

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Awiqli 700 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec* (equivalentes a 26,8 mg de insulina icodec).

Cada caneta pré-cheia contém 700 unidades de insulina icodec em 1 ml de solução.

Cada caneta pré-cheia contém 1050 unidades de insulina icodec em 1,5 ml de solução.

Cada caneta pré-cheia contém 2100 unidades de insulina icodec em 3 ml de solução.

*produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (FlexTouch).

Solução isotónica transparente e incolor com um pH de aproximadamente 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes mellitus em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Este medicamento é uma insulina basal para administração subcutânea uma vez por semana. Destina-se a ser administrado no mesmo dia da semana.

A potência dos análogos de insulina, incluindo a insulina icodec, é expressa em unidades. Uma (1) unidade de insulina icodec corresponde a 1 unidade de insulina glargina (100 unidades/ml), 1 unidade de insulina detemir, 1 unidade de insulina degludec ou 1 unidade internacional de insulina humana.

Awiqli está disponível numa dosagem, 700 unidades/ml. A dose necessária é marcada em unidades. Pode administrar-se uma dose de 10-700 unidades por injeção, em aumentos de 10 unidades.

Em doentes com diabetes mellitus tipo 1, este medicamento tem de ser combinado com um bólus de insulina para cobrir as necessidades de insulina às refeições.

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2, este medicamento pode ser administrado isoladamente ou em associação com medicamentos antidiabéticos orais, com agonistas do recetor GLP-1 e com insulina em bólus. Quando a insulina icodec é adicionada à terapêutica com sulfonilureia, deve ser considerada a descontinuação ou a redução da dose de sulfonilureia. Ver secções 4.5 e 5.1.

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

Devido à longa semivida da insulina icodec, não é aconselhável o ajuste posológico durante a doença aguda nem se os doentes fizerem alterações a curto prazo no seu nível de atividade física ou dieta habitual. Nestas situações, os doentes devem ser instruídos a consultar o seu profissional de saúde para obter mais orientações sobre outros ajustes aplicáveis, por exemplo, ingestão de glucose ou alterações a outros medicamentos que diminuam a glucose.

Início de Awiqli

Doentes com diabetes mellitus tipo 2 (sem tratamento prévio com insulina)

A dose semanal inicial recomendada é de 70 unidades, seguida de ajustes posológicos a nível individual, uma vez por semana.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1 recentemente diagnosticada

A segurança e eficácia de Awiqli em doentes que foram recentemente diagnosticados com diabetes tipo 1, sem tratamento prévio com insulina, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Ver secção 4.4.

Transferência de insulina basal uma ou duas vezes por dia para Awiqli na diabetes tipo 2 e tipo 1

A primeira dose semanal de Awiqli deve ser administrada no dia seguinte à última dose de insulina basal uma vez por dia ou duas vezes por dia.

Ao mudar os doentes de insulina basal uma vez por dia ou duas vezes por dia, a dose semanal recomendada de Awiqli é a dose basal diária total multiplicada por 7. Apenas para a primeira injeção (dose da semana 1), recomenda-se uma dose adicional única de 50% de Awiqli se se pretender alcançar um controlo glicémico mais rápido em doentes com diabetes tipo 2. Para os doentes com diabetes mellitus tipo 1, esta dose é sempre recomendada (apenas para a primeira injeção). Se a dose adicional única de 50% de Awiqli for administrada, a dose da primeira semana deve ser a dose de insulina basal diária total multiplicada por 7 e depois multiplicada por 1,5, arredondada para as 10 unidades mais próximas (ver Quadro 1).

A dose adicional única não deve ser adicionada a partir da segunda injeção (ver secção 4.4). A segunda dose semanal de Awiqli é a dose basal diária total multiplicada por 7.

A terceira dose e a dose semanal subsequente devem basear-se nas necessidades metabólicas do doente, nos resultados da monitorização da glicemia e no objetivo de controlo glicémico até ser alcançada a glicemia em jejum pretendida. O ajuste da dose deve ser feito com base nos valores da automedicação da glucose em jejum no dia da titulação e nos dois dias anteriores.

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

Quadro 1 Dose de Awiqli ao mudar de insulina basal uma ou duas vezes por dia, para doentes com diabetes tipo 2 e diabetes tipo 1, caso inicialmente (semana 1) seja administrada uma dose adicional única

Dose diária total anterior de insulina basal uma ou duas vezes por dia (unidades)	Dose recomendada de Awiqli uma vez por semana (unidades) ^a	
	Semana 1 ^b	Semana 2 ^c
10	110	70
11	120	80
12	130	80

Dose diária total anterior de insulina basal uma ou duas vezes por dia (unidades)	Dose recomendada de Awiqli uma vez por semana (unidades) ^a	
	Semana 1 ^b	Semana 2 ^c
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	1050 ^d	700

^a todas as doses são arredondadas para as 10 unidades mais próximas

^b 1,5 x dose basal diária total anterior de insulina multiplicada por 7. É recomendada uma dose adicional única administrada na semana 1, se se pretender alcançar um controlo glicémico mais rápido em doentes com diabetes tipo 2. Para os doentes com diabetes mellitus tipo 1, esta dose é sempre recomendada

^c dose basal diária total anterior de insulina multiplicada por 7

^d quando a dose necessária é maior do que a dose máxima da caneta pré-cheia (700 unidades), pode ser necessária uma dose dividida em duas injeções.

Omissão de uma dose

Se uma dose for omitida, recomenda-se que a mesma seja administrada assim que possível.

Doentes com diabetes tipo 1

Os doentes com diabetes tipo 1 devem ser instruídos para continuar a sua dose de uma vez por semana. O regime posológico semanal passará, então, para o dia da semana em que a dose omitida foi administrada.

Deve ser feita a monitorização da glucose plasmática em jejum.

Se o dia original da administração de uma vez por semana for para ser mantido, o tempo entre as doses subsequentes pode ser sucessivamente alargado até ser finalmente atingido o mesmo dia de administração.

Doentes com diabetes tipo 2

Se esta situação ocorrer ainda dentro do prazo de 3 dias após a omissão da dose, o doente com diabetes tipo 2 pode retomar a posologia original de uma vez por semana. Deve ser feita a monitorização da glucose plasmática em jejum.

Caso tenham decorrido mais de 3 dias, a dose omitida deve ainda ser administrada o mais rapidamente possível. O regime posológico semanal passará, então, para o dia da semana em que a dose omitida foi administrada. Se o dia original da administração de uma vez por semana for para ser mantido, o tempo entre as doses subsequentes pode ser sucessivamente alargado até ser finalmente atingido o mesmo dia de administração.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 4.8).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso renal. Em doentes com compromisso renal, recomenda-se uma monitorização da glucose mais frequente (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático. Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se uma monitorização da glucose mais frequente (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Awiqli em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para utilização por via subcutânea.

Awiqli não pode ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode originar uma hipoglicemia grave.

Este medicamento não pode ser administrado por via intramuscular, uma vez que pode alterar a absorção.

Este medicamento não pode ser utilizado em bombas de perfusão de insulina.

Awiqli é administrado por via subcutânea através de injeção na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de injeção devem ser sempre alternados dentro da mesma área, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser instruídos a utilizar sempre uma agulha nova. A reutilização de agulhas para canetas pré-cheias aumenta o risco de bloqueio das agulhas, o que pode provocar subdosagem ou sobredosagem. No caso de agulhas bloqueadas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização que acompanham o folheto informativo.

Awiqli está disponível numa caneta pré-cheia. A janela de dose mostra o número de unidades de insulina icodec a injetar. Não é necessário recalcular a dose. A caneta pré-cheia administra 10-700 unidades em aumentos de 10 unidades.

Awiqli não pode ser retirado do cartucho da caneta pré-cheia para uma seringa (ver secção 4.4).

Para obter mais informações antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipoglicemia

Pode ocorrer uma hipoglicemia se a dose de insulina for demasiado elevada em relação às necessidades de insulina (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9).

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico enérgico não planeado pode conduzir a uma hipoglicemia.

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

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

A adesão do doente à dose e regime dietético, a administração correta de insulina e a sensibilização para os sintomas de hipoglicemia são essenciais para reduzir o risco de hipoglicemia. Os fatores que aumentam a suscetibilidade a hipoglicemia requerem uma monitorização particularmente atenta. Estes incluem:

- alteração na área de injeção
- melhor sensibilidade à insulina (por exemplo, pela eliminação de fatores de stress)
- atividade física invulgar, aumentada ou prolongada
- doença intercorrente (por exemplo, vómitos, diarreia, febre)
- ingestão inadequada de alimentos e refeições perdidas
- consumo de álcool
- certas doenças endócrinas não compensadas (por exemplo, no hipotiroidismo e na insuficiência da hipófise anterior ou adrenocortical)
- tratamento concomitante com outros medicamentos (ver secção 4.5).

O efeito prolongado de Awiqli pode atrasar a recuperação da hipoglicemia. Após o início de um episódio de hipoglicemia, é recomendado que o doente meça cuidadosamente a glucose sanguínea até recuperar.

Doentes com diabetes tipo 1

Para doentes com diabetes tipo 1 tratados com insulina icodec houve um maior risco de hipoglicemia comparativamente à insulina degludec (ver secções 4.8 e 5.1). Os doentes com diabetes tipo 1 só devem ser tratados com insulina icodec se for esperado um benefício claro de uma posologia semanal.

A segurança e eficácia da insulina icodec em doentes recentemente diagnosticados com diabetes tipo 1, sem tratamento prévio com insulina, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Hiperglicemia

É recomendada a administração de insulina de ação rápida em episódios de hiperglicemia grave. Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento, em doentes que necessitem de insulina, pode conduzir a hiperglicemia e, potencialmente, a cetoacidose diabética. Além disso, as doenças concomitantes, especialmente as infeções, podem conduzir a hiperglicemia e, conseqüentemente, aumentar as necessidades de insulina.

Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia surgem de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, assim como hálito cetônico. A hiperglicemia não tratada pode eventualmente resultar em cetoacidose diabética, que é potencialmente fatal.

Transferência de outras insulinas para insulina icodec

Num doente, a transferência entre outro medicamento de insulina e a insulina icodec deve ser efetuada sob supervisão médica e pode resultar na necessidade de uma alteração na posologia (ver secção 4.2).

Durante a transferência de insulina basal diária para a insulina icodec semanal, podem ocorrer erros de medicação sob a forma de, por exemplo, sobredosagem, erros de dosagem ou esquecimento de se remover a dose adicional única recomendada após a primeira injeção. Estes erros podem resultar em hipoglicemia, hiperglicemia e/ou outras conseqüências clínicas. Por conseguinte, os doentes devem ser instruídos a verificar se injetam a dose correta, especialmente para a primeira e segunda injeções (ver secções 4.2 e 4.9).

Os doentes com dúvidas sobre a dose correta devem ser instruídos a consultar o seu médico para orientação adicional.

Lipodistrofia e amiloidose cutânea

Os doentes devem ser instruídos a realizar a troca constante do local de injeção para reduzir o risco de desenvolvimento de lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um potencial risco de atraso na absorção de insulina e de agravamento do controlo glicémico após a administração de injeções de insulina em locais com estas reações. Foi notificado que uma alteração súbita no local de injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. Recomenda-se a monitorização da glicemia após a alteração do local da injeção de uma área afetada para uma área não afetada, podendo ser considerado o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos.

Afeções oculares

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

Evitar erros na utilização do medicamento

Os doentes devem receber instruções para verificarem sempre o rótulo da caneta de insulina antes de cada injeção, de modo a evitar trocas acidentais entre a insulina icodec uma vez por semana e outras insulinas. Os doentes devem verificar visualmente as unidades marcadas no marcador de doses da caneta pré-cheia. Os doentes invisuais ou com alterações da visão devem receber instruções no sentido de obter sempre ajuda/assistência de outra pessoa que não tenha problemas de visão e saiba utilizar a caneta pré-cheia.

Para evitar erros de posologia e potencial sobredosagem, os doentes e os profissionais de saúde nunca devem utilizar uma seringa para retirar o medicamento do cartucho da caneta pré-cheia.

Em caso de agulhas bloqueadas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização que acompanham o folheto informativo.

Imunogenicidade

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode requerer um ajuste da dose de insulina, de forma a corrigir a tendência para hiper ou hipoglicemia (ver secções 5.1 e 5.2).

Associação de pioglitazona com insulinas

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É conhecido que há vários medicamentos que podem interagir com o metabolismo da glucose.

Medicamentos que podem reduzir as necessidades de insulina

Medicamentos antidiabéticos, agonistas do recetor GLP-1, sulfonilureia, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina

Contraceptivos orais, tiazidas, glucocorticóides, hormonas da tiróide, simpaticomiméticos, hormona do crescimento e danazol.

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

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

Os beta bloqueadores podem ocultar os sintomas de hipoglicemia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Os estudos de reprodução em animais com insulina icodec não revelaram quaisquer efeitos no que respeita à embriotoxicidade e teratogenicidade.

Devido à falta de experiência durante a gravidez, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a descontinuar Awiqli se ficarem grávidas ou desejarem engravidar.

Amamentação

Desconhece-se se a insulina icodec é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram a excreção de insulina icodec no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com insulina iodec tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em animais com insulina iodec não revelaram quaisquer reações adversas na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Awiqli sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. A capacidade de concentração e de reação do doente pode diminuir como resultado da hipoglicemia ou hiperglicemia ou, por exemplo, como resultado de insuficiência visual. Este facto pode constituir um risco em situações onde estas capacidades têm uma importância especial (por exemplo, condução de automóveis ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções, de modo a evitarem a hipoglicemia durante a condução. Isto é particularmente importante em doentes que têm uma percepção reduzida ou inexistente dos sinais de aviso de hipoglicemia ou que sofrem de hipoglicemias frequentes. Nestas circunstâncias, o doente deve ser alertado sobre a sua capacidade para conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada durante ensaios clínicos com insulina icodec é a hipoglicemia (ver secções 4.4 e 5.1).

Lista tabelar das reações adversas

O perfil de segurança global da insulina icodec baseia-se em seis ensaios de fase 3 (ONWARDS 1-6) em que um total de 2170 doentes foram expostos a insulina icodec, 1880 com diabetes tipo 2 e 290 com diabetes tipo 1.

As reações adversas descritas abaixo baseiam-se em dados de ensaios clínicos e são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo o MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2 Lista tabelar das reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos segundo o MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade***	

Classes de Sistemas de Órgãos segundo o MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia*			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Reação no local de injeção Edema periférico**		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Lipodistrofia

* A hipoglicemia é definida abaixo

** Termo agrupado que abrange acontecimentos adversos relacionados com edema periférico

*** Termo agrupado que abrange acontecimentos adversos relacionados com hipersensibilidade.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

A hipoglicemia é a reação adversa ao medicamento mais frequentemente observada em doentes a utilizar insulina icodec (ver secções 4.4 e 5.1).

Em ensaios clínicos de fase 3 com insulina icodec, a hipoglicemia grave foi definida como hipoglicemia associada a défice cognitivo grave que requer assistência externa para recuperação e hipoglicemia clinicamente significativa foi definida como valor de glucose plasmática inferior a 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Diabetes tipo 2

A proporção de doentes que notificaram episódios de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa para insulina icodec vs insulina basal diária foi de 9%-12% vs 6%-11% em doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio com insulina (ONWARDS 1, 3 e 5), 14% vs 7% em doentes com diabetes tipo 2 previamente tratados com insulina basal (ONWARDS 2) e 51% vs 56% em doentes com diabetes tipo 2 anteriormente em regime de insulina basal em bólus (ONWARDS 4).

As taxas de episódios de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa por doente/ano de exposição para a insulina icodec vs a insulina basal diária foram as seguintes: ONWARDS 1: 0,30 vs 0,16; ONWARDS 3: 0,31 vs 0,15; ONWARDS 5: 0,19 vs 0,14 (doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio com insulina); ONWARDS 2: 0,73 vs 0,27 (doentes com diabetes tipo 2 previamente tratados com insulina basal) e ONWARDS 4: 5,64 vs 5,62 (doentes com diabetes tipo 2 anteriormente em regime de insulina basal em bólus).

A fase principal do ensaio ONWARDS 1 foi seguida de uma extensão com 26 semanas de duração de tratamento para investigar a segurança a longo prazo. No ensaio completo, a proporção de doentes com episódios de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa para a insulina icodec vs a insulina glargina 100 unidades/ml foi de 12% vs 14% e a taxa foi de 0,30 vs 0,16 episódios por doente/anos de exposição.

Para informação sobre os comparadores de insulina basal diários utilizados em cada ensaio, ver secção 5.1.

Diabetes tipo 1

A proporção de doentes que notificaram episódios de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa para a insulina icodec vs insulina degludec foi de 85% vs 76% em doentes com diabetes tipo 1

previamente tratados com insulina basal. A taxa de episódios de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa por doente/anos de exposição para a insulina icodec comparativamente à insulina degludec foi de 19,93 vs 10,37.

O ensaio ONWARDS 6 foi seguido de uma extensão com 26 semanas de duração de tratamento para investigar a segurança a longo prazo. No ensaio completo, a proporção de doentes com episódios de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa para a insulina icodec vs insulina degludec foi de 91% vs 86% e a taxa foi de 17,00 vs 9,16 episódios por doente/anos de exposição.

Ver também a secção 5.1.

Nos ensaios ONWARDS, a maioria dos episódios hipoglicémicos foram observados nos dias 2-4 após a administração semanal.

Hipersensibilidade

Tal como com outras insulinas, podem ocorrer reações alérgicas com a insulina icodec. As reações alérgicas de tipo imediato à própria insulina ou aos excipientes acarretam um potencial risco de vida.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (tais como urticária, inchaço dos lábios e inchaço do rosto) no programa de fase 3a com insulina icodec. Foram notificadas reações de hipersensibilidade em 0,4% dos doentes tratados com insulina icodec comparativamente a 0,6% dos doentes tratados com insulina basal diária. Dois dos 10 acontecimentos notificados pelos doentes tratados com insulina icodec foram severos (urticária) e um destes foi também notificado como grave.

Reações no local da injeção

Em ensaios de fase 3, foram notificadas reações no local da injeção em 1,6% dos doentes tratados com insulina icodec comparativamente a 1,4% dos doentes tratados com insulina basal diária. A maioria das reações no local da injeção nos doentes tratados com insulina icodec (75%) foram notificadas no ensaio em dupla ocultação, dupla simulação, controlado por substância ativa (ONWARDS 3). Nos doentes tratados com insulina basal diária, 21% das reações no local da injeção foram notificadas no ONWARDS 3.

No geral, nos ensaios de fase 3, os sinais e sintomas mais frequentes de reações no local da injeção foram eritema e prurido. A intensidade máxima das reações no local da injeção para os doentes tratados com insulina icodec foi ligeira (94%) ou moderada (6%). Nenhuma das reações no local da injeção foi grave.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Podem desenvolver-se lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea no local da injeção, atrasando a absorção local de insulina. A troca constante do local de injeção na respetiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glucose ou outros produtos que contenham açúcar. Assim, recomenda-se que o doente tenha sempre consigo produtos que contenham açúcar.
- Episódios graves de hipoglicemia, em que o doente não consegue tratar de si próprio, podem ser tratados com glucagom administrado por via intramuscular, subcutânea ou intranasal por uma pessoa com experiência, ou com glucose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. A glucose tem que ser administrada por via intravenosa no caso do doente não responder ao glucagom no período de 10 a 15 minutos. Após ter recuperado a consciência, é recomendada a administração oral de hidratos de carbono ao doente, como forma de prevenção de recaídas.

Os acontecimentos de sobredosagem podem ocorrer durante a transferência de insulina basal uma ou duas vezes por dia para insulina icodec, especialmente se a dose adicional única, contra a recomendação, continuar a ser administrada após a primeira injeção (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos utilizados na diabetes, insulinas e análogos para injeção, ação prolongada, código ATC: A10AE07.

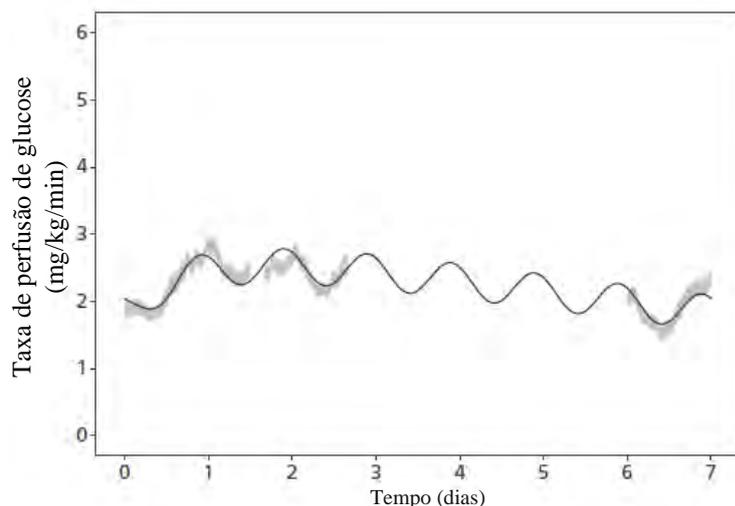
Mecanismo de ação

O efeito lento e contínuo de diminuição da glucose da insulina icodec é impulsionado pela ligação à albumina, bem como pela reduzida ligação ao recetor da insulina e depuração. A semivida prolongada da insulina icodec reflete um depósito de insulina icodec na circulação e no compartimento intersticial, a partir do qual a insulina icodec é libertada lenta e continuamente e liga-se especificamente ao recetor de insulina. Quando a insulina icodec se liga ao recetor de insulina humana origina os mesmos efeitos farmacológicos que a insulina humana.

A principal ação da insulina, incluindo a insulina icodec, é regular o metabolismo da glucose. A insulina e os seus análogos reduzem a glicemia, ativando recetores de insulina específicos para estimular a captação periférica de glucose, especialmente pelo músculo esquelético e gordura, bem como para inibir a produção hepática de glucose. A insulina inibe também a lipólise, a proteólise e estimula a síntese proteica.

Efeitos farmacodinâmicos

As propriedades farmacodinâmicas em estado estacionário da insulina icodec foram investigadas num ensaio com doentes com diabetes tipo 2. As propriedades farmacodinâmicas parciais da insulina icodec foram medidas em 3 *clamps* euglicémicos (6,7 mmol/l) durante o estado estacionário, abrangendo 3,5 do intervalo posológico de 7 dias. Os perfis da taxa de perfusão de glucose (TPG) para os três *clamps* são apresentados em conjunto com os dados derivados do modelo, sugerindo que a duração do efeito de diminuição de glucose abrange uma semana completa (Figura 1).



Notas: As áreas sombreadas constituem um erro padrão da média dos perfis da taxa de perfusão de glicose (TPG) individuais (agrupado ao longo de três semanas em estado estacionário). A linha é a média de perfis da TPG previstos no modelo individual (para uma semana em estado estacionário). Com base nos dados em que a insulina icodec foi injetada às 20:00 (correspondente ao dia 0).

Figura 1 Perfil da taxa de perfusão de glicose durante uma semana completa da insulina icodec em estado estacionário na diabetes tipo 2

O estado estacionário clínico foi atingido após 2-4 semanas após o início do tratamento com insulina icodec sem uma dose adicional única e 2-3 semanas após início do tratamento com insulina icodec com uma dose adicional única de 50% com a primeira dose.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia da insulina icodec foram avaliadas em cinco ensaios clínicos de fase 3, multinacionais, aleatorizados, controlados por substância ativa, em regime aberto ou em ocultação, de grupos paralelos, com 26 ou 52 semanas de duração (ONWARDS 1-4 e 6). Os ensaios expuseram 1628 doentes à insulina icodec (1338 na diabetes mellitus tipo 2 e 290 na diabetes mellitus tipo 1). Nos ensaios foi seguida uma abordagem de terapêutica-por-objetivos. O alvo glicémico foram os valores de glicose plasmática automeçada (GPAM) em jejum, antes do pequeno almoço, de 4,4-7,2 mmol/l. Com base nos últimos 3 valores de GPAM antes do pequeno almoço, a dose de insulina icodec foi mantida estável ou ajustada para cima ou para baixo de acordo com o calendário do ensaio (semanalmente ou em semanas alternadas).

A segurança e eficácia da insulina icodec foram avaliadas em doentes com diabetes mellitus tipo 2 sem tratamento prévio com insulina (ONWARDS 1 e 3), em doentes com diabetes mellitus tipo 2 previamente tratados com insulina basal (ONWARDS 2), em doentes com diabetes mellitus tipo 2 previamente tratados em regime basal-bólus (ONWARDS 4) e em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (ONWARDS 6). O objetivo primário para os ensaios de fase 3 foi demonstrar o efeito no controlo glicémico da insulina icodec uma vez por semana em comparação com uma insulina basal diária (insulina degludec ou insulina glargina) na população específica de diabetes investigada. Isto incluiu a comparação da alteração na HbA_{1c} desde o início até ao fim do tratamento com o comparador, para confirmar a não inferioridade. Os doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) foram excluídos do estudo ONWARDS 1-4 e 6.

Doentes com diabetes mellitus tipo 2

Num ensaio em regime aberto de 52 semanas, com uma fase de extensão de 26 semanas (ONWARDS 1), 984 doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio com insulina foram aleatorizados para insulina icodec e insulina glargina (100 unidades/ml). No início do ensaio, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 11,5 anos, uma HbA_{1c} média de 69 mmol/mol (8,5%), uma glicose plasmática média em jejum (GPJ) de 10,3 mmol/l e um IMC médio de 30,1 kg/m² (Quadro 3).

Num ensaio de 26 semanas em dupla ocultação (ONWARDS 3), 588 doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio com insulina foram aleatorizados para insulina icodec e insulina degludec (100 unidades/ml). No início do ensaio, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 11,3 anos, uma HbA_{1c} média de 69 mmol/mol (8,5%), uma GPJ média de 10,1 mmol/l e um IMC médio de 29,6 kg/m². O ensaio foi estratificado de acordo com a região e tratamento com sulfonilureia ou glinidas (Quadro 3).

Num ensaio de 26 semanas em regime aberto (ONWARDS 2), 526 doentes com diabetes tipo 2 tratados com insulina basal foram aleatorizados para insulina icodec e insulina degludec (100 unidades/ml). No início do ensaio, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 16,7 anos, uma HbA_{1c} média de 65 mmol/mol (8,1%), uma GPJ média de 8,4 mmol/l e um IMC médio de 29,3 kg/m² (Quadro 4).

Num ensaio de 26 semanas em regime aberto (ONWARDS 4), 582 doentes com diabetes tipo 2 tratados em regime basal-bólus foram aleatorizados para insulina icodec e insulina glargina (100 unidades/ml). No início do estudo, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 17,1 anos, uma HbA_{1c} média de 67 mmol/mol (8,3%), uma GPJ média de 9,4 mmol/l e um IMC médio de 30,3 kg/m² (Quadro 5).

Os ensaios com doentes com diabetes mellitus tipo 2 permitiram a manutenção do atual tratamento antidiabético não insulínico no mesmo nível de dose, exceto para glinidas ou sulfonilureias. Para minimizar o risco de hipoglicemia, o tratamento com glinidas ou sulfonilureias foi descontinuado (ONWARDS 1-2 e 4) ou reduzido em aproximadamente 50% na aleatorização (ONWARDS 3).

Quadro 3 Resultados de ensaios clínicos em dupla ocultação (26 semanas) e em regime aberto (52 semanas) em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (sem tratamento prévio com insulina) – ONWARDS 3 e ONWARDS 1

	26 semanas de tratamento – ONWARDS 3		52 semanas de tratamento – ONWARDS 1	
	Insulina icodec	Insulina degludec	Insulina icodec	Insulina glargina 100 unidades/ml
N (Conjunto de análise completo)	294	294	492	492
HbA_{1c} (mmol/mol)				
Início do ensaio	69,96	69,23	69,44	68,79
Fim do ensaio*	52,42	54,71	52,21	54,34
Variação desde o início do ensaio*	-17,18	-14,88	-16,91	-14,78
Diferença estimada	-2,30 [-3,73; -0,87] ^a		-2,13 [-3,93; -0,32] ^a	
HbA_{1c} (%)				
Início do ensaio	8,55	8,48	8,50	8,44
Fim do ensaio*	6,95	7,16	6,93	7,12
Variação desde o início do ensaio*	-1,57	-1,36	-1,55	-1,35
Diferença estimada	-0,21 [-0,34; -0,08] ^a		-0,19 [-0,36; -0,03] ^a	
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c}				
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3*	52,13	39,86	52,56	42,58

	26 semanas de tratamento – ONWARDS 3		52 semanas de tratamento – ONWARDS 1	
	Insulina icodec	Insulina degludec	Insulina icodec	Insulina glargina 100 unidades/ml
Razão de probabilidade estimada	1,64 [1,16; 2,33] ^{b, c}		1,49 [1,15; 1,94] ^{b, c}	
Glucose plasmática em jejum (mmol/l)				
Início do ensaio	10,37	9,78	10,28	10,31
Fim do ensaio*	7,06	7,08	6,95	6,96
Varição desde o início do ensaio*	-3,01	-2,99	-3,35	-3,33
Diferença estimada	-0,02 [-0,34; 0,29] ^b		-0,01 [-0,27; 0,24] ^b	
Tempo no intervalo (3,9-10,0 mmol/l) (%)				
Semanas 48-52	N/A		71,94	66,90
Diferença estimada	N/A		4,27 [1,92; 6,62]; p < 0,001 ^{a, d}	
Taxa de hipoglicemia por doente/anos de exposição (percentagem de doentes)				
Nível 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Razão de taxa estimada	2,09 [0,99; 4,41] ^b		1,67 [0,99; 2,84] ^b	
Nível 3	0 (0)	0,01 (0,7)	<0,01 (0,2)	0 (0,6)
Nível 2 ou nível 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Razão de taxa estimada	1,82 [0,87; 3,80] ^b		1,64 [0,98; 2,75] ^b	

PYE = Doente/anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% está indicado em “[]”

* Média de mínimos quadrados (LS)

^a p < 0,05 para superioridade, ajustado para multiplicidade

^b sem correção para multiplicidade

^c maiores probabilidades de alcançar o objetivo de HbA_{1c} sem hipoglicemia de nível 3 ou nível 2 nas 12 semanas anteriores em doentes tratados com insulina icodec

^d 4,27% corresponde a aproximadamente mais 61 minutos dentro do intervalo por dia.

Quadro 4 Resultados do ensaio clínico aberto em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (doentes previamente tratados apenas com insulina basal) – ONWARDS 2

	26 semanas de tratamento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
N (Conjunto de análise completo)	263	263
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Início do ensaio	65,76	65,02
Fim do ensaio*	55,19	57,64
Varição desde o início do ensaio*	-10,20	-7,75
Diferença estimada	-2,45 [-4,05; -0,84] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Início do ensaio	8,17	8,10
Fim do ensaio*	7,20	7,42

	26 semanas de tratamento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
Varição desde o início do ensaio*	-0,93	-0,71
Diferença estimada	-0,22 [-0,37; -0,08] ^a	
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c}		
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3*	36,73	26,79
Razão de probabilidade estimada	1,59 [1,07; 2,36] ^{b, c}	
Glucose plasmática em jejum (mmol/l)		
Início do ensaio	8,45	8,36
Fim do ensaio*	6,83	6,79
Varição desde o início do ensaio*	-1,58	-1,62
Diferença estimada	0,04 [-0,28; 0,36] ^b	
Tempo no intervalo (3,9-10,0 mmol/l) (%)		
Semanas 22-26	63,13	59,50
Diferença estimada	2,41 [-0,84; 5,65] ^{b, d}	
Taxa de hipoglicemia por doente/anos de exposição (percentagem de doentes)		
Nível 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Razão de taxa estimada	1,98 [0,95; 4,12] ^b	
Nível 3	0 (0)	0,01 (0,4)
Nível 2 ou nível 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Razão de taxa estimada	1,93 [0,93; 4,02] ^b	

PYE = Doente/anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% está indicado em “[]”

* Média de mínimos quadrados (LS)

^a p < 0,05 para superioridade, ajustado para multiplicidade

^b sem correção para multiplicidade

^c maiores probabilidades de alcançar o objetivo de HbA_{1c} sem hipoglicemia de nível 3 ou nível 2 nas 12 semanas anteriores em doentes tratados com insulina icodec

^d 2,41% corresponde a aproximadamente mais 35 minutos dentro do intervalo por dia.

Quadro 5 Resultados do ensaio clínico aberto em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (doentes previamente tratados em regime basal-bólus) – ONWARDS 4

	26 semanas de tratamento	
	Insulina icodec	Insulina glargina 100 unidades/ml
N (Conjunto de análise completo)	291	291
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Início do ensaio	67,11	67,35
Fim do ensaio*	54,58	54,35
Varição desde o início do ensaio*	-12,65	-12,88
Diferença estimada	-0,22 [-1,20; 1,65] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Início do ensaio	8,29	8,31

	26 semanas de tratamento	
	Insulina icodec	Insulina glargina 100 unidades/ml
Fim do ensaio *	7,14	7,12
Varição desde o início do ensaio *	-1,16	-1,18
Diferença estimada	0,02 [-0,11; 0,15] ^a	
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c}		
< 7% sem episódios hipoglicémicos de nível 2 ou 3 *	26,48	25,24
Razão de probabilidade estimada	1,07 [0,73; 1,55] ^b	
Glucose plasmática em jejum (mmol/l)		
Início do ensaio	9,24	9,60
Fim do ensaio *	7,67	7,81
Varição desde o início do ensaio *	-1,75	-1,61
Diferença estimada	-0,14 [-0,59; 0,31] ^b	
Tempo no intervalo (3,9-10,0 mmol/l) (%)		
Semanas 22-26	66,88	66,44
Diferença estimada	0,29 [-2,52; 3,09] ^{b, c}	
Taxa de hipoglicemia por doente/anos de exposição (percentagem de doentes)		
Nível 2	5,60 (50,9)	5,61(55,0)
Razão de taxa estimada	0,99 [0,73; 1,34] ^b	
Nível 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Razão de taxa estimada	2,19 [0,20; 24,44] ^b	
Nível 2 ou nível 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Razão de taxa estimada	0,99 [0,73; 1,33] ^b	

PYE = Doente/anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% está indicado em “[]”

* Média de mínimos quadrados (LS)

^a p < 0,05 para não inferioridade, ajustado para multiplicidade. A margem de não inferioridade de 0,3% foi escolhida para este parâmetro de avaliação

^b sem correção para multiplicidade

^c 0,29% corresponde a aproximadamente mais 4 minutos dentro do intervalo por dia.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1

Num ensaio em regime aberto de 26 semanas, com uma fase de extensão de 26 semanas (ONWARDS 6), 582 doentes com diabetes tipo 1 tratados em regime bólus basal foram aleatorizados para insulina icodec e insulina degludec (100 unidades/ml). No início do estudo, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 19,5 anos, uma HbA_{1c} média de 60 mmol/mol (7,6%), uma GPJ média de 9,8 mmol/l e um IMC médio de 26,5 kg/m². O ensaio foi estratificado por tratamento com insulina basal pré-ensaio (insulina glargina 300 unidades/ml duas vezes por dia ou uma vez por dia) e HbA_{1c} (< 8% ou ≥ 8%) na seleção (Quadro 6).

Quadro 6 Resultados do ensaio clínico aberto em adultos com diabetes mellitus tipo 1 – ONWARDS 6

	26 semanas de tratamento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
N (Conjunto de análise completo)	290	292
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Início do ensaio	59,46	59,95
Fim do ensaio *	54,62	54,09
Variação desde o início do ensaio *	-5,08	-5,61
Diferença estimada	0,53 [-1,46; 2,51] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Início do ensaio	7,59	7,63
Fim do ensaio *	7,15	7,10
Variação desde o início do ensaio *	-0,47	-0,51
Diferença estimada	0,05 [-0,13; 0,23] ^a	
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c}		
< 7% sem episódios hipoglicémicos de nível 2 ou 3*	9,55	16,74
Razão de probabilidade estimada	0,52 [0,33; 0,85] ^{b, c}	
Glucose plasmática em jejum (mmol/l)		
Início do ensaio	9,94	9,56
Fim do ensaio *	8,91	7,88
Variação desde o início do ensaio *	-0,84	-1,87
Diferença estimada	1,03 [0,48; 1,59] ^b	
Tempo no intervalo (3,9-10,0 mmol/l) (%)**		
Semanas 22-26	59,10	60,85
Diferença estimada	-2,00 [-4,38; 0,38] ^{b, d}	
Taxa de hipoglicemia por doente/anos de exposição (percentagem de doentes)		
Nível 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Razão de taxa estimada	1,88 [1,53; 2,32] ^b	
Nível 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Razão de taxa estimada	2,08 [0,39; 10,96] ^b	
Nível 2 ou nível 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Razão de taxa estimada	1,89 [1,54; 2,33] ^b	

PYE = Doente/anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% está indicado em “[]”

* Média de mínimos quadrados (LS)

** Os dados de MCG sem ocultação foram recolhidos de um ensaio em doentes com diabetes mellitus tipo 1

^a p < 0,05 para não inferioridade, ajustado para multiplicidade. A margem de não inferioridade de 0,3% foi escolhida para este parâmetro de avaliação

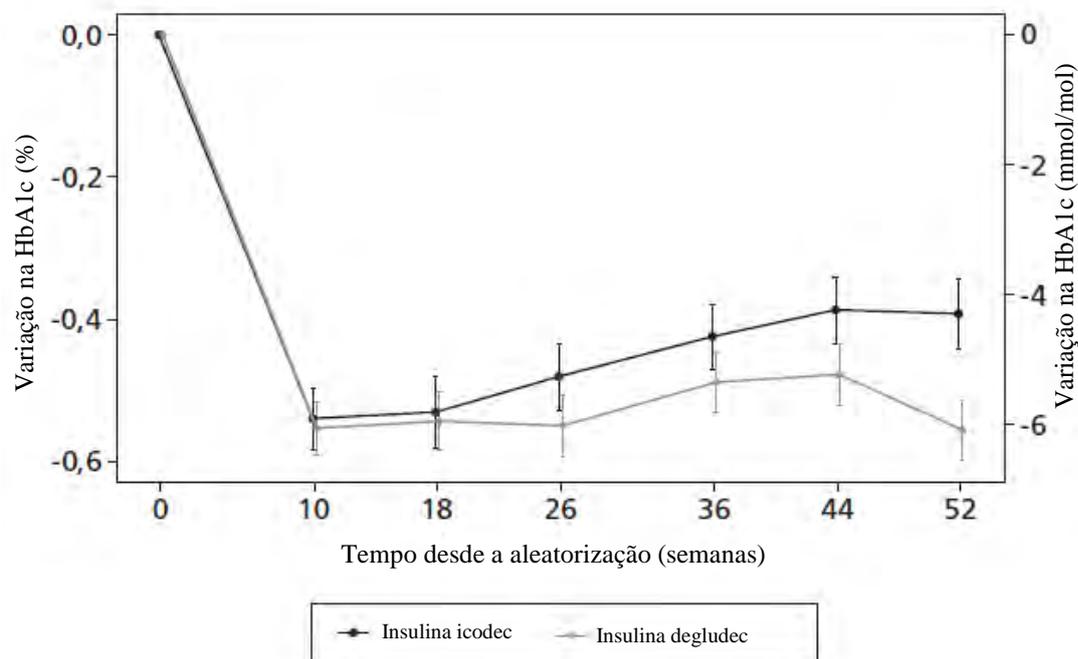
^b sem correção para multiplicidade

^c maiores probabilidades de alcançar o objetivo de HbA_{1c} sem hipoglicemia de nível 3 ou nível 2 nas 12 semanas anteriores em doentes tratados com insulina degludec

^d -2,00% corresponde a aproximadamente menos 29 minutos gastos dentro do intervalo por dia.

Dados da extensão para o ONWARDS 6

No ensaio completo ONWARDS 6, incluindo a fase de extensão de 26 semanas, em doentes com diabetes mellitus tipo 1, a redução da HbA_{1c} desde o início do ensaio para a insulina icodec vs insulina degludec foi de -0,37% vs -0,54% (média de mínimos quadrados [LS]; diferença estimada de tratamento 0,17 [0,02;0,31]).



Notas: Dados observados, incluindo dados obtidos após descontinuação prematura do tratamento. Conjunto de análise completo.

Legenda: Média (símbolo) ± erro padrão da média (barras de erro).

Figura 2 HbA_{1c} por semana de tratamento no ONWARDS 6 – variação desde o início do ensaio até à semana 52.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos ensaios com Awiqli em todos os subgrupos da população pediátrica (dos 0 aos 18 anos) para o tratamento da diabetes mellitus do tipo 1 e tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Imunogenicidade

Em doentes com diabetes tipo 2, o tratamento com insulina icodec induziu o desenvolvimento de anticorpos antifármaco (ADA) em 77%-82% dos doentes não previamente tratados com insulina (ONWARDS 3 e ensaio 4383), em 54% dos doentes previamente tratados com insulina basal diária (ONWARDS 2) e em 41% dos doentes previamente tratados com insulina em regime basal-bólus diário (ONWARDS 4). Na população de doentes com diabetes tipo 1 (ONWARDS 6), o tratamento com insulina icodec induziu o desenvolvimento de ADA em 33%. As titulações de ADA aumentaram em 37% nos doentes com diabetes tipo 1 que estavam positivos para ADA no início do ensaio. A maioria dos doentes positivos com anticorpos à insulina icodec, em ambas as populações com diabetes tipo 1 e tipo 2, tinham também anticorpos de reação cruzada à insulina humana. No geral, as titulações anticorpos anti-insulina icodec não afetaram os parâmetros avaliados de eficácia ou segurança clínicas. Ver também secções 4.4 e 5.2.

Populações especiais

A melhoria na HbA_{1c} não foi afetada pelo sexo, etnia, idade, duração da diabetes (< 10 anos e ≥ 10 anos), valor de HbA_{1c} no início do ensaio (< 8% ou ≥ 8%) ou índice de massa corporal (IMC) no início do ensaio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No geral, as propriedades farmacocinéticas (PK) foram semelhantes entre grupos avaliados por análise PK da população em ensaios confirmatórios, com uma tendência para uma exposição mais elevada para titulações mais elevadas de anticorpos antifármaco (ADA). O efeito não é considerado clinicamente relevante, uma vez que a exposição relativa (C_{avg}) encontrou-se dentro do intervalo 0,8-1,25, quando comparado com participantes negativos para ADA. De uma forma geral, a prevalência de ADA foi 70-82%. Ver secção 5.1.

Absorção

A insulina icodec é uma insulina basal que se liga de forma reversível à albumina, resultando numa libertação lenta de insulina icodec do depósito essencialmente inativo em circulação e do compartimento intersticial.

Após injeção subcutânea, o estado estacionário clínico foi atingido após 2-4 semanas após iniciar o tratamento com insulina icodec sem uma dose adicional única e 2-3 semanas após iniciar o tratamento com insulina icodec com uma dose adicional única de 50% com a primeira dose.

Após injeção subcutânea de insulina icodec, a variabilidade intra-participantes de semana a semana na exposição total é considerada baixa (o coeficiente de variação para a insulina icodec no estado estacionário foi de 5,90% em doentes com diabetes tipo 2).

Distribuição

A afinidade da insulina icodec para a albumina sérica corresponde a uma ligação às proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas propriedades farmacocinéticas da insulina icodec nos níveis de albumina sérica.

Os resultados dos estudos de ligação às proteínas *in vitro* demonstram que não existe interação clinicamente relevante entre a insulina icodec e os ácidos gordos ou outros medicamentos ligados às proteínas.

Biotransformação

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

Eliminação

A semivida após a administração subcutânea é de aproximadamente uma semana, independentemente da dose.

Linearidade

Observou-se uma proporcionalidade da dose na exposição total após administração subcutânea dentro dos limites da dose terapêutica.

Sexo, idosos, compromisso renal e hepático

No geral, as propriedades farmacocinéticas da insulina icodec foram preservadas e não houve diferença clinicamente relevante na exposição entre participantes do sexo feminino e masculino, entre participantes idosos e adultos mais jovens (com idades compreendidas entre os 18 e os 86 anos), ou entre participantes saudáveis e participantes com compromisso renal ou hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os dados não clínicos não revelam precauções especiais de segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Awikli não pode ser adicionado a fluídos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Prazo de validade após a primeira abertura da caneta

Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente, o medicamento pode ser conservado durante um máximo de 12 semanas. Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Pode ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira utilização

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Manter afastado do gerador de frio.

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1, 1,5 ou 3 ml de solução num cartucho (vidro tipo 1) com um êmbolo (halobutil) e uma membrana de borracha laminada (halobutil/polisopreno), contido numa caneta pré-cheia, multi-dose, descartável de polipropileno, polioximetileno, policarbonato e acrilonitrilo-butadieno-estireno. A tampa para o cartucho mais comprido, contendo 3 ml (2100 unidades de solução), tem um design com um clipe na tampa da caneta.

A caneta pré-cheia foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis até 8 mm de comprimento.

O corpo da caneta é verde, enquanto o rótulo da caneta é verde-escuro, com uma caixa amarela a realçar a dosagem. A embalagem exterior é verde com a dosagem da formulação indicada numa caixa de cor amarela.

Dimensão das embalagens

Awiqli, caneta pré-cheia contendo 700 unidades de insulina icodec em 1 ml de solução.

- 1 caneta pré-cheia (sem agulhas).
- 1 caneta pré-cheia 9 agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- 1 caneta pré-cheia 14 agulhas NovoFine Plus descartáveis.

Awiqli, caneta pré-cheia contendo 1050 unidades de insulina icodec em 1,5 ml de solução.

- 1 caneta pré-cheia (sem agulhas).
- 1 caneta pré-cheia com 13 agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- 1 caneta pré-cheia com 14 agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- Embalagem múltipla contendo 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias com 26 (2 embalagens de 13) agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- Embalagem múltipla contendo 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias com 28 (2 embalagens de 14) agulhas NovoFine Plus descartáveis.

Awiqli, caneta pré-cheia contendo 2100 unidades de insulina icodec em 3 ml de solução.

- 1 caneta pré-cheia (sem agulhas).
- 2 canetas pré-cheias (sem agulhas).
- 1 caneta pré-cheia com 13 agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- 1 caneta pré-cheia com 14 agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- Embalagem múltipla contendo 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias com 26 (2 embalagens de 13) agulhas NovoFine Plus descartáveis.
- Embalagem múltipla contendo 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias com 28 (2 embalagens de 14) agulhas NovoFine Plus descartáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é apenas para utilização individual.

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

Se Awiqli tiver sido congelado não pode ser utilizado.

É necessário colocar sempre uma agulha nova antes de cada injeção. As agulhas não devem ser reutilizadas. As agulhas devem ser descartadas imediatamente após a utilização.

No caso de agulhas bloqueadas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização que acompanham o folheto informativo.

Para instruções detalhadas sobre a utilização, ver o folheto informativo.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Awigli 700 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Antes do lançamento, o Titular da AIM deverá fornecer um guia educacional dirigido a todos os doentes que venham a ser tratados com Awiqli. O guia educacional visa aumentar a consciência para a

introdução da dose adicional única e a descrição dos pontos-chave da utilização, com o objetivo de minimizar o risco de erros de medicação devido a trocas e durante a transferência de uma insulina basal diária para Awiqli uma vez por semana na diabetes mellitus.

O guia educacional contém informação e instruções relacionadas com os seguintes elementos-chave:
Erros de medicação devido à transferência de uma insulina basal diária:

- Informação sobre a utilização de uma dose adicional única aquando do início do tratamento com Awiqli.
- Principais diferenças entre primeira dose e segunda dose de Awiqli.

Erros de medicação devido a trocas:

- Instruções para a adesão rigorosa ao regime de dose semanal tal como prescrito pelo profissional de saúde.
- Instruções para que seja sempre verificado o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar trocas acidentais entre Awiqli e outros produtos.
- Instruções para que seja sempre utilizada a dose recomendada pelo profissional de saúde.
- Instruções para que seja sempre utilizado o marcador de doses e o indicador de dose para selecionar a dose. Não contar os cliques da caneta para selecionar a dose.
- Instruções para verificar quantas unidades foram selecionadas antes de injetar a insulina semanal.
- Instruções para os doentes invisuais ou com insuficiência visual obterem sempre ajuda/assistência de outra pessoa com boa visão e com formação para utilizar o dispositivo de insulina.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar o teor final do guia educacional, juntamente com um plano de comunicação, com a Autoridade Competente em cada estado Membro, antes da distribuição do guia educacional no Estado Membro.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGENS SIMPLES)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Awikli 700 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia
insulina icodec

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec (equivalentes a 26,8 mg).

Cada caneta pré-cheia contém 700 unidades de insulina icodec em 1 ml de solução

Cada caneta pré-cheia contém 1050 unidades de insulina icodec em 1,5 ml de solução

Cada caneta pré-cheia contém 2100 unidades de insulina icodec em 3 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável em caneta pré-cheia

FlexTouch

1 caneta pré-cheia x 1 ml (700 unidades)

1 caneta pré-cheia x 1 ml (700 unidades) com 9 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia x 1 ml (700 unidades) com 14 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia x 1,5 ml (1050 unidades)

1 caneta pré-cheia x 1,5 ml (1050 unidades) com 13 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia x 1,5 ml (1050 unidades) com 14 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia x 3 ml (2100 unidades)

2 canetas pré-cheias x 3 ml (2100 unidades)

1 caneta pré-cheia x 3 ml (2100 unidades) com 13 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia x 3 ml (2100 unidades) com 14 agulhas descartáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
via subcutânea

uma vez por semana

A caneta mostra a dose

Cada aumento é igual a 10 unidades

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente soluções límpidas e incolores
Apenas para utilização individual
Utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção
As agulhas não estão incluídas

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Após a primeira abertura: Utilizar no prazo de 12 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Após a primeira abertura: Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Pode ser conservado no frigorífico.
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz

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

Eliminar a agulha de forma segura após cada injeção

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

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

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

EU/1/24/1815/001 1 caneta pré-cheia de 1 ml
EU/1/24/1815/002 1 caneta pré-cheia de 1 ml (com 9 agulhas)
EU/1/24/1815/003 1 caneta pré-cheia de 1 ml (com 14 agulhas)
EU/1/24/1815/004 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml
EU/1/24/1815/005 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml (com 13 agulhas)
EU/1/24/1815/006 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml (com 14 agulhas)
EU/1/24/1815/009 1 caneta pré-cheia de 3 ml
EU/1/24/1815/011 1 caneta pré-cheia de 3 ml (com 13 agulhas)
EU/1/24/1815/012 1 caneta pré-cheia de 3 ml (com 14 agulhas)
EU/1/24/1815/010 2 canetas pré-cheias de 3 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Awiqli 700

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Awikli 700 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia
insulina icodec

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec (equivalentes a 26,8 mg).

Cada caneta pré-cheia contém 1050 unidades de insulina icodec em 1,5 ml de solução

Cada caneta pré-cheia contém 2100 unidades de insulina icodec em 3 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável em caneta pré-cheia

FlexTouch

Embalagem múltipla: 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1,5 ml (1050 unidades) com 26 agulhas descartáveis

Embalagem múltipla: 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1,5 ml (1050 unidades) com 28 agulhas descartáveis

Embalagem múltipla: 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 3 ml (2100 unidades) com 26 agulhas descartáveis

Embalagem múltipla: 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 3 ml (2100 unidades) com 28 agulhas descartáveis

2x1,5 ml

2x3 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
via subcutânea

uma vez por semana

A caneta mostra a dose

Cada aumento é igual a 10 unidades

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente soluções límpidas e incolores
Apenas para utilização individual
Utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Após a primeira abertura: Utilizar no prazo de 12 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Após a primeira abertura: Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Pode ser conservado no frigorífico.
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz

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

Eliminar a agulha de forma segura após cada injeção

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

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

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

EU/1/24/1815/007 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1,5 ml (com 26 agulhas)
EU/1/24/1815/008 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1,5 ml (com 28 agulhas)
EU/1/24/1815/013 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 3 ml (com 26 agulhas)
EU/1/24/1815/014 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 3 ml (com 28 agulhas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Awiqli 700

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Awikli 700 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia
insulina icodec

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec (equivalentes a 26,8 mg)

Cada caneta pré-cheia contém 1050 unidades de insulina icodec em 1,5 ml de solução
Cada caneta pré-cheia contém 2100 unidades de insulina icodec em 3 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
FlexTouch

1 caneta pré-cheia x 1,5 ml (1050 unidades) com 13 agulhas descartáveis. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

1 caneta pré-cheia x 1,5 ml (1050 unidades) com 14 agulhas descartáveis. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

1 caneta pré-cheia x 3 ml (2100 unidades) com 13 agulhas descartáveis. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

1 caneta pré-cheia x 3 ml (2100 unidades) com 14 agulhas descartáveis. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
via subcutânea

uma vez por semana

A caneta mostra a dose

Cada aumento é igual a 10 unidades

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente soluções límpidas e incolores
Apenas para utilização individual
Utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Após a primeira abertura: Utilizar no prazo de 12 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Após a primeira abertura: Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Pode ser conservado no frigorífico.
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz

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

Eliminar a agulha de forma segura após cada injeção

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

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

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

EU/1/24/1815/007 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1,5 ml (com 26 agulhas)
EU/1/24/1815/008 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 1,5 ml (com 28 agulhas)
EU/1/24/1815/013 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 3 ml (com 26 agulhas)
EU/1/24/1815/014 2 (2 embalagens de 1) canetas pré-cheias de 3 ml (com 28 agulhas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Awiqli 700

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

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

Awiqli 700 unidades/ml solução injetável
insulina icodec
FlexTouch
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea
uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml
1,5 ml
3 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Awiqli 700 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia insulina icodec

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

1. O que é Awiqli e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Awiqli
3. Como utilizar Awiqli
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Awiqli
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Awiqli e para que é utilizado

Awiqli contém ‘insulina icodec’, utilizada para tratar a diabetes em adultos. É um tipo de insulina chamado ‘insulina basal de ação prolongada’.

A diabetes é uma doença em que o seu corpo não produz insulina suficiente (a hormona que controla a quantidade de açúcar no sangue no seu corpo). A substância ativa em Awiqli, insulina icodec, é uma insulina de substituição que age da mesma forma que a insulina que é produzida naturalmente, mas que atua durante mais tempo. Isto significa que produz uma ação de diminuição da glucose lenta e contínua. Assim, só necessita de ser administrada uma vez por semana.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Awiqli

Não utilize Awiqli

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Awiqli.

Antes de utilizar Awiqli, é importante que tenha conhecimento do seguinte:

- Pode ocorrer hipoglicemia (níveis baixos de açúcar no sangue) se a sua dose de Awiqli for demasiado alta ou se falhar uma refeição ou se fizer exercício físico vigoroso não planeado. Outros fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem alteração do local de injeção, doença (tal como vômitos, diarreia ou febre), consumo de álcool e utilização de outros medicamentos. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente (ver informação na caixa de texto no final deste folheto informativo). A hipoglicemia grave pode conduzir a perda de consciência e/ou convulsões e pode resultar em lesão temporária ou permanente da

função cerebral ou até mesmo a morte. Se tiver uma hipoglicemia, siga as orientações na caixa de texto no final deste folheto informativo para a situação de baixo açúcar no sangue.

- Se tem diabetes tipo 1, a ocorrência de hipoglicemia pode ser mais frequente.
- Pode ocorrer hiperglicemia (níveis altos de açúcar no sangue) se a sua dose de Awiqli for insuficiente e/ou se o tratamento for descontinuado ou se tiver uma doença associada, especialmente uma infeção. Geralmente, os sintomas de hiperglicemia desenvolvem-se gradualmente, durante um período de horas ou dias (ver informação na caixa de texto no final deste folheto informativo). A hiperglicemia não tratada pode conduzir a cetoacidose diabética (uma complicação grave da diabetes com níveis altos de cetonas no sangue). Se tiver uma hiperglicemia, siga as orientações na caixa de texto no final deste folheto informativo para a situação de nível alto de açúcar no sangue.
- Mudar de outros medicamentos de insulina – o seu médico poderá ter de ajustar a dose de insulina se mudar de insulina basal uma ou duas vezes por dia para Awiqli uma vez por semana. É importante que se assegure sempre de que administra a dose correta, especialmente na primeira e segunda injeções de Awiqli, uma vez que o seu médico pode prescrever uma dose mais alta para a primeira injeção, seguida de uma dose mais baixa. Siga sempre a recomendação do seu médico sobre a quantidade de medicamento que deve administrar. Consulte a Secção 3.
- Se estiver a tomar pioglitazona com Awiqli, contacte o seu médico se tiver sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (quando o coração não bombeia o sangue tão bem quanto deveria), tais como falta de ar, cansaço, retenção de fluídos, ganho de peso e inchaço dos tornozelos.
- Problemas de visão – as melhorias rápidas no controlo do açúcar no sangue podem levar a um agravamento temporário da retinopatia do olho diabético (uma condição que pode causar perda de visão e cegueira em pessoas com diabetes). Se tem problemas de visão, fale com o seu médico.
- Certifique-se de que utiliza o tipo e dose de insulina corretos – verifique sempre o rótulo da sua caneta de insulina antes de cada injeção para evitar trocas acidentais com outros medicamentos de insulina. Se é invisual ou possui alterações na visão, certifique-se de que obtém ajuda/assistência de outra pessoa com boa visão e com formação para utilizar a caneta pré-cheia.

Alterações da pele no local da injeção

O local de injeção deve ser alternado regularmente para ajudar a prevenir alterações no tecido gordo sob a pele. Tais alterações incluem espessamento da pele, pele engelhada ou nódulos sob a pele.

Este medicamento poderá não funcionar muito bem se for injetado numa área irregular, engelhada ou espessa (ver a secção 3. Como utilizar Awiqli). Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar quaisquer alterações na pele onde a injeção é administrada e se está atualmente a injetar nestas áreas afetadas antes de começar a administrar a injeção numa área diferente. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá aconselhá-lo a verificar mais atentamente o seu nível de açúcar no sangue e a ajustar a sua dose Awiqli ou de outros medicamentos antidiabéticos, se necessário.

Anticorpos da insulina

O tratamento com Awiqli pode fazer com que o corpo produza anticorpos da insulina (moléculas que podem afetar o tratamento com insulina). Esta situação pode, muito raramente, exigir uma alteração na sua dose de insulina.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos de idade. Isto porque não existe experiência com a utilização de Awiqli em crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Awiqli

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

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

Poderá precisar de uma dose mais baixa / o seu nível de açúcar no sangue pode baixar (hipoglicemia) se tomar:

- outros medicamentos para o tratamento da diabetes (por via oral ou injetáveis)
- sulfonamidas, para tratamento de infeções
- esteroides anabolizantes, tais como a testosterona
- beta bloqueadores, por exemplo, para tratamento da tensão arterial alta. Tornam mais difícil o reconhecimento dos sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (ver informação na caixa de texto no final deste folheto informativo. Sinais de aviso de nível de açúcar no sangue demasiado baixo)
- ácido acetilsalicílico (e outros salicilatos), para tratamento da dor e febre ligeira
- inibidores da monoaminoxidase (IMAO), para tratamento da depressão
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), utilizados para tratar certas doenças do coração ou a tensão arterial elevada.

Poderá precisar de uma dose mais alta / o seu nível de açúcar no sangue pode aumentar (hiperglicemia) se tomar:

- danazol, medicamento para a endometriose
- contraceptivos orais (comprimidos para o controlo da natalidade)
- hormonas da tiroide, para tratamento de distúrbios da tiroide
- hormona do crescimento, para tratamento da deficiência da hormona do crescimento
- glucocorticoides, tais como a cortisona, para tratamento da inflamação
- simpaticomiméticos, tais como epinefrina (adrenalina), salbutamol ou terbutalina, para tratamento da asma
- tiazidas, para tratamento da tensão arterial elevada ou se o seu corpo estiver a reter demasiada água (retenção de líquidos).

Octreotido e lanreotido (para uma doença rara que envolve um excesso de hormona do crescimento (acromegalia)) podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

Pioglitazona (um medicamento para a diabetes administrado por via oral para a diabetes tipo 2). Alguns doentes com diabetes tipo 2 de longa duração e com doença do coração ou antecedente de acidente vascular cerebral, tratados com pioglitazona e insulina, desenvolveram insuficiência do coração.

- Informe o seu médico imediatamente, se sentir sinais de insuficiência do coração – tais como falta de ar, cansaço, retenção de fluídos, aumento de peso e inchaço dos tornozelos.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de injetar Awiqli, uma vez que o ajuste da dose de insulina semanal relativamente à interação com outros medicamentos pode ser diferente.

Awiqli com álcool

Se beber bebidas alcoólicas, a dose de Awiqli de que necessita pode mudar. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir. Isto significa que tem de verificar o seu nível de açúcar no sangue com mais frequência do que o habitual quando bebe álcool.

Gravidez e amamentação

Desconhece-se se ou como é que Awiqli pode afetar o feto. Por conseguinte, deve parar o tratamento com este medicamento se é uma mulher com potencial para engravidar que está a tentar conceber. Se engravidar durante a utilização deste medicamento, contacte o seu médico para aconselhamento.

Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano e o risco para o bebé não pode ser excluído. Por conseguinte, Awiqli não deve ser utilizado durante a amamentação e deve ser tomada uma decisão sobre se deve parar o tratamento com este medicamento ou se deve evitar amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Awiqli não tem efeitos ou tem efeitos desprezáveis sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas altera os seus níveis de açúcar no sangue. Níveis de açúcar no sangue demasiado baixos ou demasiado altos podem afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado baixo ou demasiado alto, a sua capacidade de concentração ou reação pode ser afetada. Deste modo, poderá colocar-se a si próprio ou a outras pessoas em perigo. Peça ao seu médico ou enfermeiro aconselhamento se:

- tiver frequentemente um nível baixo de açúcar no sangue
- não conseguir reconhecer facilmente os sintomas de um nível baixo de açúcar no sangue.

Informações importantes sobre alguns componentes de Awiqli

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como utilizar Awiqli

Awiqli é administrado **uma vez por semana**.

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

Awiqli é uma insulina de ação prolongada. Pode ser utilizado com insulinas de ação rápida ou curta.

Na diabetes tipo 2:

- Awiqli pode ser utilizado juntamente com comprimidos ou injeções para a diabetes – incluindo insulinas de ação rápida ou curta.

Na diabetes tipo 1:

- Awiqli deve ser sempre utilizado juntamente com insulinas de ação rápida ou curta.
- Se foi recentemente diagnosticado com diabetes tipo 1 (não está, ainda, em tratamento com insulina), Awiqli não é indicado para si.

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

Qual a composição das canetas

A caneta pré-cheia pode fornecer uma dose de 10-700 unidades numa injeção, em aumentos de 10 unidades.

- Awiqli 700 unidades/ml (1 ml) contém 700 unidades
- Awiqli 700 unidades/ml (1,5 ml) contém 1050 unidades
- Awiqli 700 unidades/ml (3 ml) contém 2100 unidades

O marcador de doses da caneta pré-cheia mostra o número de unidades de insulina que deve injetar. Por este motivo, não calcule novamente a dose. A caneta pré-cheia de 700 unidades/ml pode fornecer uma dose de 10-700 unidades numa injeção, em aumentos de 10 unidades.

Quando utilizar Awiqli

Awiqli é uma insulina basal para utilização **uma vez por semana**.

- Deve injetar Awiqli no mesmo dia, todas as semanas.
- Pode administrar o medicamento a qualquer hora do dia.

Qual a quantidade a injetar

O seu médico irá decidir consigo:

- que quantidade de Awiqli irá precisar todas as semanas
- quando deverá verificar o seu nível de açúcar no sangue

- quando irá precisar de uma dose mais alta ou mais baixa - uma vez que o seu médico pode alterar a sua dose com base no seu nível de açúcar no sangue
- se é necessário ajustar o seu tratamento, caso esteja a utilizar outros medicamentos.

Dose ao mudar de uma insulina basal uma ou duas vezes por dia

A sua dose uma vez por semana de Awiqli depende da sua dose atual de insulina basal. O seu médico irá prescrever-lhe a dose que cobre a sua necessidade de insulina basal semanal.

- Apenas para a primeira injeção, poderá ter de administrar uma dose superior de Awiqli. Esta dose é somente para a primeira injeção; não utilize esta dose para a segunda e seguintes injeções. Fale com o seu médico sobre a quantidade que deve administrar na sua primeira injeção.
- A sua dose deve basear-se nas suas medições de açúcar no sangue. O seu médico irá decidir consigo a quantidade de Awiqli que terá de administrar em cada semana.
- Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da glucose durante a mudança e nas semanas seguintes de utilização.

Utilização em idosos (65 anos ou mais)

Awiqli pode ser utilizado em idosos.

Se tiver problemas de rins ou de fígado

Se tiver problemas de rins ou de fígado, poderá ser necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente.

Antes de injetar Awiqli

Antes de utilizar Awiqli pela primeira vez, leia as instruções de utilização fornecidas com esta embalagem. Verifique o nome no rótulo da caneta, para se certificar de que se trata de Awiqli 700 unidades/ml.

Como administrar a injeção

- Injete Awiqli sob a pele (injeção subcutânea). Não injete a solução numa veia ou num músculo.
- Os melhores locais para injetar são as coxas, a parte superior dos braços ou na barriga (abdómen).
- Sempre que injetar, mude o local onde administra este medicamento. Isto é para reduzir o risco de desenvolver caroços ou marcas na pele (ver secção 2).
- Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Este procedimento reduz o risco de contaminação, infeção e entupimento das agulhas que podem levar a doses incorretas. Elimine as agulhas em segurança após cada utilização.
- Não utilize uma seringa para retirar a solução da caneta – para evitar erros de dose e potencial sobredosagem.

As instruções detalhadas de utilização estão disponibilizadas no verso deste folheto.

Não deve utilizar Awiqli

- em bombas de perfusão de insulina
- se a caneta estiver danificada ou não tiver sido conservada corretamente (ver secção 5)
- se existirem partículas visíveis - a solução deve ser límpida e incolor.

Se utilizar mais Awiqli do que deveria

Se utilizar demasiado medicamento, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado baixo (hipoglicemia). Ver orientações na informação contida na caixa de texto no final deste folheto informativo – Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia).

Caso se tenha esquecido de utilizar Awiqli

Se é um doente com diabetes tipo 1

- Administre o medicamento assim que se lembrar. Depois, deve injetar a sua próxima dose de Awiqli uma semana após ter injetado a dose esquecida. Este dia passará a ser o seu novo dia para a injeção semanal de Awiqli. Depois, continue a administrar uma vez por semana.

- Se desejar voltar ao dia habitual em que faz a injeção, poderá fazê-lo, com o acordo do seu médico, aumentando o tempo entre as suas doses seguintes.
- Se tiver dúvidas sobre quando administrar o seu medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se é um doente com diabetes tipo 2

- Se passaram 3 dias ou menos após a data em que devia ter administrado Awiqli, injete o medicamento assim que se lembrar. Depois, injete a sua dose seguinte no dia habitual em que faz a injeção.
- Se passaram mais de 3 dias desde a data em que devia ter administrado Awiqli, injete o medicamento assim que se lembrar. Deverá injetar a sua próxima dose de Awiqli uma semana após ter injetado a dose esquecida. Se desejar voltar ao dia habitual em que faz a injeção, poderá fazê-lo, com o acordo do seu médico, aumentando o tempo entre as suas doses seguintes.
- Depois, continue a administrar uma vez por semana.
- Se tiver dúvidas sobre quando administrar o seu medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Awiqli

Não pare de utilizar Awiqli sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar este medicamento, isso poderá levar a um nível de açúcar no sangue muito alto (hiperglicemia) e a cetoacidose (um problema que consiste no excesso de ácido no sangue). Ver orientações na informação contida na caixa de texto no final deste folheto informativo – Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Hipoglicemia (nível de açúcar no sangue demasiado baixo) – muito frequente (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Esta situação pode ser muito grave.
 - Se o seu nível de açúcar no sangue descer demasiado, pode desmaiar.
 - A hipoglicemia grave pode causar lesões cerebrais e pode pôr a sua vida em perigo.
- Se tiver sinais de um nível baixo de açúcar no sangue, tente aumentar o seu nível de açúcar no sangue imediatamente. Ver abaixo orientações em “Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)”.

Reações de hipersensibilidade – pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Os sinais de uma reação alérgica grave são:

- sentir-se mal (cabeça leve)
- dificuldade em respirar
- batimento rápido do coração ou sentir tonturas
- náuseas e vômitos
- reações locais, como erupção na pele, inchaço ou comichão que se espalham para outras partes do seu corpo
- transpiração e perda de consciência.

Se tiver uma reação alérgica grave a Awiqli, pare de utilizar este medicamento e fale com um médico imediatamente. Uma reação alérgica grave pode colocar a vida em perigo se o inchaço da garganta bloquear as vias respiratórias.

Alterações na pele onde a injeção é administrada – raras (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Se injetar este medicamento no mesmo local com demasiada frequência, a pele pode encolher (lipoatrofia) ou espessar (lipohipertrofia).

- Nódulos sob a pele também podem ser causados pela acumulação de uma proteína chamada amiloide (amiloidose cutânea) se injetar a sua insulina no mesmo local com demasiada frequência. Não é conhecida a frequência desta ocorrência.
- Este medicamento pode não funcionar muito bem se o injetar numa área irregular, encolhida ou espessa.
- Mude o local de administração em cada injeção para ajudar a prevenir estas alterações na pele.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Problemas na pele onde a injeção é administrada, tais como nódulos negros, sangramento, dor ou desconforto, vermelhidão, inchaço, comichão.
- Edema periférico (inchaço, especialmente nos tornozelos e pés, devido a retenção de fluidos).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Awiqli

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira utilização

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Manter afastado do gerador de frio.

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente

Pode transportar a sua caneta pré-cheia Awiqli (FlexTouch) consigo e mantê-la à temperatura ambiente (inferior a 30 °C) ou num frigorífico (2 °C – 8 °C) durante um máximo de 12 semanas.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Awiqli

- A substância ativa é a insulina icodec. Cada ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec. Cada caneta pré-cheia contém 700, 1050 ou 2100 unidades de insulina icodec em 1, 1,5 ou 3 ml de solução, respetivamente.
- Os outros componentes são glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, cloreto de sódio, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de Awiqli e conteúdo da embalagem

Awiqli apresenta-se como uma solução injetável límpida e incolor numa caneta pré-cheia.

A embalagem exterior é verde com a dosagem '700 unidades/ml' indicada numa caixa de cor amarela. O corpo da caneta é verde, enquanto o rótulo da caneta é verde escuro, com uma caixa amarela a realçar a dosagem da formulação.

Dimensão das embalagens

- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1 ml (com 9 ou 14 agulhas NovoFine Plus descartáveis).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml (com 13 ou 14 agulhas NovoFine Plus descartáveis).
- Embalagem múltipla de 2 canetas pré-cheias de 1,5 ml (com 26 ou 28 agulhas NovoFine Plus descartáveis).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 3 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 2 canetas pré-cheias de 3 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 3 ml (com 13 ou 14 agulhas NovoFine Plus descartáveis).
- Embalagem múltipla de 2 canetas pré-cheias de 3 ml (com 26 ou 28 agulhas NovoFine Plus descartáveis).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

HIPERGLICEMIA E HIPOGLICEMIA

Efeitos gerais do tratamento da diabetes

Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)

Isto pode acontecer se:

- beber álcool
- utilizar demasiada insulina
- fazer mais exercício físico do que o habitual
- comer pouco ou falhar uma refeição.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo – estes sinais podem aparecer subitamente:

- dor de cabeça
- batimento rápido do coração
- sensação de má disposição ou de muita fome
- suores frios ou pele pálida fria
- alterações da visão de curta duração
- tremor ou sensação de nervosismo ou preocupação
- sensação invulgar de cansaço, fraqueza e sonolência
- fala arrastada, sensação de confusão, dificuldade de concentração.

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

- Coma rebuçados ou outros alimentos muito açucarados, como doces, bolachas ou sumos de fruta (transporte sempre consigo alguns rebuçados ou alimentos muito açucarados, para estar prevenido).
- Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e descanse. Pode necessitar medir o seu nível de açúcar no sangue mais do que uma vez. Isto é porque com insulinas basais, como Awiqli, o aumento do nível de açúcar no sangue pode ser demorado.
- Depois, aguarde até os sinais de nível de açúcar no sangue demasiado baixo desaparecerem ou até o nível de açúcar no sangue estabilizar. Em seguida, continue o seu tratamento com insulina como habitualmente.
- Se tem diabetes tipo 1 e tiver múltiplos episódios de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo, deve falar com o seu médico.

O que as outras pessoas precisam de fazer se desmaiar

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

Informe as pessoas de que se desmaiar, devem:

- virá-lo de lado
- pedir ajuda médica imediatamente
- **não** lhe darem nada para comer ou beber, uma vez que poderá sufocar.

Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se lhe for administrado glucagom. Esta administração apenas poderá ser feita por alguém que saiba como utilizar o produto.

- Se lhe for administrado glucagom, irá precisar de açúcar ou de um alimento açucarado logo que recupere a consciência.
- Se não responder à administração de glucagom, terá de receber tratamento num hospital.

Se o nível baixo de açúcar no sangue não for tratado, poderá causar uma lesão cerebral. Esta poderá ser de curta ou longa duração. Poderá mesmo causar a morte.

Fale com o seu médico se:

- o seu nível de açúcar no sangue ficou tão baixo que o levou a desmaiar
- tiver utilizado glucagom
- recentemente teve muitas vezes um nível de açúcar no sangue demasiado baixo.

Isto é porque a dose das suas injeções de insulina, a alimentação ou o exercício podem necessitar de ser alterados.

Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)

Isto pode acontecer se:

- beber álcool
- tiver uma infeção ou febre
- não tiver usado insulina suficiente
- comer mais ou fazer menos exercício do que o habitual
- utilizar repetidamente menos insulina do que a que necessita
- esquecer-se de utilizar a sua insulina ou parar de utilizar insulina sem falar com o seu médico.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado alto – geralmente, estes sinais aparecem gradualmente:

- sensação de sede
- pele vermelha ou seca
- perda de apetite
- sensação de sonolência ou cansaço
- aumento da frequência urinária
- boca seca ou hálito a fruta (acetona)
- sentir-se ou estar doente (náuseas ou vómitos).

Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado cetoacidose. Trata-se da acumulação de ácidos no sangue, dado que o sangue está a decompor gordura em vez de açúcar. Caso não seja tratada, esta situação pode conduzir a coma diabético e, eventualmente, à morte.

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

- Teste o seu nível de açúcar no sangue.
- Controle a presença de corpos cetónicos na urina ou no sangue.
- Procure auxílio médico imediatamente.

Instruções de utilização

Antes de começar a utilizar a agulha e a caneta Awiqli, **leia sempre estas instruções atentamente** e fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico sobre como injetar Awiqli corretamente.

A caneta Awiqli é uma caneta pré-cheia descartável contendo insulina icodéc 700 unidades/ml. Pode injetar de 10 a 700 unidades numa única injeção uma vez por semana.

Comece sempre por verificar o rótulo da sua caneta para se certificar de que contém Awiqli 700 unidades/ml.

A sua caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis NovoFine Plus, NovoFine ou NovoTwist até 8 mm de comprimento.

Injeção semanal

Caneta Awiqli

Tenha em atenção: A sua caneta pode ter um tamanho diferente da caneta mostrada na imagem. Estas instruções aplicam-se a todas as canetas Awiqli.



Sobre as suas agulhas

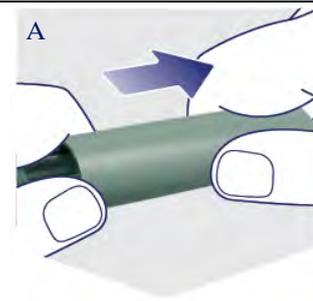
Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Verifique o fluxo conforme descrito no 'Passo 2' e utilize uma agulha nova para cada injeção. Retire sempre a agulha após cada utilização.

Agulha NovoFine Plus (exemplo)

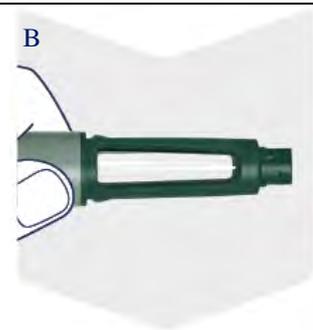


Passo 1 Prepare a sua caneta com uma agulha nova

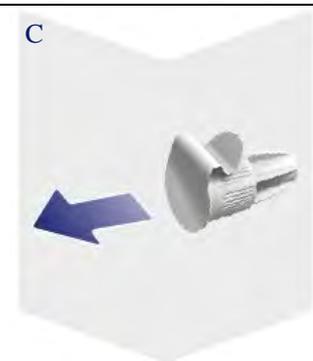
- **Verifique o nome e a concentração no rótulo da caneta** para se certificar de que a sua caneta contém insulina icodec 700 unidades/ml.
- Retire a tampa da caneta. Ver Figura A.



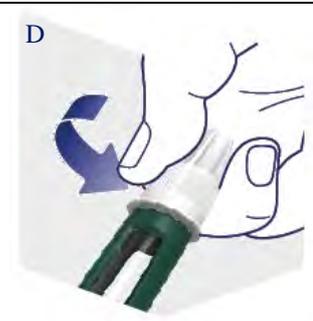
- **Verifique sempre se a insulina da caneta tem um aspeto límpido e incolor.**
- Observe através da janela da caneta. Se a insulina tiver um aspeto turvo ou tiver partículas, não utilize a caneta. Ver Figura B.



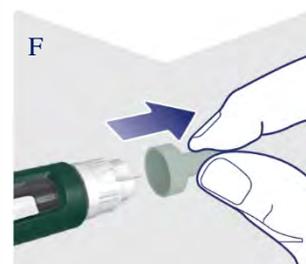
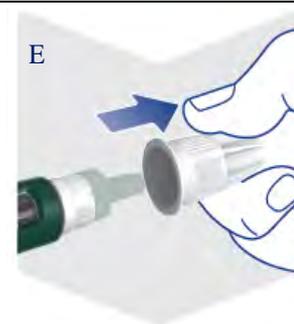
- **Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção.**
- Verifique se o selo de proteção e a proteção exterior da agulha estão danificados. Se observar algum dano, isso pode afetar a esterilidade. Deite fora a agulha e utilize uma nova.
- Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção.
- **Não coloque uma agulha nova na sua caneta até estar preparado para administrar a sua injeção.** Ver Figura C.



- **Encaixe a agulha a direito na caneta. Enrosque até apertar.** Ver Figura D.
- **A agulha está coberta com duas proteções. Tem de retirar ambas as proteções.** Se se esquecer de retirar ambas as proteções, não irá injetar Awiqli.



- Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para a usar posteriormente. Será necessária para retirar a agulha da caneta em segurança após a injeção. Ver Figura E.
- **Retire a proteção interior da agulha e deite-a fora.** Ver Figura F.
- Pode aparecer uma gota de Awiqli na ponta da agulha. Isto é normal, mas continua a ser necessário verificar o fluxo de Awiqli antes de cada injeção. Ver ‘Passo 2’.
- **Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.**



Passo 2 Verifique o fluxo antes de cada injeção

- **Verifique sempre o fluxo antes de cada injeção.** Isto ajuda-o a garantir que receberá a sua dose completa de Awiqli.
- Rode o seletor de dose no sentido dos ponteiros do relógio até ver a primeira marca (10 unidades) no marcador de doses. Ver Figura G.
- Certifique-se de que a marcação está alinhada com o indicador de dose. Ver Figura H.



- Mantenha a caneta com a agulha virada para cima.
- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses mostrar 0.** O 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
- Deverá aparecer uma gota de Awiqli na ponta da agulha. Esta gota indica que a sua caneta está pronta a ser utilizada. Ver Figura I.
- **Se não aparecer uma gota, verifique novamente o fluxo.** Isto só deve ser feito seis vezes no total.
- **Se continuar a não aparecer qualquer gota,** poderá ter uma agulha bloqueada. Substitua a agulha conforme descrito no **‘Passo 5’ e ‘Passo 1’**.
- Depois, verifique novamente o fluxo.
- **Não utilize a caneta** se mesmo assim continuar a não aparecer uma gota de Awiqli.



Passo 3 Marque a sua dose

- Verifique se o indicador de dose está no 0. Ver Figura J.
- Rode o seletor de dose para selecionar o número de unidades que precisa de injetar, conforme indicado pelo seu médico ou enfermeiro. O marcador de doses mostra a dose marcada em unidades.
- **Certifique-se de que seleciona a dose pretendida.**



- As unidades mostradas no marcador de doses irão orientá-lo para a sua dose. A dose pode ser aumentada em **10 unidades** de cada vez.
- Irá ouvir um ‘clique’ sempre que rodar o seletor de dose. Não marque a dose contando o número de cliques que ouvir.
- Se selecionar a dose errada, pode rodar o seletor de dose para a frente ou para trás até marcar a dose correta.

- Quando a sua dose estiver alinhada com o indicador de dose, selecionou a sua dose. **Certifique-se de que seleciona a dose pretendida.**
- As imagens mostram exemplos de como escolher a sua dose corretamente. Ver Figura K.
- Se o marcador de doses parar antes de atingir a dose que lhe foi prescrita, consulte a secção ‘**Tem Awiqli suficiente?**’ depois destas instruções.



Escolha o seu local de injeção

- Escolha um local de injeção no seu estômago (mantenha 5 cm de distância relativamente ao seu umbigo), parte superior das pernas ou parte superior dos braços.
- Pode injetar na mesma área corporal a cada semana, mas certifique-se de que não o faz no local exato que utilizou na sua última injeção.



Passo 4 Injete a sua dose

- Introduza totalmente a agulha na sua pele. Ver Figura L.
- Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses. **Não tape nem toque no marcador de doses com os seus dedos.** Isto poderia parar a injeção.



- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses mostrar $-0-$.**
- **Continue a pressionar o botão injetor com a agulha na pele e conte lentamente até 6.** O $-0-$ tem de ficar alinhado com o indicador de dose. Ver Figura M. Poderá ouvir ou sentir um clique quando o marcador de doses regressar a $-0-$.



- Retire a agulha da pele, depois pode largar o botão injetor. Ver Figura N.
- Se a agulha for retirada mais cedo, poderá sair um fluxo de Awiqli pela ponta da agulha e a dose completa não será administrada.
- Se aparecer sangue no local da injeção, pressione ligeiramente a área para parar o sangramento.
- Poderá ver uma gota de Awiqli na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta a sua dose.



Passo 5 Após a sua injeção

- Insira cuidadosamente a ponta da agulha na proteção exterior da agulha sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na proteção exterior da agulha. Ver Figura O.
- Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a proteção exterior da agulha até estar totalmente colocada.



- Desenrosque a agulha e elimine-a cuidadosamente de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais. Ver Figura P.
- Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha. Pode picar-se na agulha.
- **Retire e elimine sempre a agulha imediatamente após cada injeção** para evitar a contaminação, infecção, agulhas bloqueadas e doses incorretas.
- Nunca conserve a sua caneta com a agulha colocada.



- **Coloque a tampa** na caneta após cada utilização para proteger Awiqli da luz. Ver Figura Q.
- Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora sem a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.
- O folheto informativo e a embalagem exterior vazia podem ser eliminados no lixo doméstico.



Tem Awiqli suficiente?

- Se o marcador de doses parar antes de atingir a sua dose, não resta Awiqli suficiente para uma dose completa. O número mostrado no marcador de doses é o número de unidades que restam na sua caneta.
- **Se necessitar de uma quantidade de Awiqli superior à que resta na sua caneta**, pode dividir a dose entre duas canetas. Certifique-se de que calcula corretamente se estiver a dividir a sua dose. Se tiver dúvidas, deite fora a caneta usada e administre a dose completa com uma caneta nova.
- **Se dividir a dose incorretamente, irá injetar Awiqli a mais ou a menos, o que pode levar a um nível demasiado alto ou demasiado baixo de açúcar no sangue.**



Informação importante

- **As agulhas destinam-se a uma única utilização. Nunca reutilize as agulhas.** Deste modo, reduz o risco de contaminações, infeções, derrames de insulina, agulhas entupidas e doses incorretas.
- **Trate a sua caneta com cuidado.** A utilização descuidada ou indevida pode causar a administração de doses incorretas, o que pode levar a um nível demasiado alto ou demasiado baixo de açúcar no sangue.
- **Os prestadores de cuidados de saúde têm de ter muito cuidado ao manusear agulhas** para evitar ferimentos acidentais provocados pela agulha e infeções.
- **Não utilize esta caneta sem ajuda se tiver problemas de visão e não conseguir seguir estas instruções.** Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta Awiqli.
- **Mantenha sempre a caneta e as agulhas fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.**
- **Injete Awiqli uma vez por semana.**
- **Utilize o seu Awiqli conforme prescrito. Se não utilizar o seu Awiqli conforme prescrito, isto pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.**
- **Se utilizar mais do que um tipo de medicamento injetável, é muito importante verificar o nome e a concentração** do rótulo da sua caneta antes de utilizar.
- **Nunca partilhe** a sua caneta ou agulhas com outras pessoas.

Cuidados a ter com a sua caneta

- Não congele Awiqli. Não utilize Awiqli se este tiver sido congelado. Deite a caneta fora.
- Não deixe cair a sua caneta nem bata com a mesma contra superfícies duras.
- Evite expor Awiqli à luz solar direta.
- Mantenha Awiqli afastado do calor, micro-ondas e da luz.
- Não tente reparar a caneta ou desmontá-la.
- Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou líquidos.
- Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta. Pode ser limpa com um detergente suave num pano húmido.
- Consulte a parte de trás deste folheto para ler as condições de conservação da sua caneta.