

MONOGRAPHIE
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE
MÉDICAMENT

TRESIBA[®]

Insuline dégludec injection

TRESIBA[®] FlexTouch[®] à 100 U/mL, solution injectable dans un stylo prérempli
TRESIBA[®] FlexTouch[®] à 200 U/mL, solution injectable dans un stylo prérempli

Agent antidiabétique

Analogue de l'insuline basale à action ultraprolongée

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476, Argentia Road
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 6M1

Date de révision :
11 avril 2019

Date d'approbation :
17 avril 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 216199

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	47
TOXICOLOGIE	48
RÉFÉRENCES	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT..	52

TRESIBA®
(insuline dégludec injection)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA
SANTÉ**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable – 100 U/mL et 200 U/mL	Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc et eau pour injection

DESCRIPTION

TRESIBA® (insuline dégludec injection) est un analogue de l'insuline basale à action ultraprolongée, qui a une durée d'action supérieure à 42 heures. TRESIBA® est utilisé pour abaisser la glycémie. L'insuline dégludec est produite au moyen d'un procédé qui comprend l'expression de l'ADN recombiné dans *Saccharomyces cerevisiae* suivie d'une modification chimique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TRESIBA® est indiqué dans le traitement en une seule prise quotidienne des adultes atteints de diabète sucré afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie.

TRESIBA® est aussi indiqué dans le traitement des enfants (> 2 ans) atteints de diabète sucré de type 1.

Limites d'utilisation

TRESIBA® n'est pas recommandé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune différence clinique globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients adultes.

Enfants (< 18 ans) :

TRESIBA® n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants atteints de diabète sucré de type 2.

L'innocuité et l'efficacité de TRESIBA® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de deux ans atteints de diabète sucré de type 1.

CONTRE-INDICATIONS

TRESIBA® (insuline dégludec injection) est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à TRESIBA® (insuline dégludec injection), à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie;
- durant les épisodes d'hypoglycémie (voir SURDOSAGE).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline, y compris de TRESIBA®. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients atteints de diabète sucré sous TRESIBA® doivent donc surveiller leur glycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie).

- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et la mort.
- Des changements apportés au schéma d'insulinothérapie (c.-à-d. le passage d'autres insulinothérapies à TRESIBA®) peuvent entraîner de graves cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie; ces changements doivent être faits avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Inspecter visuellement TRESIBA® avant l'administration. Utiliser TRESIBA® seulement si la solution est limpide et incolore.
- Ne jamais mélanger TRESIBA® avec une autre insuline.
- Ne jamais administrer TRESIBA® par voie intraveineuse (i.v.) ou au moyen d'une pompe à perfusion d'insuline.

Généralités

Lorsque TRESIBA® (insuline dégludec injection) est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux, veuillez consulter la monographie des antidiabétiques oraux en question pour connaître les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Le stress ou les maladies concomitantes, notamment les infections et la fièvre, peuvent modifier les besoins du patient en insuline. Dans de tels cas, les patients doivent contacter leur médecin et surveiller leur glycémie de près pour en assurer la maîtrise.

Les thiazolidinédiones (TZD), utilisées seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (y compris l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète sucré de type 2. Lorsque la prise d'une TZD en association avec une insuline (p. ex. TRESIBA®) est envisagée, il faut consulter la monographie de cette TZD pour connaître les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les patients ne doivent jamais partager des dispositifs d'injection d'insuline (y compris un stylo prérempli jetable TRESIBA® FlexTouch® ou un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk) avec une autre personne, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

TRESIBA® ne doit pas être dilué ou mélangé avec un autre produit à base d'insuline.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie : L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de toutes les préparations d'insuline, y compris de TRESIBA® (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une hypoglycémie grave peut entraîner des crises convulsives, mettre la vie en danger ou causer la mort. L'hypoglycémie peut entraver la capacité de concentration et le temps de réaction, ce qui constitue un risque pour le patient et les autres personnes dans les situations où ces capacités sont importantes (p. ex. au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machine). Ni TRESIBA®, ni aucune autre insuline, ne doit être utilisé durant des épisodes d'hypoglycémie (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'hypoglycémie peut survenir de façon soudaine. Les symptômes peuvent varier d'une personne à l'autre et changer au fil du temps chez une même personne. Les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie peuvent être moins prononcés chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps, chez les patients qui présentent une neuropathie diabétique, chez les patients qui prennent des médicaments inhibant le système nerveux sympathique (p. ex. des bêta-bloquants) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) ou chez les patients qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents.

Facteurs de risque d'hypoglycémie

Le moment auquel survient l'hypoglycémie concorde habituellement avec la durée d'action de la préparation d'insuline administrée; en général, le risque d'hypoglycémie est le plus élevé lorsque l'effet hypoglycémiant de l'insuline est à son maximum. Comme pour toutes les préparations d'insuline, le décalage temporel de l'effet hypoglycémiant de TRESIBA® peut varier d'une personne à l'autre ou au fil du temps chez une même personne. Ce décalage temporel dépend de nombreux facteurs (p. ex. l'approvisionnement en sang et la température au point d'injection).

Parmi les autres facteurs qui peuvent accroître le risque d'hypoglycémie, notons des changements apportés aux habitudes alimentaires (p. ex. le contenu en macronutriments ou

l'heure des repas), au niveau d'activité physique ou aux médicaments administrés en association (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent être plus susceptibles de présenter une hypoglycémie.

Stratégies de réduction des risques d'hypoglycémie

Les patients et les aidants doivent être informés sur la reconnaissance et la prise en charge de l'hypoglycémie. L'autosurveillance de la glycémie joue un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge de l'hypoglycémie. Chez les patients exposés à un risque accru d'hypoglycémie et chez ceux qui présentent des symptômes précurseurs moins prononcés d'hypoglycémie, on recommande une surveillance plus fréquente de la glycémie.

Hypoglycémie causée par des erreurs de médication

Des mélanges accidentels ont été signalés entre des produits à base d'insuline basale, différentes concentrations et d'autres insulines, particulièrement des insulines à action rapide. Pour éviter des erreurs de médication dans le cas de TRESIBA[®] et d'autres insulines, on doit aviser les patients de toujours inspecter visuellement l'étiquette du produit avant chaque injection.

Ne pas transférer la solution TRESIBA[®] du stylo TRESIBA[®] dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline ne permettent pas de mesurer la dose correctement; une dose inadéquate peut entraîner un surdosage et une hypoglycémie grave.

Hypoglycémie en raison de changements apportés au schéma d'insulinothérapie

Les changements d'insuline, de fabricant, de type ou de méthode d'administration peuvent influencer sur la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hypoglycémie. Ces changements doivent s'effectuer avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et la glycémie doit être surveillée plus fréquemment. Chez les patients atteints de diabète de type 2, on devra peut-être faire des ajustements au traitement antidiabétique oral administré en concomitance (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hyperglycémie : L'administration de doses inadéquates et/ou l'interruption du traitement chez les patients qui ont besoin d'insuline peut entraîner une hyperglycémie et possiblement une acidocétose diabétique. De plus, les maladies concomitantes, particulièrement les infections, peuvent causer une hyperglycémie et, par conséquent, entraîner un besoin accru en insuline.

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent les suivants : soif, fréquence accrue des mictions, nausées, vomissements, somnolence, peau rouge et sèche, sécheresse de la bouche, perte d'appétit, et odeur d'acétone dans l'haleine. Chez les patients atteints de diabète sucré de type 1, le non-traitement des épisodes hyperglycémiques finit par entraîner une acidocétose diabétique, qui peut causer la mort.

Les changements d'insuline, de fabricant, de type ou de méthode d'administration peuvent influencer sur la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hyperglycémie. Ces changements doivent s'effectuer avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et la glycémie doit être surveillée plus fréquemment. Chez les patients atteints de diabète de type 2, on devra peut-être faire des ajustements au traitement antidiabétique oral administré en concomitance (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypokaliémie : L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques potentiels associés à l'utilisation de toute insulinothérapie. Cet effet indésirable clinique potentiel peut être pertinent chez les patients qui prennent des médicaments pour abaisser le taux de potassium ou qui perdent du potassium d'une autre façon (p. ex. diarrhée) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Si l'hypokaliémie n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et la mort. Une surveillance des taux de potassium s'impose chez les patients susceptibles de présenter une hypokaliémie, si indiqué (p. ex. les patients qui prennent des médicaments hypokaliémians ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

TRESIBA[®] peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme pour tous les produits à base d'insuline, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Système immunitaire

Hypersensibilité et réactions allergiques : Des réactions allergiques généralisées, graves et pouvant mettre la vie en danger (p. ex. l'anaphylaxie) peuvent survenir avec tout produit à base d'insuline, y compris TRESIBA[®]. En cas de réactions d'hypersensibilité, il faut interrompre le traitement par TRESIBA[®], administrer le traitement de référence et surveiller le patient jusqu'à la disparition des signes et des symptômes. TRESIBA[®] est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité à l'insuline dégludec ou à l'un des excipients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Production d'anticorps : L'administration d'insuline peut causer la production d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps peut nécessiter l'ajustement de la dose d'insuline afin de réduire au minimum l'apparition d'épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques.

Fonction rénale

TRESIBA[®] peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme pour tous les produits à base d'insuline, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Dans le cadre d'un essai clinique sur les résultats en matière d'innocuité (DEVOTE), 1 429 des

3 818 patients atteints de diabète de type 2 sous TRESIBA[®] présentaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m² (soit 37,4 % des patients), et 108 des sujets présentaient un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (soit 2,8 % des patients). Aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée dans le cadre des analyses de sous-groupes.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'y a aucune expérience clinique dans le cadre d'études bien contrôlées avec TRESIBA[®] chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en ce qui concerne l'embryotoxicité et la tératogénicité (voir TOXICOLOGIE). Les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine; c'est pourquoi TRESIBA[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

En général, l'intensification de la maîtrise glycémique et la surveillance attentive des femmes enceintes diabétiques sont recommandées durant la grossesse et lorsque les femmes envisagent de devenir enceintes. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, on remarque qu'en général, les besoins en insuline reviennent rapidement aux valeurs obtenues avant la grossesse.

Allaitement : Il n'y a aucune expérience clinique dans le cadre d'études bien contrôlées avec TRESIBA[®] durant l'allaitement. On ignore si l'insuline dégludec passe dans le lait maternel humain. Chez les rates, l'insuline dégludec a été sécrétée dans le lait; la concentration dans le lait était inférieure à celle dans le plasma.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TRESIBA[®] dans l'amélioration de la maîtrise glycémique ont été établies chez les enfants de deux ans ou plus atteints de diabète sucré de type 1 (voir ESSAIS CLINIQUES, Données démographiques et plan des essais, Diabète sucré de type 1). L'innocuité et l'efficacité de TRESIBA[®] n'ont pas été établies chez les enfants de moins de deux ans atteints de diabète sucré de type 1.

Afin de minimiser le risque d'hypoglycémie lors du passage de l'insuline basale à TRESIBA[®], une réduction de la dose d'insuline basale et de bolus d'insuline doit être envisagée sur une base individuelle. On recommande une réduction de 20 % de la dose lors de l'instauration de TRESIBA[®] chez les enfants afin de minimiser le risque d'hypoglycémie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans le cadre d'essais thérapeutiques de confirmation, contrôlés et menés chez des adultes, 77 des 1 022 sujets atteints de diabète de type 1 sous TRESIBA[®] étaient âgés de 65 ans ou plus (soit 7 % des sujets); parmi ceux-ci, 9 sujets étaient âgés de 75 ans ou plus (soit 1 % des sujets). Au total, 670 des 2 713 patients atteints de diabète de type 2 sous

TRESIBA[®] étaient âgés de 65 ans ou plus (soit 25 % des patients), et 80 patients étaient âgés de 75 ans ou plus (soit 3 % des patients). On n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité dans le cadre des analyses de sous-groupes qui comparaient des sujets âgés de plus de 65 ans avec des sujets plus jeunes.

Dans le cadre d'un essai clinique sur les résultats en matière d'innocuité (DEVOTE), 1 983 des 3 818 patients atteints de diabète de type 2 sous TRESIBA[®] étaient âgés de 65 ans ou plus (soit 52 % des patients), et 381 patients étaient âgés de 75 ans ou plus (soit 10 % des patients). Aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée dans le cadre des analyses de ces sous-groupes.

Néanmoins, comme avec toute insuline, on doit faire preuve d'une plus grande prudence lorsque TRESIBA[®] est administré à des patients âgés, car on ne peut exclure la possibilité d'une sensibilité accrue aux effets de TRESIBA[®] chez certains de ces patients. Pour éviter une hypoglycémie, on doit déterminer avec prudence la dose initiale, les paliers d'augmentation de la dose ainsi que la dose d'entretien. L'hypoglycémie peut être plus difficile à déceler chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, on doit surveiller la réponse thérapeutique à TRESIBA[®] au moyen de tests périodiques de la glycémie. L'hémoglobine glycosylée doit être mesurée tous les 3 ou 4 mois chez tous les patients qui prennent de l'insuline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Diabète de type 1 et de type 2 chez les adultes :

L'innocuité de TRESIBA[®] a été évaluée principalement dans 11 essais cliniques de phase III : 3 essais chez des patients atteints de diabète sucré de type 1, et 8 essais chez des patients atteints de diabète sucré de type 2. Dans le programme clinique de phase III, 6 206 sujets ont été exposés à TRESIBA[®], alors que 2 717 sujets ont été exposés au comparateur (5 345 et 2 054 années-patients d'exposition, respectivement). La plupart des sujets exposés à TRESIBA[®] (n = 5 104; 82 %) ont été considérés comme des sujets atteints de diabète sucré de type 2; la proportion de sujets n'ayant jamais reçu d'insuline (n = 2 911; 57 %) était légèrement plus élevée que la proportion d'autres sujets sous insuline (n = 2 193; 43 %) atteints de diabète sucré de type 2.

L'hypoglycémie était l'événement indésirable le plus fréquemment observé; toutefois, seuls les événements hypoglycémiques qu'on jugeait graves et qui nécessitaient l'aide d'une autre personne ont été signalés comme étant un effet indésirable. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés étaient les suivants : infection virale des voies respiratoires supérieures,

infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête et diarrhée. Les événements hypoglycémiques étaient les effets indésirables sérieux et graves le plus fréquemment signalés. Les erreurs de médication – y compris les événements sérieux et/ou graves – ont été signalées plus souvent chez les patients exposés à TRESIBA[®] que chez ceux sous comparateur. Parmi les effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement, notons ceux qui ont été signalés le plus fréquemment : hypoglycémie, gain de poids et événements cardiovasculaires indésirables majeurs. La plupart des effets indésirables ont été jugés tolérables, réversibles et spontanément résolutifs.

Diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents :

L'innocuité de TRESIBA[®] a été étudiée dans le cadre d'un essai thérapeutique de confirmation ouvert d'une durée de 12 mois, mené chez des enfants d'un an ou plus atteints de diabète de type 1.

Effets indésirables du médicament identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés à un médicament et pour en estimer la fréquence.

Les essais thérapeutiques de confirmation étaient des essais multinationaux, randomisés, contrôlés, à groupes parallèles, ouverts et multicentriques, qui visaient à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles. Lors de ces essais, TRESIBA[®] était comparé avec un comparateur actif. Dans l'ensemble, 4 449 sujets ont été exposés à TRESIBA[®], tandis que 2 444 sujets ont été exposés aux comparateurs (2 989,6 et 1 486,5 années-patients d'exposition, respectivement). Lors de ces essais, 3 928 (88 %) sujets ont été exposés à TRESIBA[®] pendant au moins 6 mois, alors que 1 804 (40 %) sujets ont été exposés à TRESIBA[®] pendant au moins 12 mois.

Parmi les sujets atteints de diabète sucré de type 1 (y compris les enfants), 1 276 ont été exposés à TRESIBA[®] et 642 aux comparateurs (888,2 et 442,3 années-patients d'exposition, respectivement). Les sujets étaient le plus souvent de race blanche (80,3 %) et de sexe masculin (56,3 %); leur âge moyen était de 37,6 ans. Les sujets ont présenté les résultats suivants : un IMC moyen de 24,8 kg/m², une durée moyenne du diabète de 15,6 ans, un taux d'HbA_{1c} initial moyen de 7,8 %, et une glycémie initiale moyenne à jeun de 9,5 mmol/L.

Parmi les sujets atteints de diabète sucré de type 2, 3 173 ont été exposés à TRESIBA[®], tandis que 1 802 ont été exposés aux comparateurs (2 101,4 et 1 044,2 années-patients d'exposition, respectivement). Les sujets étaient le plus souvent de race blanche (73,1 %) et de sexe masculin

(56,5 %); leur âge moyen était de 57,9 ans. Les sujets ont présenté les résultats suivants : un IMC moyen de 30,9 kg/m², une durée moyenne du diabète de 10,2 ans, un taux d'HbA_{1c} initial moyen de 8,3 %, et une glycémie initiale moyenne à jeun de 9,4 mmol/L.

L'innocuité cardiovasculaire de TRESIBA[®] a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique à double insu guidé par les événements d'une durée médiane de 2 ans. Cet essai a été mené chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque cardiovasculaire élevé (voir ESSAIS CLINIQUES).

Effets indésirables observés au cours d'essais chez des sujets (y compris des enfants) atteints de diabète sucré de type 1 et de type 2

Les événements indésirables indiqués ci-dessous sont apparus en cours de traitement. Ils ont été signalés dans le cadre d'essais thérapeutiques de confirmation peu importe leur lien avec le médicament à l'essai, et ils se sont produits à une fréquence de ≥ 2 % chez les sujets atteints de diabète sucré de type 1 (tableau 1 et tableau 2) ou de type 2 (tableau 3).

Tableau 1-1 : Événements indésirables apparus en cours de traitement (chez ≥ 2 % des sujets adultes atteints de diabète de type 1 dans tous les groupes)

Terme privilégié	TRESIBA [®] (n = 1 102) (%)	Comparateur (n = 467) (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	52 (4,7 %)	21 (4,5 %)
Diarrhée	45 (4,1 %)	23 (4,9 %)
Vomissements	43 (3,9 %)	14 (3,0 %)
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	23 (2,1 %)	10 (2,1 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'injection		
Pyrexie	24 (2,2 %)	12 (2,6 %)
Fatigue	19 (1,7 %)	10 (2,1 %)
Affections du système immunitaire		
Allergie saisonnière	12 (1,1 %)	12 (2,6 %)
Infections et infestations		
Infection virale des voies respiratoires supérieures	265 (24,0 %)	105 (22,5 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	131 (11,9 %)	47 (10,1 %)
Sinusite	56 (5,1 %)	23 (4,9 %)
Gastro-entérite	56 (5,1 %)	15 (3,2 %)
Grippe	46 (4,2 %)	20 (4,3 %)
Infection urinaire	40 (3,6 %)	10 (2,1 %)
Bronchite	33 (3,0 %)	15 (3,2 %)
Gastro-entérite virale	24 (2,2 %)	11 (2,4 %)
Rhinite	18 (1,6 %)	10 (2,1 %)
Lésions, intoxication et		

Terme privilégié	TRESIBA® (n = 1 102) (%)	Comparateur (n = 467) (%)
complications liées aux procédures		
Administration du mauvais médicament	53 (4,8 %)	14 (3,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie*	99 (9,0 %)	37 (7,9 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	45 (4,1 %)	15 (3,2 %)
Arthralgie	30 (2,7 %)	8 (1,7 %)
Douleurs aux extrémités	29 (2,6 %)	7 (1,5 %)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	130 (11,8 %)	49 (10,5 %)
Perte de conscience hypoglycémique	36 (3,3 %)	13 (2,8 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	52 (4,7 %)	28 (6,0 %)
Toux	47 (4,3 %)	29 (6,2 %)
Congestion nasale	13 (1,2 %)	11 (2,4 %)

* Les EI se limitaient à des événements d'hypoglycémie grave. Une hypoglycémie grave a été définie comme un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation.

Tableau 1-2 : Événements indésirables apparus en cours de traitement (chez ≥ 2 % des enfants atteints de diabète de type 1 dans tous les groupes)

Terme privilégié	Enfants (52 semaines)	
	TRESIBA® (n = 174) (%)	Insuline détémir (n = 175) (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Douleur auriculaire	10 (5,7 %)	5 (2,9 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	12 (6,9 %)	8 (4,6 %)
Gêne abdominale	8 (4,6 %)	4 (2,3 %)
Constipation	5 (2,9 %)	6 (3,4 %)
Caries dentaires	2 (1,1 %)	4 (2,3 %)
Dyspepsie	2 (1,1 %)	17 (9,7 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Réaction au point d'injection	7 (4,0 %)	3 (1,7 %)
Malaise	6 (3,4 %)	3 (1,7 %)
Douleur au point d'injection	4 (2,3 %)	
Infections et infestations		
Infection de l'oreille	9 (5,2 %)	11 (6,3 %)
Amygdalite	8 (4,6 %)	9 (5,1 %)

Terme privilégié	Enfants (52 semaines)	
	TRESIBA® (n = 174) (%)	Insuline détémir (n = 175) (%)
Rhinopharyngite	7 (4,0 %)	7 (4,0 %)
Gastro-entérite virale	6 (3,4 %)	1 (0,6 %)
Pharyngite	6 (3,4 %)	10 (5,7 %)
Infection virale	6 (3,4 %)	10 (5,7 %)
Otite moyenne	5 (2,9 %)	4 (2,3 %)
Conjonctivite	4 (2,3 %)	3 (1,7 %)
Périonyxis	4 (2,3 %)	2 (1,1 %)
Éruption cutanée virale	4 (2,3 %)	
Infection gastro-intestinale	2 (1,1 %)	4 (2,3 %)
Varicelle	1 (0,6 %)	4 (2,3 %)
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures		
Entorse d'un ligament	6 (3,4 %)	5 (2,9 %)
Chute	4 (2,3 %)	1 (0,6 %)
Lacération	4 (2,3 %)	3 (1,7 %)
Lésion de membre	4 (2,3 %)	1 (0,6 %)
Lésion due à la pratique d'un sport	4 (2,3 %)	1 (0,6 %)
Surdosage accidentel	1 (0,6 %)	5 (2,9 %)
Examens		
Augmentation du taux sanguin de corps cétoniques	31 (17,8 %)	46 (26,3 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	4 (2,3 %)	4 (2,3 %)
Crise convulsive hypoglycémique	4 (2,3 %)	5 (2,9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Rhinorrhée	6 (3,4 %)	6 (3,4 %)
Trouble respiratoire	4 (2,3 %)	7 (4,0 %)
Congestion sinusienne	5 (2,9 %)	2 (1,1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	5 (2,9 %)	1 (0,6 %)
Eczéma	4 (2,3 %)	3 (1,7 %)
Lipohypertrophie	4 (2,3 %)	2 (1,1 %)

Tableau 1-3 : Événements indésirables apparus en cours de traitement (chez ≥ 2 % des adultes atteints de diabète de type 2)

Terme privilégié	TRESIBA® (n = 3 173) (%)	Comparateur (n = 1 802) (%)
Troubles de la vue		
Rétinopathie diabétique	69 (2,2 %)	37 (2,1 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	197 (6,2 %)	129 (7,2 %)

Terme privilégié	TRESIBA® (n = 3 173) (%)	Comparateur (n = 1 802) (%)
Nausées	105 (3,3 %)	74 (4,1 %)
Vomissements	79 (2,5 %)	51 (2,8 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'injection		
Fatigue	73 (2,3 %)	42 (2,3 %)
Œdème périphérique	71 (2,2 %)	27 (1,5 %)
Infections et infestations		
Infection virale des voies respiratoires supérieures	382 (12,0 %)	175 (9,7 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	242 (7,6 %)	127 (7,0 %)
Bronchite	113 (3,6 %)	49 (2,7 %)
Grippe	105 (3,3 %)	44 (2,4 %)
Infection urinaire	80 (2,5 %)	38 (2,1 %)
Sinusite	76 (2,4 %)	40 (2,2 %)
Gastro-entérite	70 (2,2 %)	40 (2,2 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	153 (4,8 %)	83 (4,6 %)
Douleurs aux extrémités	108 (3,4 %)	59 (3,3 %)
Arthralgie	105 (3,3 %)	56 (3,1 %)
Spasmes musculaires	64 (2,0 %)	24 (1,3 %)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	278 (8,8 %)	121 (6,7 %)
Étourdissements	66 (2,1 %)	57 (3,2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	136 (4,3 %)	56 (3,1 %)
Douleur oropharyngée	79 (2,5 %)	35 (1,9 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	105 (3,3 %)	43 (2,4 %)

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent observé chez les patients sous insuline, y compris TRESIBA®. Les taux d'épisodes hypoglycémiques signalés dépendent de la définition adoptée pour le terme « hypoglycémie », du type de diabète, de la dose d'insuline, du niveau de maîtrise glycémique, des traitements de fond et d'autres facteurs intrinsèques et extrinsèques liés au patient. Pour cette raison, la comparaison des taux d'hypoglycémie entre les produits peut être trompeuse et non représentative des taux prévus dans la pratique clinique.

Les épisodes hypoglycémiques signalés comme des événements indésirables se limitaient à des événements d'hypoglycémie grave. Dans les essais thérapeutiques de confirmation ouverts menés chez des adultes atteints de diabète sucré de type 1 ou de type 2, une hypoglycémie grave a été définie comme un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration

active des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation. Dans l'essai mené chez des enfants, l'hypoglycémie grave a été définie comme suit : un épisode caractérisé par un état mental altéré où l'enfant ne pouvait pas participer à ses propres soins, était semi-conscient ou inconscient, ou dans le coma (avec ou sans convulsions) et pouvait avoir besoin d'un traitement parentéral (glucagon ou glucose par voie intraveineuse). Les événements d'hypoglycémie confirmée ont été définis comme des épisodes hypoglycémiques graves ou des épisodes hypoglycémiques confirmés par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/L sans égard aux symptômes.

Le pourcentage de sujets adultes et d'enfants et le pourcentage de sujets adultes, qui ont été randomisés pour recevoir TRESIBA® et qui ont présenté au moins un épisode hypoglycémique, sont présentés dans le tableau 1-4 et le tableau 1-5, respectivement. Ces deux tableaux indiquent aussi les taux d'événements hypoglycémiques. Des différences cliniquement importantes quant au risque d'hypoglycémie entre TRESIBA® et les comparateurs n'ont pas été établies dans ces essais cliniques.

Tableau 1-4 : Pourcentage (%) de patients atteints de diabète de type 1 sous TRESIBA® (ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie grave ou confirmée) et taux d'événements obtenus dans les essais thérapeutiques de confirmation ouverts chez les adultes et les enfants**

	Essai A + insuline aspartate 52 semaines	Essai B + insuline aspartate 26 semaines	Essai C + insuline aspartate 26 semaines		Essai D Enfants + insuline aspartate 52 semaines
	TRESIBA® (N = 472)	TRESIBA® (N = 301)	TRESIBA® à la même heure chaque jour (N = 165)	TRESIBA® à différentes heures (N = 164)	TRESIBA® (N = 174)
Hypoglycémie grave*					
Pourcentage de patients	12,3 %	10,6 %	12,7 %	10,4 %	17,8 %
Événements par année-patient	0,21	0,31	0,37	0,34	0,51
Hypoglycémie confirmée**					
Pourcentage de patients	95,6 %	93,0 %	99,4 %	93,9 %	98,3 %
Événements par année-patient	42,54	45,83	88,25	82,38	65,60

* Hypoglycémie grave chez les enfants : un épisode caractérisé par un état mental altéré où l'enfant ne pouvait pas participer à ses propres soins, était semi-conscient ou inconscient, ou dans le coma (avec ou sans convulsions) et pouvait avoir besoin d'un traitement parentéral (glucagon ou glucose par voie intraveineuse).

** Hypoglycémie confirmée : un épisode d'hypoglycémie grave ou un épisode caractérisé soit par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/L mesurée en laboratoire ou par le patient, soit par une glycémie < 2,8 mmol/L mesurée dans le sang entier (c.-à-d. avec ou sans symptômes d'hypoglycémie).

Tableau 1-5 : Pourcentage (%) de patients atteints de diabète de type 2 sous TRESIBA® (ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie grave ou confirmée*) et taux d'événements obtenus dans les essais thérapeutiques de confirmation ouverts chez les adultes

	Essai E + 1-2 ADO** Sujets n'ayant jamais reçu d'insuline 52 semaines	Essai F + 1-2 ADO** Sujets n'ayant jamais reçu d'insuline 26 semaines	Essai G Diabète de type 2 ± 0-3 ADO** 26 semaines		Essai H Diabète de type 2 ± 0- 2 ADO** + insuline asparte 26 semaines
	TRESIBA® (N = 766)	TRESIBA® (N = 228)	TRESIBA® (N = 226)	TRESIBA® (à différentes heures) (N = 230)	TRESIBA® (N = 753)
Hypoglycémie grave					
Pourcentage de patients	0,3 %	0	0,9 %	0,4 %	4,5 %
Événements par année- patient	0	0	0,02	0,02	0,06
Hypoglycémie confirmée*					
Pourcentage de patients	46,5 %	28,5 %	43,8 %	50,9 %	80,9 %
Événements par année- patient	1,52	1,52	3,63	3,64	11,09

* Hypoglycémie confirmée : un épisode d'hypoglycémie grave ou un épisode caractérisé soit par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/L mesurée en laboratoire ou par le patient, soit par une glycémie < 2,8 mmol/L mesurée dans le sang entier (c.-à-d. avec ou sans symptômes d'hypoglycémie).

** ADO : antidiabétiques oraux

Réactions allergiques

Des réactions allergiques généralisées graves (y compris l'anaphylaxie, des réactions cutanées généralisées, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension et un choc) peuvent survenir avec toute insuline (p. ex. TRESIBA®) et peuvent mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes, des cas d'hypersensibilité (qui se sont manifestés par une enflure de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, une fatigue et des démangeaisons) et d'urticaire ont été rarement signalés, soit chez 0,9 % des patients sous TRESIBA®.

Lipodystrophie

L'utilisation à long terme d'insuline, y compris de TRESIBA[®], peut causer de la lipodystrophie au point des injections répétées. La lipodystrophie comprend la lipohypertrophie (augmentation de volume du tissu adipeux) et la lipoatrophie (amaigrissement du tissu adipeux), et peut influencer sur l'absorption de l'insuline (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes, des cas de lipodystrophie et de lipohypertrophie ont été rarement signalés, soit chez 0,3 % des patients sous TRESIBA[®].

Réactions au point d'injection

Les patients sous TRESIBA[®] peuvent présenter des réactions au point d'injection, y compris les suivantes : hématomes, douleur, hémorragie, érythème, nodules, enflure, décoloration, prurit, sensation de chaleur et masse. Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes et les enfants, des réactions au point d'injection sont survenues rarement chez les patients sous TRESIBA[®].

Gain de poids

Une insulinothérapie, y compris le traitement par TRESIBA[®], peut entraîner un gain de poids en raison des effets anaboliques de l'insuline. Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes, les patients atteints de diabète de type 1 sous TRESIBA[®] ont présenté un gain de poids moyen de 1,8 kg, tandis que les patients atteints de diabète de type 2 sous TRESIBA[®] ont présenté un gain de poids moyen de 3,0 kg après 52 semaines.

Œdème périphérique

L'insuline, y compris TRESIBA[®], peut entraîner une rétention de sodium et un œdème. Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes, un œdème périphérique est survenu chez 0,9 % des patients atteints de diabète sucré de type 1 et chez 3,0 % des patients atteints de diabète sucré de type 2 sous TRESIBA[®].

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, l'administration d'insuline peut entraîner la formation d'anticorps anti-insuline. La détection de la formation d'anticorps dépend beaucoup de la sensibilité et de la spécificité de l'essai. Elle peut être influencée par plusieurs facteurs, y compris les suivants : méthodologie de l'essai, manipulation des échantillons, moment du prélèvement des échantillons, médicaments concomitants et maladie sous-jacente. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps dirigés contre TRESIBA[®] avec celle des anticorps examinés dans le cadre d'autres études ou dirigés contre d'autres produits.

Dans les études menées chez des patients atteints de diabète de type 1, 95,9 % des patients ayant reçu TRESIBA[®] une fois par jour ont obtenu au moins un résultat positif au test de détection d'anticorps anti-insuline (AAI) lors des études; parmi ces patients, 89,7 % ont obtenu un résultat positif au départ. Dans les études menées chez des patients atteints de diabète de type 2, 31,5 %

des patients ayant reçu TRESIBA® une fois par jour ont obtenu au moins un résultat positif au test de détection d'AAI lors des études; parmi ces patients, 14,5 % ont obtenu un résultat positif au départ. Les taux d'incidence d'anticorps pourraient être sous-déclarés chez les patients atteints de diabète de type 2. Une telle sous-déclaration résulterait d'une interférence possible avec l'insuline endogène lors du dosage sur les échantillons chez ces patients. La présence d'anticorps qui influent sur l'efficacité clinique peut nécessiter un ajustement de la dose pour corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

L'incidence des anticorps anti-insuline dégludec n'a pas été établie.

Effets indésirables du médicament observés moins souvent au cours des essais cliniques (chez < 1 % des sujets adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Vertiges

Troubles de la vue : Vision floue, maculopathie, hémorragie rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : Distension abdominale, gêne abdominale, flatulence, dyspepsie

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : Réaction au point d'injection (douleur, prurit, érythème, nodule, hématomes, hémorragie), œdème, faim

Lésions, intoxication et complications liées aux procédures : Administration de la mauvaise dose, surdosage accidentel

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie, non-reconnaissance de l'hypoglycémie, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, obésité

Troubles du système nerveux : Coma hypoglycémique, tremblements, neuropathie diabétique, neuropathie périphérique, migraine, léthargie, somnolence

Troubles psychiatriques : Insomnie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Hyperhidrose, dermatite, eczéma, prurit, éruption cutanée, lipohypertrophie, urticaire

Effets indésirables du médicament observés moins souvent au cours des essais cliniques (chez < 1 % des enfants atteints de diabète de type 1)

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : Réaction au point d'injection (ecchymose, érythème, hémorragie, éruption cutanée), pyrexie

Troubles du système immunitaire : Allergie saisonnière

Lésions, intoxication et complications liées aux procédures : Administration d'une dose incorrecte

Examens : Augmentation de la glycémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Perte d'appétit

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Dorsalgie, douleur musculosquelettique

Troubles du système nerveux : Maux de tête, présyncope

Troubles psychiatriques : Anxiété, insomnie d'endormissement, trouble de maintien du sommeil

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, respiration sifflante

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Urticaire

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Des erreurs de médication (y compris des mélanges accidentels entre TRESIBA[®] et d'autres produits à base d'insuline, et entre différentes concentrations de TRESIBA[®]) ont été signalées pendant l'utilisation post-commercialisation de TRESIBA[®]. Vu que les données post-commercialisation sont signalées spontanément par une population dont la taille est inconnue, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec le médicament.

- Erreur de médication (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie causée par des erreurs de médication).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Plusieurs médicaments influent sur le métabolisme du glucose et peuvent entraîner le besoin d'un ajustement de la dose d'insuline et, en particulier, d'une surveillance étroite.

Médicaments pouvant augmenter l'effet hypoglycémiant de TRESIBA® et la susceptibilité à l'hypoglycémie :

Antidiabétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pentoxifylline, pramlintide, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex. octréotide), antibiotiques sulfamidés, agonistes des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT2.

Médicaments pouvant réduire l'effet hypoglycémiant de TRESIBA® :

Corticostéroïdes, danazol, diurétiques, glucagon, isoniazide, niacine, dérivés des phénothiazines, contraceptifs oraux, œstrogènes, progestogènes (p. ex. dans les contraceptifs oraux), inhibiteurs de la protéase, somatropine, agents sympathomimétiques (p. ex. albutérol, épinéphrine, salbutamol, terbutaline), hormones thyroïdiennes, antipsychotiques atypiques (p. ex. olanzapine et clozapine).

Médicaments ou substances pouvant augmenter ou réduire l'effet hypoglycémiant de TRESIBA® :

Bêta-bloquants, clonidine, sels de lithium et alcool.

La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut parfois être suivie d'une hyperglycémie.

Des produits médicaux sympatholytiques (p. ex. bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine) peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie (c'est-à-dire que les signes et symptômes de l'hypoglycémie peuvent être réduits ou absents).

L'octréotide et le lanréotide peuvent faire augmenter ou diminuer les besoins en insuline.

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-style de vie

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie (voir SURDOSAGE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- TRESIBA[®] doit être administré par voie sous-cutanée uniquement.
- NE PAS administrer TRESIBA[®] par voie intraveineuse, car une telle administration peut entraîner une hypoglycémie grave.
- NE PAS administrer TRESIBA[®] par voie intramusculaire, car une telle administration peut modifier l'absorption.
- NE PAS administrer TRESIBA[®] au moyen d'une pompe à perfusion d'insuline.
- Inspecter visuellement le produit pour relever la présence de particules ou une coloration anormale. N'utiliser TRESIBA[®] que si la solution a une apparence limpide et incolore.
- Avant chaque injection, les patients doivent inspecter visuellement l'étiquette de TRESIBA[®] et vérifier les unités posologiques correctes indiquées sur le dispositif d'injection, afin d'éviter des erreurs de médication accidentelles (p. ex. surdosage et hypoglycémie). Aviser les patients qui sont aveugles ou qui ont une mauvaise vision de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vision et ayant reçu une formation sur l'utilisation du dispositif d'injection.
- La puissance des analogues de l'insuline, y compris de l'insuline dégludec, est exprimée en unités (U). Une (1) unité (U) d'insuline dégludec correspond à une (1) unité internationale (UI) d'insuline humaine, à une (1) unité d'insuline glargine à 100 U/mL ou à une (1) unité d'insuline détémir.
- Injecter TRESIBA[®] par voie sous-cutanée dans la cuisse, la partie supérieure du bras ou la paroi abdominale. Alternier les points d'injection dans une même région pour réduire le risque de lipodystrophie.
- Faire preuve de prudence lors de l'utilisation de TRESIBA[®] chez des patients qui présentent une déficience visuelle et qui peuvent se fier aux « clics » qu'ils entendent pour sélectionner leur dose.
- NE PAS procéder à une conversion de la dose lors de l'utilisation des stylos TRESIBA[®] FlexTouch[®] à 100 unités/mL (U-100) ou à 200 unités/mL (U-200). La fenêtre de la dose montre le nombre d'unités d'insuline à administrer; aucune conversion n'est requise.

TRESIBA[®] est un analogue de l'insuline basale à action ultraprolongée, qui s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée.

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, TRESIBA[®] peut être utilisé en association avec :

- des antidiabétiques oraux, lorsqu'un traitement antidiabétique oral ne permet pas une maîtrise adéquate de la glycémie.
- une insuline à action rapide ou à courte durée d'action avec ou sans metformine, lorsqu'une insuline basale, une insulinothérapie basal-bolus ou une insuline prémélangée

avec ou sans metformine ne permet pas une maîtrise adéquate de la glycémie.

Toutes les associations d'antidiabétiques oraux avec TRESIBA[®] n'ont pas fait l'objet d'études (voir PARTIE II).

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 1, TRESIBA[®] doit être administré en association avec une insuline à action rapide ou à courte durée d'action, afin qu'on puisse tenir compte des besoins en insuline prandiale.

Posologie recommandée et modification posologique

- Injecter TRESIBA[®] par voie sous-cutanée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée.
- Les patients qui oublient une dose de TRESIBA[®] doivent être avisés de s'injecter leur dose quotidienne dès qu'ils se rendent compte de l'oubli. Il faut aviser les patients de prévoir un intervalle d'au moins 8 heures entre deux injections consécutives de TRESIBA[®].

La posologie de TRESIBA[®] doit être personnalisée et ajustée sous la supervision d'un professionnel de la santé (selon les besoins métaboliques du patient et la valeur cible pour la maîtrise glycémique) et sous une surveillance appropriée de la glycémie.

Une surveillance de la glycémie est essentielle chez tous les patients qui reçoivent une insulinothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des ajustements posologiques peuvent être requis en présence de certains changements (c.-à-d. des changements liés à l'activité physique, aux habitudes alimentaires ou au fonctionnement rénal ou hépatique) ou en cas de maladie aiguë, afin de réduire au minimum le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées. On doit faire preuve de prudence lorsque TRESIBA[®] est administré aux patients âgés, car on ne peut pas exclure le risque d'une sensibilité accrue aux effets de TRESIBA[®] chez certains de ces patients. Pour éviter un épisode d'hypoglycémie (qui risque d'être particulièrement difficile à déceler chez les personnes âgées), on doit déterminer avec prudence la dose initiale, les paliers d'augmentation de la dose ainsi que la dose d'entretien.

Enfants (2 à 18 ans) atteints de diabète de type 1 :

TRESIBA[®] peut être utilisé chez les adolescents et les enfants de deux ans ou plus atteints de diabète de type 1. Injecter TRESIBA[®] par voie sous-cutanée une fois par jour, environ à la même heure chaque jour. Afin de minimiser le risque d'hypoglycémie lors du passage de l'insuline basale à TRESIBA[®], une réduction de la dose d'insuline basale et en bolus doit être envisagée

sur une base individuelle. On recommande une réduction de 20 % de la dose lors de l'instauration de TRESIBA® chez les enfants afin de minimiser le risque d'hypoglycémie.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut surveiller la glycémie plus fréquemment et ajuster la dose de TRESIBA® sur une base individuelle, au besoin.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut surveiller la glycémie plus fréquemment et ajuster la dose de TRESIBA® sur une base individuelle, au besoin.

Instauration du traitement par TRESIBA® chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline

Adultes et enfants atteints de diabète sucré de type 1

TRESIBA® doit être administré une fois par jour avec une insuline prandiale, et un ajustement posologique individuel est nécessaire par la suite. Chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose initiale recommandée de TRESIBA® est d'environ le tiers à la moitié de la dose quotidienne totale d'insuline. Le reste de la dose quotidienne totale d'insuline doit être administré sous forme d'insuline à courte durée d'action et réparti entre chaque repas quotidien. En règle générale, on peut utiliser 0,2 à 0,4 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel pour calculer la dose quotidienne totale initiale d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline.

Adultes atteints de diabète sucré de type 2

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose initiale recommandée de TRESIBA® est de 10 unités une fois par jour.

Instauration du traitement par TRESIBA® chez les patients qui changent d'insulinothérapie

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée durant le passage et au cours des semaines qui suivent. Les doses et le moment de l'administration d'une insuline à action rapide ou à courte durée d'action concomitante ou d'un autre traitement antidiabétique concomitant peuvent devoir être ajustés.

Adultes et enfants atteints de diabète sucré de type 1

Chez les patients atteints de diabète de type 1, on recommande que la dose de TRESIBA® soit diminuée de 20 % de la dose totale quotidienne d'insuline à action intermédiaire ou prolongée, ou de la composante basale d'un schéma de perfusion sous-cutanée continue d'insuline, afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il faudra peut-être aussi ajuster la quantité d'insuline prandiale

et l'heure d'administration.

Adultes atteints de diabète sucré de type 2

On doit instaurer le traitement par TRESIBA® à la même dose unitaire chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, qui prennent de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée une fois par jour. On recommande que la dose de TRESIBA® soit diminuée de 20 %, afin de réduire le risque d'hypoglycémie chez les patients qui passent d'une insuline à action intermédiaire ou prolongée (administrée deux fois par jour) ou de l'insuline glargine (300 unités/mL) à TRESIBA®.

Administration

Consulter les directives fournies à la fin de la présente monographie dans la section « Directives d'utilisation de TRESIBA® à 100/200 unités/mL, solution injectable dans un stylo prérempli » pour obtenir des renseignements sur TRESIBA® FlexTouch®.

SURDOSAGE

On ne peut pas déterminer la dose d'insuline qui risque de causer un surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut survenir au fil des étapes séquentielles si le patient reçoit une dose d'insuline plus élevée que requise (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par l'administration orale de glucose ou d'autres produits contenant du sucre. Il est donc recommandé que les patients transportent toujours des produits contenant du glucose avec eux.

Les cas d'hypoglycémie grave (où les patients sont incapables de se traiter eux-mêmes) peuvent être traités au moyen d'une administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) effectuée par une personne formée, ou au moyen d'une administration intraveineuse de glucose effectuée par un professionnel de la santé. Du glucose doit être administré par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé d'administrer des glucides par voie orale dès que le patient a repris connaissance en vue d'éviter une rechute.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale activité de l'insuline, y compris de TRESIBA®, est la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues abaissent la glycémie en stimulant l'absorption périphérique du glucose, particulièrement dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe aussi la lipolyse et la

protéolyse, et améliore la synthèse des protéines. TRESIBA[®] forme des multi-hexamères après l'injection dans le tissu sous-cutané, ce qui entraîne un dépôt sous-cutané d'insuline dégludec. Le profil d'action prolongée de TRESIBA[®] est principalement dû à l'absorption retardée de l'insuline dégludec (à partir du tissu sous-cutané jusque dans la circulation générale) et, dans une moindre mesure, à la liaison de l'insuline dégludec à l'albumine dans la circulation.

Pharmacodynamique

La technique du clamp euglycémique a permis d'évaluer l'effet hypoglycémiant de TRESIBA[®]. La figure 1-1 montre l'effet pharmacodynamique de TRESIBA[®] avec le temps (à l'état d'équilibre) après l'administration de 8 injections unquotidiennes sous-cutanées de TRESIBA[®] (0,4 U/kg) chez 21 patients atteints de diabète de type 1. L'effet hypoglycémiant maximal moyen (DPG_{max}) a été observé après une médiane de 12 heures, et la durée de l'effet hypoglycémiant a dépassé 42 heures à la suite du dernier jour (8^e jour) des injections unquotidiennes.

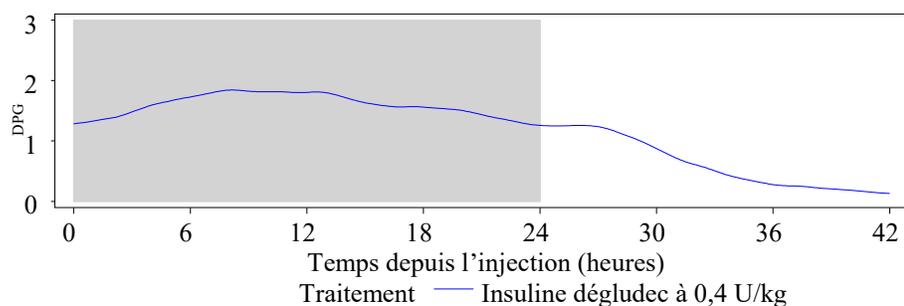


Figure 1-1 : Profil moyen du débit de perfusion du glucose (état d'équilibre) avec TRESIBA[®] à 0,4 U/kg chez les patients atteints de diabète sucré de type 1

Chez les patients atteints de diabète de type 1, les effets hypoglycémiant totaux de TRESIBA[®] sur 24 heures ont augmenté plus ou moins en proportion des doses sous-cutanées (entre 0,4 U/kg et 0,8 U/kg). À l'état d'équilibre, la variabilité intra-sujets quotidienne (mesurée comme le coefficient de variation intra-sujets de l'effet hypoglycémiant total [$ASC_{DPG,\tau,\acute{E}\acute{E}}$]) était de 20 % avec TRESIBA[®].

Dans une étude de clamp euglycémique (après 8 jours d'injection unquotidienne), l'effet hypoglycémiant total de TRESIBA[®] à 100 et 200 unités/mL sur 24 heures était comparable après l'administration de la même dose (0,4 U/kg).

Pharmacocinétique

Absorption : Après la première des 8 injections unquotidiennes de TRESIBA[®] à 0,4 U/kg (administrées par voie sous-cutanée à des patients atteints de diabète de type 1), le délai d'apparition de l'insuline dégludec sérique était d'environ une heure; de plus, la concentration moyenne maximale de 2 076 pmol/L a été atteinte entre 11 et 13 heures. La concentration sérique à l'état d'équilibre a été atteinte après 3 à 4 jours d'administration quotidienne de TRESIBA[®] par voie sous-cutanée. Après l'administration de la dernière dose à l'état d'équilibre, les concentrations maximales d'insuline dégludec de 4 472 pmol/L ont été atteintes après une

médiane de 9 heures. À une dose de 0,4 à 0,8 U/kg, l'exposition totale à l'insuline dégludec et la concentration maximale d'insuline dégludec ont augmenté proportionnellement à la dose après l'administration sous-cutanée. L'exposition à l'insuline dégludec (à l'état d'équilibre) était comparable entre TRESIBA[®] à 100 unités/mL et TRESIBA[®] à 200 unités/mL lorsque la même dose en U/kg a été administrée.

Distribution : L'affinité de l'insuline dégludec pour la sérualbumine correspond à un taux de liaison aux protéines plasmatiques supérieur à 99 % dans le plasma humain. Selon les résultats des études de liaison aux protéines *in vitro*, il n'y a aucune interaction cliniquement pertinente entre l'insuline dégludec et d'autres médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques.

Élimination : La demi-vie après l'administration sous-cutanée est déterminée principalement par le taux d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie est d'environ 25 heures indépendamment de la dose.

La dégradation de TRESIBA[®] est semblable à celle de l'insuline humaine; tous les métabolites produits sont inactifs.

Populations particulières et états pathologiques

Comme pour les autres préparations d'insuline, la dose de TRESIBA[®] doit toujours être ajustée en fonction des besoins individuels.

Enfants : Les propriétés pharmacocinétiques de TRESIBA[®] ont été examinées chez 12 enfants (≥ 6 à 11 ans), 13 adolescents (12 à 17 ans) et 12 adultes (18 à ≤ 65 ans). Dans cette étude, l'exposition totale de TRESIBA[®] après l'administration d'une dose unique était plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes atteints de diabète sucré de type 1. On a mené une analyse pharmacocinétique de population sur TRESIBA[®] à l'aide des données tirées de cette étude, ainsi que d'un échantillonnage peu abondant de données sur la concentration sérique à l'état d'équilibre provenant de 169 enfants (1 à 17 ans) atteints de diabète de type 1 participant à l'essai 3561 (voir ESSAIS CLINIQUES). Chez les enfants et les adolescents, lorsque la dose était fixée par kilogramme de poids corporel, les profils de concentration en fonction du temps de TRESIBA[®] fondés sur le modèle étaient comparables (à l'état d'équilibre) à ceux observés chez les adultes atteints de diabète sucré de type 1.

Personnes âgées : Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de TRESIBA[®] ont été examinées chez 13 jeunes adultes (18 à 35 ans) et 14 sujets âgés (≥ 65 ans) atteints de diabète de type 1; cet examen a été mené après deux périodes de six jours d'administration quotidienne sous-cutanée de TRESIBA[®] (0,4 U/kg) ou d'insuline glargine. En moyenne, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de TRESIBA[®] à l'état d'équilibre étaient semblables chez les sujets âgés et les sujets adultes plus jeunes, bien qu'on ait observé une plus grande variabilité inter-sujets entre les patients âgés.

Sexe : L'effet du sexe sur la pharmacocinétique de TRESIBA® a été examiné lors d'une analyse qui utilisait des données d'essais pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant aux propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec entre les sujets de sexe féminin et les sujets de sexe masculin.

Race et origine ethnique : TRESIBA® a été étudié dans le cadre d'un essai pharmacocinétique et pharmacodynamique mené chez des sujets de race noire ou afro-américaine n'étant pas d'origine hispanique ou latine (n = 18), des sujets de race blanche étant d'origine hispanique ou latine (n = 22) et des sujets de race blanche n'étant pas d'origine hispanique ou latine (n = 23) atteints de diabète sucré de type 2. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les divers groupes raciaux et ethniques examinés.

Obésité : Après correction en fonction du poids corporel chez les sujets atteints de diabète sucré de type 1, on n'a observé aucune relation significative entre l'exposition à TRESIBA® et l'IMC lorsque la dose a été fixée par kilogramme de poids corporel. Chez les sujets atteints de diabète sucré de type 2, l'exposition s'est accrue et l'effet hypoglycémiant a diminué à mesure qu'augmentait l'IMC.

Grossesse : L'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de TRESIBA® n'a pas fait l'objet d'études (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de TRESIBA® a été examinée chez 32 sujets (n = 4 à 8/groupe) présentant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale au stade terminal après l'administration d'une dose sous-cutanée unique (0,4 U/kg) de TRESIBA®. La fonction rénale a été définie au moyen de la clairance de la créatinine (CICr), comme suit : ≥ 90 mL/min (fonction normale), 60 à 89 mL/min (insuffisance légère), 30 à 59 mL/min (insuffisance modérée) et < 30 mL/min (insuffisance grave).

Les sujets ayant besoin d'une dialyse ont été considérés comme des sujets atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal (IRT). L'exposition totale ($ASC_{IDég,0-120\text{ h,DU}}$) et maximale de TRESIBA® était en moyenne 10 à 25 % et 13 à 27 % plus élevée, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à grave, à l'exception des sujets atteints d'une IRT dont l'exposition était semblable à celle des sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune tendance systématique n'a été notée quant à cette exposition accrue dans les différents sous-groupes de patients atteints d'insuffisance rénale. L'hémodialyse n'a eu aucun effet sur la clairance de TRESIBA® ($CL/F_{IDég,DU}$) chez les sujets atteints d'une IRT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique : TRESIBA® a été étudié dans le cadre d'un essai pharmacocinétique mené chez 24 sujets (n = 6/groupe) ayant une fonction hépatique normale ou atteints d'une insuffisance hépatique (légère, modérée et grave) après l'administration d'une dose unique

(0,4 U/kg) de TRESIBA®. La fonction hépatique a été définie au moyen des scores sur l'échelle de Child-Pugh allant de 5 (insuffisance hépatique légère) à 15 (insuffisance hépatique grave). Aucune différence quant aux propriétés pharmacocinétiques de TRESIBA® n'a été observée entre les sujets en bonne santé et ceux atteints d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant la première utilisation :

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin du congélateur. Ne pas congeler.

FlexTouch® : Laisser le capuchon sur le stylo pour protéger l'insuline de la lumière.

Après une première ouverture ou s'il est transporté comme stylo de rechange :

FlexTouch® : Peut être conservé à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 8 semaines. Laisser le capuchon sur le stylo pour protéger l'insuline de la lumière.

Les conditions d'entreposage sont résumées dans le tableau 1-6.

Tableau 1-6 : Conditions d'entreposage du stylo TRESIBA® FlexTouch®

	Non utilisé (non ouvert)	Non utilisé (non ouvert)	En cours d'utilisation (ouvert)	En cours d'utilisation (ouvert)
	Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	Température ambiante (inférieure à 30 °C)	Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	Température ambiante (inférieure à 30 °C)
TRESIBA® FlexTouch® à 100 U/mL et 200 U/mL (3 mL)	Jusqu'à la date de péremption	56 jours (8 semaines) Ne pas réfrigérer	56 jours (8 semaines)	56 jours (8 semaines)

FlexTouch® : Un stylo injecteur prérempli facile à utiliser, muni d'un bouton-doseur qui ne demande qu'une légère pression pour administrer la dose. FlexTouch® est conçu spécialement pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist® et/ou NovoFine®.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les stylos préremplis FlexTouch® ainsi que les aiguilles ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau. TRESIBA® ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une

apparence limpide et incolore. TRESIBA[®] ne doit pas être utilisé s'il a été congelé. Le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques : TRESIBA[®] (insuline dégludec injection) est offert dans les formats qui suivent. Chaque présentation contient 100 unités de TRESIBA[®] par mL (U-100) ou 200 unités de TRESIBA[®] par mL (U-200).

TRESIBA [®]	Volume total	Concentration	Nombre total d'unités dans chaque présentation	Dose maximale par injection*	Palier d'augmentation de la dose*	Format
U-100 FlexTouch [®]	3 mL	100 U/mL	300 U	80 U	1 U	1 x 3 mL 5 x 3 mL
U-200 FlexTouch [®]	3 mL	200 U/mL	600 U	160 U	2 U	1 x 3 mL 3 x 3 mL

Composition : TRESIBA[®] (insuline dégludec injection) à 100 unités/mL (U-100) ou à 200 unités/mL (U-200) ainsi que les ingrédients inactifs suivants : glycérol, phénol, métacrésol, acétate de zinc et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

Les stylos TRESIBA[®] FlexTouch[®] sont sans latex.

Emballage :

FlexTouch[®] : Stylo prérempli (stylo multidose jetable) comprenant un stylo injecteur ainsi qu'une cartouche (3 mL). La cartouche est faite de verre (de type 1) et comprend un bouchon en caoutchouc halogénobutyl en forme de piston. Elle se ferme à l'aide d'un laminé en caoutchouc polyisoprène/halogénobutyle.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Insuline dégludec injection

Nom chimique : Insuline humaine Des(B30) LysB29(Nε-hexadecandioyl-γ-Glu)

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆ et 6 103,97

Propriétés physicochimiques : l'insuline dégludec est différente de l'insuline humaine; la thréonine (acide aminé) à la position B30 a été supprimée et une chaîne latérale constituée d'acide glutamique et d'un acide gras C16 a été ajoutée.

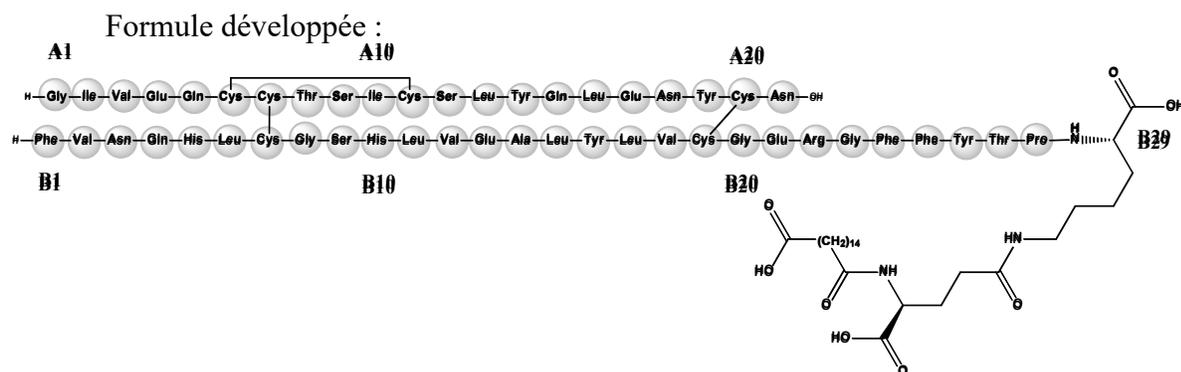


Figure 2-1 : Formule développée de l'insuline dégludec

Caractéristiques du produit

TRESIBA[®] est une solution stérile, aqueuse, limpide et incolore contenant de l'insuline dégludec à 100 unités/mL (U-100) ou à 200 unités/mL (U-200).

Les ingrédients inactifs de l'insuline dégludec à 100 unités/mL sont les suivants : glycérol à 19,6 mg/mL, phénol à 1,50 mg/mL, métacrésol à 1,72 mg/mL, zinc à 32,7 mcg/mL et eau pour injection.

Les ingrédients inactifs de l'insuline dégludec à 200 unités/mL sont les suivants : glycérol à 19,6 mg/mL, phénol à 1,50 mg/mL, métacrésol à 1,72 mg/mL, zinc à 71,9 mcg/mL et eau pour injection.

Le pH de TRESIBA[®] est d'environ 7,6. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

Diabète sucré de type 1

Chez les patients adultes atteints de diabète de type 1, l'efficacité de TRESIBA[®] (administré une fois par jour soit à la même heure, soit à une heure différente chaque jour) en association avec une insuline prandiale a été évaluée dans le cadre de trois essais de phase IIIa randomisés, ouverts et contrôlés par témoin actif, qui visaient à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles. Lors de ces essais (n = 1 577), l'âge moyen était de 43 ans, la durée moyenne du diabète était de 17,3 ans, et l'IMC moyen était de 25,8 kg/m²; 56,3 % des patients étaient de sexe masculin, 80,4 % de race blanche, 1,5 % de race noire ou afro-américaine, et 4,4 % d'origine hispanique; au total, 7,0 % des patients présentaient un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m².

L'utilisation de TRESIBA[®] chez les enfants de deux ans ou plus atteints de diabète sucré de type 1 est appuyée par des données probantes tirées d'un essai ouvert multicentrique, multinational, randomisé et à deux groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines et visant à traiter les patients en vue d'atteindre les valeurs cibles.

Diabète sucré de type 2

Chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, l'efficacité de TRESIBA[®] (administré une fois par jour soit à la même heure, soit à une heure différente chaque jour) en association avec une insuline prandiale ou des antidiabétiques oraux courants a été évaluée dans le cadre de quatre essais de phase IIIa randomisés, ouverts et contrôlés par témoin actif, qui visaient à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles. Lors de ces essais (n = 3 166), l'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète était de 10,7 ans, et l'IMC moyen était de 31,3 kg/m²; 56,4 % des patients étaient de sexe masculin, 80,6 % de race blanche, 7,8 % de race noire ou afro-américaine, et 13,1 % d'origine hispanique; au total, 9,3 % des patients présentaient un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m².

L'innocuité cardiovasculaire de TRESIBA[®] a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique à double insu guidé par les événements (DEVOTE) d'une durée médiane de 2 ans. Cet essai a été mené chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque cardiovasculaire élevé (voir le tableau 2-10).

Tableau 2-1 : Résumé des données démographiques des patients dans le cadre d'essais cliniques sur le diabète de type 1 (adultes et enfants)

N° de l'étude	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (É-T) et plage	Sexe
Essai A (3583)	52 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (3:1), ouvert et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	629 TRESIBA® : 472 Insuline glargine à 100 U/mL : 157	Âge moyen : 43,0 (13,6) Plage : 18,4; 78,2	H : 368 F : 261
Essai B (3585)	26 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (2:1), ouvert et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline détémir (1 f.p.j.) : voie s.c.	455 TRESIBA® : 302 Insuline détémir : 153	Âge moyen : 41,3 (14,7) Plage : 18,1; 80,9	H : 236 F : 219
Essai C (3770)	26 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (1:1:1), ouvert et à trois groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (administré à différentes heures) : voie s.c. TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	493 TRESIBA® : (administré à différentes heures) : 164 TRESIBA® (1 f.p.j.) : 165 Insuline glargine à 100 U/mL : 164	Âge moyen : 43,7 (13,1) Plage : 19,3; 82,4	H : 284 F : 209
Essai D (3561)	26 semaines; essai multicentrique, multinational, ouvert, randomisé et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (1 f.p.j.) : voie s.c. Insuline détémir (1 f.p.j. ou 2 f.p.j., au besoin) : voie s.c.	350 TRESIBA® : 174 Insuline détémir : 176	Âge moyen : 10,0 (4,4) Plage : 1,5; 18,4 ⁺	H : 194 F : 156

1 f.p.j. : une fois par jour; 2 f.p.j. : deux fois par jour; s.c. : sous-cutanée; H : homme; F : femme

* TRESIBA® était administré une fois par jour le soir

** L'insuline glargine était administrée une fois par jour selon l'étiquette locale

⁺ La date de naissance des sujets allemands (14 dans la série complète d'analyses) a été fixée au 1^{er} janvier pour protéger leur anonymat. En raison de cette mesure, l'âge d'un des sujets sous TRESIBA® (une fois par jour) a été calculé à 18,4 ans au moment de la sélection. En réalité, ce sujet était âgé de moins de 18 ans au moment de la sélection.

Tableau 2-2 : Résumé des données démographiques des patients dans le cadre d'essais cliniques sur le diabète de type 2 (adultes)

N° de l'étude	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (É-T) et plage	Sexe
Essai E (3579)	52 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (3:1), ouvert et à trois groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	1 030 TRESIBA® : 773 Insuline glargine à 100 U/mL : 257	Âge moyen : 59,1 (9,8) Plage : 21,9; 87,0	H : 638 F : 392
Essai F (3672)	26 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (1:1), ouvert et à groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® à 200 U/mL (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	457 TRESIBA® : 228 Insuline glargine à 100 U/mL : 229	Âge moyen : 57,5 (9,2) Plage : 31,0; 78,0	H : 243 F : 214
Essai G (3668)	26 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (1:1:1), ouvert et à trois groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (administré à différentes heures) : voie s.c. TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	687 TRESIBA® (administré à différentes heures) : 229 TRESIBA® (1 f.p.j.) : 228 Insuline glargine à 100 U/mL : 230	Âge moyen : 56,4 (9,6) Plage : 22,9; 80,9	H : 370 F : 317
Essai H (3582)	52 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (3:1), ouvert et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	992 TRESIBA® : 744 Insuline glargine à 100 U/mL : 248	Âge moyen : 58,9 (9,3) Plage : 23,1; 86,3	H : 538 F : 454
DEVOTE (4080)	Essai multicentrique, multinational, randomisé, à double insu, contrôlé par traitement actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles et guidé par les événements d'une durée médiane de 2 ans.	TRESIBA® (1 f.p.j.)* : voie s.c. Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c. Les deux en association avec le traitement de référence	7 637 TRESIBA® : 3 818 Insuline glargine à 100 U/mL : 3 819	Âge moyen : 65 (7,4) Plage : 46,0; 93,0	H : 4 778 F : 2 859

1 f.p.j. : une fois par jour; s.c. : sous-cutanée; H : homme; F : femme

* TRESIBA[®] était administré une fois par jour le soir

** L'insuline glargine était administrée une fois par jour selon l'étiquette locale

Résultats des études

Diabète de type 1 – Adulte

TRESIBA[®] administré à la même heure chaque jour en association avec un analogue de l'insuline à action rapide au moment des repas

Essai A

L'efficacité de TRESIBA[®] a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 52 semaines, mené chez 629 patients atteints de diabète sucré de type 1 (essai A). Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA[®] une fois par jour avec le repas du soir ou de l'insuline glargine à 100 U/mL une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Une dose d'insuline aspartate a été administrée avant chaque repas dans les deux groupes de traitement. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA[®] par rapport à l'insuline glargine (100 U/mL) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 52 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 52, TRESIBA[®] s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-3, essai A) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Essai B

L'efficacité de TRESIBA[®] a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 26 semaines, mené chez 455 patients atteints de diabète sucré de type 1 (essai B). Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA[®] ou de l'insuline détémir une fois par jour, en soirée. Après 8 semaines, l'insuline détémir pouvait être administrée deux fois par jour. À la fin de l'essai, 67,1 % des patients ont utilisé l'insuline détémir une fois par jour, tandis que 32,9 % ont utilisé l'insuline détémir deux fois par jour. Une dose d'insuline aspartate a été administrée avant chaque repas dans les deux groupes de traitement. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA[®] par rapport à l'insuline détémir en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 26 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 26, TRESIBA[®] s'est avéré non inférieur à l'insuline détémir (tableau 2-3, essai B) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Tableau 2-3 : Résultats à la semaine 52 d'un essai comparant TRESIBA® avec l'insuline glargine à 100 U/mL (essai A), et à la semaine 26 d'un essai comparant TRESIBA® avec l'insuline détémir (essai B) chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 recevant de l'insuline asparte au moment des repas

	Essai A		Essai B	
	TRESIBA® + insuline asparte	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline asparte	TRESIBA® + insuline asparte	Insuline détémir + insuline asparte
N	472	157	302	153
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Départ	7,7	7,7	8,0	8,0
Fin de l'essai*	7,3	7,4	7,3	7,4
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-0,36	-0,34	-0,71	-0,61
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA® – insuline basale à 100 U/mL	-0,01 [-0,14; 0,11]		-0,09 [-0,23; 0,05]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin de l'essai	39,8 %	42,7 %	41,1 %	37,3 %
GPJ (mmol/L)				
Départ	9,1	9,7	9,9	9,5
Fin de l'essai*	7,7	8,1	7,4	9,0
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,53	-1,20	-2,40	-0,75
Dose quotidienne d'insuline basale				
Moyenne initiale	28 U	26 U	22 U	22 U
Dose moyenne à la fin de l'essai	29 U ¹	32 U ¹	25 U ²	29 U ²
Dose quotidienne du bolus d'insuline				
Moyenne initiale	29 U	29 U	28 U	30 U
Dose moyenne à la fin de l'essai	33 U ¹	35 U ¹	36 U ²	42 U ²

* Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun

¹ À la semaine 52

² À la semaine 26

La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ après 26 semaines (essai A) et 52 semaines (essai B) de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection); et les covariables (l'âge et le taux initial d'HbA_{1c}). Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Dans l'essai A, il y avait 15 % de sujets sous insuline dégludec et 12 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 52. Dans l'essai B, il y avait 6 % de sujets sous insuline dégludec et 10 % de sujets sous insuline détémir pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 26.

Essai C

TRESIBA® administré à la même heure ou à une heure différente chaque jour en association avec un analogue de l'insuline à action rapide au moment des repas

L'efficacité de TRESIBA® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 26 semaines, mené chez 493 patients atteints de diabète sucré de type 1. Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA® injecté une fois par jour à la même heure chaque jour (avec le repas principal du soir), TRESIBA® injecté une fois par jour à une heure différente chaque jour ou de l'insuline glargine à 100 U/mL injectée une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Le groupe recevant TRESIBA® à une heure différente chaque jour a été conçu pour simuler un calendrier d'injection des pires scénarios comprenant des intervalles posologiques (administration unique quotidienne) plus longs et plus courts (c.-à-d. des intervalles variant de 8 à 40 heures entre les doses). Dans ce groupe, une dose de TRESIBA® a été administrée le lundi, le mercredi et le vendredi en matinée ainsi que le mardi, le jeudi, le samedi et le dimanche en soirée. Une dose d'insuline aspartate a été administrée avant chaque repas dans les deux groupes de traitement. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA® (injecté à différentes heures) par rapport à l'insuline glargine (100 U/mL) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 26 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 26, TRESIBA® (injecté à différentes heures) s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-4) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Tableau 2-4 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant TRESIBA® (administré une fois par jour à la même heure et à différentes heures chaque jour) avec l'insuline glargine (100 U/mL) chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 recevant de l'insuline aspartate au moment des repas

	TRESIBA® à la même heure chaque jour + insuline aspartate	TRESIBA® à différentes heures + insuline aspartate	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline aspartate
N	165	164	164
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Départ	7,7	7,7	7,7
Fin de l'essai*	7,3	7,3	7,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales*	-0,41	-0,40	-0,57
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA® à différentes heures – insuline glargine à 100 U/mL		0,17 [0,04; 0,30]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin de l'essai	37,0 %	37,2 %	40,9 %

	TRESIBA® à la même heure chaque jour + insuline asparte	TRESIBA® à différentes heures + insuline asparte	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline asparte
GPJ (mmol/L)			
Départ	10,0	9,6	9,7
Fin de l'essai*	7,4	8,4	8,4
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-2,32	-1,37	-1,33
Dose quotidienne d'insuline basale			
Moyenne initiale	28 U	29 U	29 U
Dose moyenne à la fin de l'essai	33 U	35 U	35 U
Dose quotidienne du bolus d'insuline			
Moyenne initiale	29 U	33 U	32 U
Dose moyenne à la fin de l'essai	27 U	29 U	35 U

* Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun

La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ après 26 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection); et les covariables (l'âge et le taux initial d'HbA_{1c}). Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 16 % de sujets sous insuline dégludec (administrée à la même heure), 16 % de sujets sous insuline dégludec (administrée à différentes heures), et 8 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 26.

Diabète de type 1 – Enfant

Essai D

TRESIBA® administré à la même heure chaque jour en association avec un analogue de l'insuline à action rapide au moment des repas chez des enfants âgés de 1 à moins de 18 ans

L'efficacité de TRESIBA® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 26 semaines chez 350 enfants atteints de diabète sucré de type 1.

Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA® une fois par jour ou de l'insuline détémir une ou deux fois par jour. La randomisation était stratifiée en fonction des groupes d'âge (1 à < 6 ans; 6 à < 12 ans; 12 à < 18 ans). Les patients sous insuline détémir administrée deux fois par jour recevaient le traitement au déjeuner et en soirée (avec le repas principal du soir ou au coucher). Une dose d'insuline asparte a été administrée avant chaque repas principal dans les deux groupes de traitement. À la fin de l'essai, 37,7 % des patients prenaient de l'insuline détémir une fois par jour, tandis que 62,3 % en prenaient deux fois par jour.

Le groupe TRESIBA® comprenait 43 enfants âgés de 1 à 5 ans, 70 enfants âgés de 6 à 11 ans et 61 adolescents âgés de 12 à 17 ans. La durée moyenne du diabète était de 4 ans. Au total, 55,4 % des patients étaient des garçons; 74,6 % étaient de race blanche, 2,9 % étaient de race noire ou afro-américaine et 2,9 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 18,6 kg/m².

À la semaine 26, la différence en ce qui concerne la réduction du taux d'HbA_{1c}, par rapport au départ, entre TRESIBA[®] et l'insuline détémir était de 0,15 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [-0,03 %; 0,33 %], et a atteint la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4 %) (voir le tableau 2-5).

Tableau 2-5 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant TRESIBA[®] à l'insuline détémir chez des enfants atteints de diabète sucré de type 1 recevant de l'insuline asparte au moment des repas

	TRESIBA [®] + insuline asparte	Insuline détémir + insuline asparte
N	174	176
HbA_{1c} (%)		
Départ	8,2	8,0
À la fin des 26 semaines	8,0	7,7
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales après 26 semaines*	-0,19	-0,34
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA [®] p/r à l'insuline détémir	0,15 [-0,03; 0,33]	
GPJ (mmol/L)		
Départ	9,0	8,4
À la fin des 26 semaines**	11,57	11,99
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales après 26 semaines	2,89	3,31
Dose quotidienne d'insuline basale		
Moyenne initiale	15 unités (0,37 U/kg)	16 unités (0,41 U/kg)
Dose moyenne après 26 semaines	16 unités (0,37 U/kg)	21 unités (0,51 U/kg)
Dose quotidienne du bolus d'insuline		
Moyenne initiale	20 unités (0,50 U/kg)	20 unités (0,52 U/kg)
Dose moyenne après 26 semaines	23 unités (0,56 U/kg)	22 unités (0,57 U/kg)

* La variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la fin du traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le groupe d'âge); et la covariable (valeur initiale du taux d'HbA_{1c}). Chez 2,9 % des sujets sous TRESIBA[®] et 6,3 % des sujets sous insuline détémir, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, en reportant les valeurs initiales et en ajoutant un terme d'erreur.

** Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun

Diabète de type 2 – Adulte

Essai E

TRESIBA[®] administré à la même heure chaque jour comme traitement d'appoint à la metformine, avec ou sans inhibiteur de la DPP-4, chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline

L'efficacité de TRESIBA® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 52 semaines, mené chez 1 030 patients atteints de diabète sucré de type 2, qui n'avaient jamais reçu d'insuline et dont la glycémie était mal maîtrisée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux. Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA® une fois par jour avec le repas du soir ou de l'insuline glargine à 100 U/mL une fois par jour selon l'étiquette approuvée. La metformine administrée seule (82,5 %) ou en association avec un inhibiteur de la DPP-4 (17,5 %) a été utilisée comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA® par rapport à l'insuline glargine à 100 U/mL (les deux étant ajoutés à la metformine avec ou sans un inhibiteur de la DPP-4) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 52 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 52, TRESIBA® s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-6) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Tableau 2-6 : Résultats à la semaine 52 d'un essai comparant TRESIBA® avec l'insuline glargine (100 U/mL) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 sous ADO**

	TRESIBA® + met ± inhibiteur de la DPP-4	Insuline glargine à 100 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4
N	773	257
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Départ	8,2	8,2
Fin de l'essai*	7,1	7,0
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,06	-1,15
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA® – insuline glargine à 100 U/mL	0,09 [-0,04; 0,22]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin de l'essai	51,7 %	54,1 %
GPJ (mmol/L)		
Départ	9,6	9,7
Fin de l'essai*	5,9	6,3
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-3,77	-3,34
Dose quotidienne d'insuline		
Moyenne initiale (dose initiale)	10 U	10 U
Dose moyenne après 52 semaines	59 U	60 U

* Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; met = metformine; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; ** ADO : antidiabétiques oraux

La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ après 52 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection); et les covariables (l'âge et le taux initial d'HbA_{1c}). Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 21 % de

sujets sous insuline dégludec et 22 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 52.

Essai F

TRESIBA[®] U-200 administré à la même heure chaque jour comme traitement d'appoint à la metformine, avec ou sans inhibiteur de la DPP-4, chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline

L'efficacité de TRESIBA[®] à 200 U/mL a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 26 semaines, mené chez 457 patients atteints de diabète sucré de type 2, qui n'avaient jamais reçu d'insuline et dont la glycémie était mal maîtrisée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux au départ. Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA[®] à 200 U/mL une fois par jour avec le repas du soir ou de l'insuline glargine à 100 U/mL une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Les patients des deux groupes de traitement recevaient de la metformine seule (84 %) ou en association avec un inhibiteur de la DPP-4 (16 %) comme traitement de fond. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA[®] par rapport à l'insuline glargine à 100 U/mL (les deux étant ajoutés à la metformine avec ou sans un inhibiteur de la DPP-4) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 26 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 26, TRESIBA[®] s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-7) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Tableau 2-7 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant TRESIBA[®] (200 U/mL) avec l'insuline glargine (100 U/mL) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 sous ADO**

	TRESIBA [®] à 200 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4	Insuline glargine à 100 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4
N	228	229
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Départ	8,3	8,2
Fin de l'essai*	7,1	7,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,18	-1,22
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA [®] – insuline glargine à 100 U/mL	0,04 [-0,11; 0,19]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin de l'essai	52,2 %	55,9 %
GPJ (mmol/L)		
Départ	9,6	9,7
Fin de l'essai*	5,7	6,1

	TRESIBA® à 200 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4	Insuline glargine à 100 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-3,94	-3,52
Dose quotidienne d'insuline		
Moyenne initiale	10 U	10 U
Dose moyenne après 26 semaines	62 U	63 U

* Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; met = metformine; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; ** ADO = antidiabétiques oraux

La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ après 26 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection); et les covariables (l'âge et le taux initial d'HbA_{1c}). Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 12 % de sujets sous insuline dégludec et 13 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 26.

Essai G

TRESIBA® administré à la même heure ou à une heure différente chaque jour comme traitement d'appoint à un, et à un maximum de trois, des agents oraux suivants : metformine, sulfonylurée, glinides ou pioglitazone

L'efficacité de TRESIBA® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 26 semaines, mené chez 687 patients atteints de diabète sucré de type 2, dont la glycémie était mal maîtrisée avec une insuline basale administrée seule, des antidiabétiques oraux administrés seuls ou une insuline basale et un antidiabétique oral administrés en association. L'insuline basale seule a été prise par 3,1 % des patients; au total, 57,9 % ont reçu des antidiabétiques oraux seuls, et 38,7 % ont été traités par de l'insuline basale en association avec des antidiabétiques oraux. Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA® injecté une fois par jour à la même heure chaque jour (avec le repas principal du soir), TRESIBA® injecté une fois par jour à une heure différente chaque jour, ou de l'insuline glargine à 100 U/mL injectée une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Le groupe recevant TRESIBA® à une heure différente chaque jour a été conçu pour la simulation d'un calendrier d'injection des pires scénarios, qui comprend des intervalles posologiques (administration unquotidienne) plus longs et plus courts (c.-à-d. des intervalles variant de 8 à 40 heures entre les doses). Dans ce groupe, une dose de TRESIBA® a été administrée le lundi, le mercredi et le vendredi en matinée ainsi que le mardi, le jeudi, le samedi et le dimanche en soirée. Jusqu'à trois des antidiabétiques oraux indiqués entre parenthèses (metformine, sulfonylurées, glinides ou thiazolidinédiones) ont continué d'être utilisés comme traitement de fond (dans les deux groupes de traitement) chez les sujets ayant reçu ces antidiabétiques oraux avant leur participation à l'essai. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA® par rapport à l'insuline glargine à 100 U/mL (les deux étant ajoutés aux antidiabétiques oraux s'il y a lieu) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 26 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 26, TRESIBA[®] s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-8) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Tableau 2-8 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant TRESIBA[®] (administré à la même heure ou à différentes heures) avec l'insuline glargine (100 U/mL) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 sous ADO**

	TRESIBA [®] à la même heure chaque jour ± ADO*	TRESIBA [®] à différentes heures ± ADO*	Insuline glargine à 100 U/mL ± ADO*
N	228	229	230
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Départ	8,4	8,5	8,4
Fin de l'essai*	7,4	7,3	7,2
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,03	-1,17	-1,21
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA [®] à différentes heures – insuline glargine à 100 U/mL		0,04 [-0,12; 0,20]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin de l'essai	40,8 %	38,9 %	43,9 %
GPJ (mmol/L)			
Départ	8,8	9,0	9,0
Fin de l'essai*	5,9	5,9	6,3
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-3,01	-3,05	-2,64
Dose quotidienne d'insuline			
Moyenne initiale	21 U	19 U	19 U
Dose moyenne après 26 semaines	47 U	49 U	47 U

* Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; ADO = antidiabétiques oraux

* Antidiabétiques oraux : jusqu'à trois des antidiabétiques oraux indiqués entre parenthèses (metformine, sulfonylurées, glinides ou thiazolidinédiones) ont continué d'être utilisés comme traitement de fond chez les sujets ayant reçu ces antidiabétiques oraux avant leur participation à l'essai.

La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ après 26 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection); et les covariables (l'âge et le taux initial d'HbA_{1c}). Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 11 % de sujets sous insuline dégludec (administrée à différentes heures), et 12 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 26.

Essai H

TRESIBA[®] administré à la même heure chaque jour en association avec un analogue de l'insuline à action rapide au moment des repas

L'efficacité de TRESIBA[®] a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 52 semaines. Cet essai a été mené chez 992 patients atteints de diabète sucré

de type 2, dont la glycémie est mal maîtrisée avec un schéma d'insulinothérapie (insuline prémélangée, bolus d'insuline administré seul, insuline basale administrée seule, ou toute association de ces produits) \pm des antidiabétiques oraux. Au total, 49 % des patients ont reçu une insulinothérapie basal-bolus \pm des antidiabétiques oraux, 24,4 % ont reçu une insuline prémélangée \pm des antidiabétiques oraux, et 21,2 % ont reçu une insuline basale \pm des antidiabétiques oraux. Les patients ont été randomisés pour recevoir TRESIBA[®] une fois par jour avec le repas principal du soir ou de l'insuline glargine à 100 U/mL une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Une dose d'insuline asparte a été administrée avant chaque repas dans les deux groupes de traitement. Jusqu'à deux des antidiabétiques oraux indiqués entre parenthèses (metformine et pioglitazone) ont continué d'être utilisés comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement (chez les sujets ayant reçu ces antidiabétiques oraux avant leur participation à l'essai). Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de TRESIBA[®] par rapport à l'insuline glargine à 100 U/mL (les deux étant ajoutés à l'insuline asparte au moment des repas et, s'il y a eu, à la metformine et/ou à la pioglitazone) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} entre le départ et la semaine 26 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 52, TRESIBA[®] s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-9) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ.

Tableau 2-9 : Résultats à la semaine 52 d'un essai comparant TRESIBA[®] avec l'insuline glargine (100 U/mL) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 recevant de l'insuline asparte au moment des repas et des ADO**

	TRESIBA [®] + insuline asparte \pm met \pm pio	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline asparte \pm met \pm pio
N	744	248
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Départ	8,3	8,4
Fin de l'essai	7,2	7,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,10	-1,18
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] TRESIBA [®] – insuline glargine à 100 U/mL	0,08 [-0,05; 0,21]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin de l'essai	49,5 %	50,0 %
GPJ (mmol/L)		
Départ	9,2	9,2
Fin de l'essai*	7,0	7,2
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-2,25	-1,96
Dose quotidienne d'insuline basale		
Moyenne initiale	42 U	41 U
Dose moyenne après 52 semaines	72 U	66 U

	TRESIBA [®] + insuline asparte ± met ± pio	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline asparte ± met ± pio
Dose quotidienne du bolus d'insuline		
Moyenne initiale	33 U	33 U
Dose moyenne après 52 semaines	70 U	72 U

* Valeurs de la moyenne des moindres carrés (tirées de l'analyse statistique)

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; ADO = antidiabétiques oraux; met = metformine; pio = pioglitazone

** ADO = antidiabétiques oraux

La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ après 52 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait les éléments suivants : les facteurs fixes (le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection); et les covariables (l'âge et le taux initial d'HbA_{1c}). Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 16 % de sujets sous insuline dégludec et 15 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 52.

Essai sur les résultats cardiovasculaires

L'essai DEVOTE était un essai de non-infériorité multicentrique, multinational, randomisé, à double insu, contrôlé par traitement actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles et guidé par les événements. Au total, 7 637 patients atteints de diabète de type 2 dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée et qui présentaient une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ont été randomisés pour recevoir TRESIBA[®] ou de l'insuline glargine à 100 unités/mL (U-100). Chacun des médicaments a été administré une fois par jour, entre le souper et le coucher, en association avec les traitements de référence contre le diabète et les maladies cardiovasculaires, et ce, pendant une durée médiane de 2 ans.

Les patients admissibles à l'essai étaient âgés de 50 ans ou plus et présentaient une maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique établie et stable, une maladie rénale chronique, ou une insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la NYHA (85 % de la population inscrite), ou étaient âgés d'au moins 60 ans et présentaient d'autres facteurs de risque spécifiés pour les maladies cardiovasculaires (15 % de la population inscrite).

Au départ, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques en matière de maladies étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen de la population de l'essai était de 65 ans, et la durée moyenne du diabète était de 16,4 ans. La composition de la population était la suivante : 62,6 % étaient des hommes, 75,6 % étaient de race blanche, 10,9 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 10,2 % étaient d'origine asiatique. Au total, 14,9 % de la population ont signalé être d'origine hispanique. Le taux d'HbA_{1c} moyen était de 8,4 % et l'IMC moyen était de 33,6 kg/m². Au départ, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen était de 68 mL/min/1,73 m². Au total, 41 % des patients présentaient un DFGe de 60 à 90 mL/min/1,73 m²; 35 % des patients présentaient un DFGe de 30 à 60 mL/min/1,73 m² et 3 % des patients présentaient un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m². Aucun antécédent d'hypoglycémie grave n'a été relevé dans le cadre de cet essai.

Au départ, les patients traitaient leur diabète au moyen d'antidiabétiques oraux (72 %) et d'un

schéma d'insulinothérapie (84 %). Les types d'insuline utilisés comprenaient les suivants : insuline à action prolongée (60 %), insuline à action intermédiaire (14 %), insuline à courte durée d'action (37 %) et insuline prémélangée (10 %). En outre, 16 % des patients n'avaient jamais reçu d'insuline. Les antidiabétiques oraux les plus fréquemment utilisés comme traitement de fond au départ étaient les suivants : metformine (60 %), sulfonyles (29 %) et inhibiteurs de la DPP-4 (12 %).

Pendant l'essai, les chercheurs pouvaient modifier les antidiabétiques et les médicaments contre les troubles cardiovasculaires pour atteindre les cibles locales du traitement de référence quant à la lipidémie et à la tension artérielle.

Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé entre la randomisation et la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM) à 3 points confirmé par le comité d'examen des événements (CEE) : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel. La non-infériorité de TRESIBA[®] par rapport à l'insuline glargine était considérée comme étant confirmée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport de risques instantanés (RRI) pour l'ECIM était inférieure à 1,3.

La première survenue d'un ECIM avec TRESIBA[®] par rapport à l'insuline glargine à 100 unités/mL (U-100) s'est avérée non inférieure (RRI : 0,91; IC à 95 % [0,78; 1,06]; voir la figure 2-3). Les résultats concernant le critère d'évaluation principal de l'ECIM composite et un résumé de ses points sont présentés dans le tableau 2-10.

Tableau 2-10 : Analyse de l'ECIM composite à 3 points et des critères d'évaluation cardiovasculaires individuels dans l'essai DEVOTE

	TRESIBA [®]		Insuline glargine à 100 unités/mL (U-100)		
N	3 818		3 819		
	Nombre de patients (%)	Taux par 100 APO*	Nombre de patients (%)	Taux par 100 APO*	Rapport des risques instantanés [#] (IC à 95 %)
Critère composite concernant la première survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non mortel ou d'un accident vasculaire cérébral non mortel (ECIM à 3 points)	325 (8,5)	4,41	356 (9,3)	4,86	0,91 [0,78; 1,06]
Décès d'origine cardiovasculaire	136 (3,6)	1,80	142 (3,7)	1,88	
Infarctus du myocarde non mortel	144 (3,8)	1,94	169 (4,4)	2,28	

Accident vasculaire cérébral non mortel	71 (1,9)	0,95	79 (2,1)	1,06	
---	----------	------	----------	------	--

* APO = années-patients d'observation avant la première survenue d'un ECIM, d'un décès ou de l'arrêt de l'essai.

Le rapport de risques instantanés et l'IC à 95 % sont fondés sur une régression aléatoire proportionnelle de Cox.

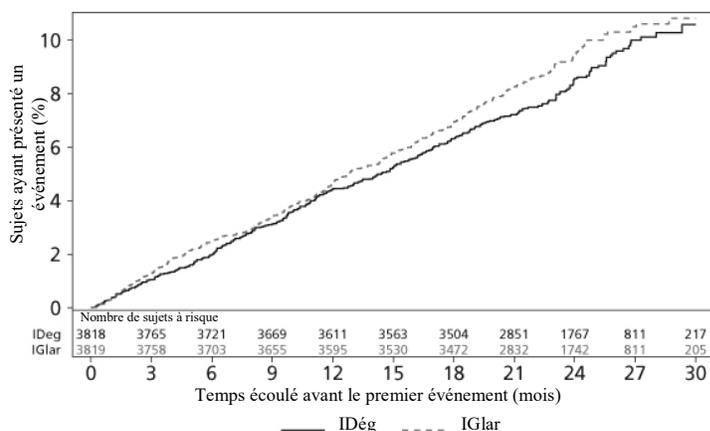


Figure 2-3 : Probabilité d'événements cumulatifs pour le temps écoulé avant le premier ECIM confirmé par le CEE dans l'essai DEVOTE

Les critères d'évaluation secondaires de confirmation comprenaient le nombre d'épisodes d'hypoglycémie grave confirmés par le CEE et la survenue d'au moins un épisode d'hypoglycémie grave confirmé par le CEE chez un sujet (oui/non). Une hypoglycémie grave a été définie comme étant un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides ou du glucagon ou prendre d'autres mesures correctives. La glycémie plasmatique n'était peut-être pas disponible durant un événement, mais le rétablissement neurologique (suivant le retour à la normale de la glycémie plasmatique) a été considéré comme une preuve suffisante que l'effet a été induit par une faible glycémie plasmatique. Les résultats quant aux critères d'évaluation secondaires de confirmation sont présentés dans le tableau 2-11.

Tableau 2-11 : Épisodes d'hypoglycémie grave chez les patients recevant TRESIBA® ou de l'insuline glargine à 100 unités/mL (U-100) dans l'essai DEVOTE

	TRESIBA® ¹	Insuline glargine (100 unités/mL) ¹
N	3 818	3 819
Taux d'hypoglycémie grave (par 100 années-patients d'observation)		
	3,70	6,25
	<i>Rapport du taux* : 0,60 [0,48; 0,76][#]</i>	
Proportions de patients ayant présenté une hypoglycémie grave (pourcentage de patients)		
	4,9 %	6,6 %
	<i>Rapport de cotes** : 0,73 [0,60; 0,89][#]</i>	

¹ En association avec le traitement de référence contre le diabète et les maladies cardiovasculaires.

* Le rapport du taux et l'IC à 95 % sont fondés sur une régression binomiale négative qui utilise le logarithme du temps d'observation (APO) comme variable de décalage.

** Le rapport de cotes et l'IC à 95 % sont fondés sur une régression logistique.

Un test de supériorité a été effectué avec un niveau de signification de 5 % (valeur *p* bilatérale < 0,001). L'erreur de type I a été prise en compte à l'aide d'une stratégie de tests hiérarchiques prédéterminée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études pharmacologiques sur l'efficacité : Des études pharmacologiques *in vitro* ont été menées afin de caractériser les propriétés biologiques moléculaires et l'efficacité de l'insuline dégludec. Parmi ces études, notons les suivantes : des études de liaison aux récepteurs et de signalisation, et plusieurs essais cellulaires fonctionnels concernant l'action de l'insuline sur le métabolisme dans les cellules adipeuses, hépatiques et musculaires. En outre, le potentiel mitogénique de l'insuline dégludec a été évalué dans quatre types de cellules différents. L'efficacité pharmacologique *in vivo* de l'insuline dégludec a été déterminée chez des rats normaux et des rats insulino-résistants. De plus, des données validant l'action prolongée de l'insuline dégludec ont été obtenues auprès d'autres études menées chez des porcs.

Études *in vitro* : Les études pharmacologiques *in vitro* portant sur l'insuline dégludec se sont penchées sur son mode d'action et son efficacité par rapport à ceux de l'insuline humaine. Selon des essais de liaison aux récepteurs, les effets biologiques de l'insuline dégludec sont médiés par la fixation spécifique au récepteur de l'insuline chez toutes les espèces étudiées (rat, chien, lapin, porc et humain), et par l'activation subséquente des facteurs suivants : la phosphorylation des résidus tyrosine du récepteur de l'insuline, et la voie de signalisation intracellulaire en aval. C'est pourquoi le mode d'action de cet analogue de l'insuline modifié est identique à celui de l'insuline humaine et d'autres analogues de l'insuline. En outre, plusieurs essais fonctionnels sur les cellules des principaux organes cibles de l'insuline (graisse, foie et muscles) ont été menés et ont démontré que l'insuline dégludec active le même modèle d'effets métaboliques que l'insuline humaine, notamment en ce qui concerne l'absorption du glucose, la lipogenèse et l'inhibition de la lipolyse dans les cellules adipeuses, ainsi que la stimulation de la synthèse du glycogène dans les hépatocytes et les cellules musculaires. Dans tous les types de cellules examinées, l'insuline dégludec s'est avérée entièrement efficace (c.-à-d. qu'elle constitue un agoniste complet du récepteur de l'insuline).

Sur le plan de l'innocuité, on a montré que l'insuline dégludec se lie au récepteur de l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) chez les rats, les chiens et les humains avec une plus faible affinité que l'insuline humaine, et que le rapport entre l'affinité de liaison au récepteur de l'IGF-1 et au récepteur de l'insuline est plus faible pour l'insuline dégludec que pour l'insuline humaine. De plus, la cinétique de liaison de l'insuline dégludec au récepteur de l'insuline humaine et la diminution de la signalisation sont semblables à celles de l'insuline humaine. L'activité mitogénique de l'insuline dégludec s'est avérée plus faible que celle de l'insuline humaine lorsqu'elle a été testée sur des cellules d'adénocarcinome du côlon humain (COLO-205), des

cellules épithéliales mammaires humaines (HMEC) primaires, des myoblastes de rats L6 surexprimant le récepteur de l'insuline humaine (L6-hIR) et des cellules d'adénocarcinome mammaire humain (MCF-7), ce qui indique sa plus faible affinité de liaison au récepteur de l'insuline par rapport à celle de l'insuline humaine. Le rapport global entre l'activité mitogénique et l'activité métabolique est semblable à celui de l'insuline humaine; ce résultat indique que l'équilibre entre l'activité métabolique et l'activité proliférative est comparable à celui de l'insuline humaine.

Études *in vivo* : L'efficacité pharmacologique *in vivo* de l'insuline dégludec a été déterminée chez des rats normaux et des rats insulino-résistants. Lors des études de clamp euglycémique hyperinsulinémique menées chez les rats et les porcs, l'insuline dégludec a maintenu la même activité pharmacologique que l'insuline humaine, comme en témoigne son effet hypoglycémiant.

Études pharmacologiques sur l'innocuité : L'insuline dégludec a été examinée dans une série d'études pharmacologiques sur l'innocuité, qui visaient à évaluer ses effets sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux central chez des animaux répondant au traitement pharmacologique (rats et chiens). Des études cardiovasculaires *in vitro* particulières ont aussi été menées. La dose la plus élevée testée était de 50 U/kg chez les rats et de 4 U/kg chez les chiens. Dans le cadre du programme pharmacologique sur l'innocuité, l'insuline dégludec était généralement bien tolérée et aucune constatation n'a été faite, à l'exception des constatations liées aux épisodes d'hypoglycémie observés aux doses les plus élevées.

En conclusion, aucun problème d'innocuité n'a été relevé durant le programme pharmacologique sur l'innocuité.

TOXICOLOGIE

Toxicité à dose unique

L'administration sous-cutanée d'insuline dégludec à des rats (4 000 U/kg de poids corporel) et à des chiens (5 U/kg de poids corporel) a été bien tolérée et n'a pas entraîné la mort.

Toxicité à doses répétées

Selon des études de toxicité à doses répétées sur l'administration sous-cutanée d'insuline dégludec (études de 4 et de 26 semaines) à des rats et à des chiens, il n'y a eu aucun problème d'innocuité concernant l'utilisation prolongée ou à court terme chez les humains. La dose sans effet indésirable observé était de 10 U/kg de poids corporel/jour chez les rats et de 1,3 U/kg/jour chez les chiens. De l'insuline dégludec a été administrée à des animaux en bonne santé, chez qui la concentration sanguine de glucose était normale. Cette administration a fait diminuer la glycémie à des niveaux inférieurs à la concentration physiologique normale, ce qui a induit des signes cliniques d'hypoglycémie et une mortalité liée à l'hypoglycémie. Ces effets étaient des facteurs qui limitaient la dose administrée chez les deux espèces étudiées. En outre, l'effet sur la

glycémie s'est traduit par des changements adaptatifs compensatoires, comme une augmentation du gain pondéral, une augmentation de la consommation d'aliments, divers changements dans la pathologie clinique, une diminution du poids hépatique et un épuisement des réserves de glycogène hépatique. Ces changements observés étaient semblables, sur les plans de la nature et de l'ampleur, à ceux induits par l'insuline NPH; pour cette raison, ils ont été considérés comme étant liés aux effets pharmacologiques de l'insuline.

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans une étude de carcinogénicité de 52 semaines, des rats ont reçu par voie sous-cutanée de l'insuline dégludec à 3,3, 6,7 et 10 U/kg/poids corporel/jour, entraînant 5 fois l'exposition humaine (ASC) par rapport à une dose humaine sous-cutanée de 0,75 U/kg/jour; l'insuline humaine a été administrée à raison de 6,7 U/kg/jour en tant que comparateur. On n'a observé aucune hausse reliée au composé quant à la fréquence d'hyperplasie ou de tumeurs bénignes ou malignes dans les glandes mammaires de rates, ni aucun changement relié au composé quant à la prolifération des cellules de glandes mammaires. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucun changement relié au composé quant à la fréquence des lésions hyperplasiques ou néoplasiques chez les animaux sous insuline dégludec comparativement à ceux sous excipient ou insuline humaine.

L'insuline dégludec est composée d'insuline humaine desB30, de glutamate et d'acide 1,16-hexadécanedioïque. Aucun des composants individuels n'a un potentiel mutagène, et aucune étude de génotoxicité n'a été menée.

Toxicité pour le développement

Les rates ont reçu par voie sous-cutanée de l'insuline dégludec et de l'insuline humaine avant l'accouplement et tout au long de la gestation jusqu'au sevrage, tandis que les lapines ont été exposées durant l'organogénèse. Les effets de l'insuline dégludec concordaient avec ceux de l'insuline humaine; en effet, les deux insulines ont entraîné des pertes pré-implantation et post-implantation, ainsi que des variations et anomalies squelettiques chez les rats à une dose d'insuline dégludec de 21 U/kg/jour (environ 5 fois l'exposition humaine [ASC] à une dose humaine sous-cutanée de 0,75 U/kg/jour) et chez les lapins à une dose de 3,3 U/kg/jour (environ 10 fois l'exposition humaine [ASC] à une dose sous-cutanée de 0,75 U/kg/jour). Les effets sont probablement secondaires à l'hypoglycémie maternelle, car des effets similaires ont été observés après un épisode d'hypoglycémie provoquée par l'insuline humaine chez les animaux non diabétiques.

Altération de la fertilité

Dans le cadre d'une étude combinée sur la fertilité et le développement embryofœtal chez les rats, l'administration sous-cutanée d'insuline dégludec (jusqu'à 21 U/kg/jour; environ 5 fois l'exposition humaine [ASC] à une dose humaine sous-cutanée de 0,75 U/kg/jour) n'avait aucun effet sur la capacité d'accouplement ou la fertilité chez les mâles ou les femelles.

RÉFÉRENCES

1. Davies MJ, Gross J, Ono Y *et al.* Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):922-30.
2. Garber A, King AB, Del Prato S *et al.* au nom des investigateurs de l'essai NN1250-3582 (BEGIN BB T2D). Insulin degludec versus insulin glargine in basal-bolus therapy with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes: a 52-week, phase 3, randomised, parallel-group, multinational, treat-to-target trial (BEGIN™ BB T2). *Lancet* 2012;379(9825):1498-1507.
3. Gough S, Bhargava A, Jain R *et al.* Low volume insulin degludec 200 U/ml once-daily improves glycemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2536-2542.
4. Heise T, Hermanski L, Nosek L *et al.* Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):859-64.
5. Heise T, Hövelmann U, Nosek L *et al.* Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(8):1193-201.
6. Heise T, Nosek L, Böttcher S *et al.* Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* Oct. 2012;14(10):944-50.
7. Heller S, Buse J, Fisher M *et al.* au nom des investigateurs de l'essai NN1250-3583 (BEGIN™ BB T1). Insulin degludec versus insulin glargine in basal bolus therapy with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 52 week, phase 3, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target trial (BEGIN™ BB T1). *Lancet* 2012;379(9825):1489-1497.
8. Kiss I, Arold G, Roepstorff C *et al.* Insulin Degludec: Pharmacokinetics in Patients with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:175-183.
9. Korsatko S, Deller S, Koehler G *et al.* A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 U/mL and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Invest.* 2013;33(7):515-21.

10. Korsatko S, Deller S, Mader JK *et al.* Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults and with type 1 diabetes. *Drugs Aging* 2014;31(1):47-53.
11. Kupcová V, Arold G, Roepstorff C *et al.* Insulin Degludec: Pharmacokinetic Properties in Subjects with Hepatic Impairment. *Clin Drug Investig.* 2014;34:127-133.
12. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B *et al.* Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN[®]: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1154-1162.
13. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL *et al.* The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(4):858-864.
14. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ *et al.* Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomised, controlled, Pan Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig.* 2013;4(6):605-612.
15. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I *et al.* Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):760-6.
16. Thalange N, Deeb L, Iotova V *et al.* Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 10.1111/peri.12263 (BEGIN[™] YOUNG).
17. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B *et al.* au nom des investigateurs de l'essai NN1250-3579 (BEGIN[™] Once Long). The BEGIN[™] Once Long Trial: Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes in a 1-year, phase 3, randomised, parallel-group, multinational, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2012;35(12):2464-2471.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

TRESIBA® (insuline dégludec injection)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TRESIBA® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TRESIBA®.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) est l'effet secondaire le plus fréquent de l'insuline, y compris de TRESIBA®.
- S'il n'est pas pris en charge, un taux de sucre trop faible ou trop élevé dans le sang peut entraîner un évanouissement, un coma ou la mort.
- Surveillez régulièrement votre glycémie.
- Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- N'injectez pas TRESIBA® directement dans une veine.
- N'utilisez pas TRESIBA® avec des pompes à perfusion d'insuline.
- N'utilisez pas TRESIBA® s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.
- Ne mélangez pas TRESIBA® avec une autre insuline.

Pourquoi TRESIBA® est-il utilisé?

TRESIBA® est une insuline à action prolongée fabriquée par l'homme, utilisée pour prendre en charge l'hyperglycémie chez les adultes atteints de diabète sucré.

On peut aussi administrer TRESIBA® aux enfants de 2 ans ou plus atteints de diabète sucré de type 1.

Comment TRESIBA® agit-il?

TRESIBA® est un analogue de l'insuline à action ultraprolongée.

TRESIBA® est semblable à l'insuline produite par votre organisme; ce médicament aide votre organisme à réduire le taux de glucose dans votre sang (ou glycémie). Il est administré une fois par jour.

Quels sont les ingrédients de TRESIBA®?

Ingrédient médicamenteux : Insuline dégludec

Ingrédients non médicamenteux : Glycérol, phénol, métacrésol, acétate de zinc et eau pour injection.

TRESIBA® est offert sous les formes posologiques suivantes :

- TRESIBA® FlexTouch®, stylo prérempli de 3 mL (100 unités/mL)
- TRESIBA® FlexTouch®, stylo prérempli de 3 mL (200 unités/mL)

Les stylos injecteurs préremplis TRESIBA® FlexTouch® doivent être utilisés avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®.

N'utilisez pas TRESIBA® si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline dégludec ou à tout autre ingrédient qui contient ce médicament.
- Vous pensez que votre taux de sucre est trop bas (ce qu'on appelle « hypoglycémie »).

Consultez votre médecin avant de prendre TRESIBA®, afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez à votre médecin tous vos problèmes de santé, afin de décider quels changements pourraient vous convenir. Ces problèmes de santé peuvent comprendre les suivants :

- Vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer temporairement en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir temporairement besoin de plus d'insuline que d'habitude. Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline; discutez avec votre médecin des changements qui pourraient vous convenir.
- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir temporairement besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un fuseau horaire différent peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Discutez avec votre médecin des changements qui pourraient vous convenir.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez, car vos besoins en insuline peuvent s'en trouver modifiés. Une bonne maîtrise de votre glycémie pendant la grossesse est particulièrement importante pour assurer la santé de votre bébé. Discutez avec votre médecin des changements qui pourraient vous convenir.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas il est important d'éviter d'avoir un taux de sucre dans le sang trop faible, car dans ce cas, votre capacité à vous concentrer et à réagir est réduite. Ne conduisez jamais un véhicule et

n'utilisez jamais d'outils ou de la machinerie si vous avez l'impression de présenter un faible taux de sucre dans le sang.

Autres mises en garde à connaître :

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de TRESIBA® dans le pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de TRESIBA® pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinédiones (un type de médicament antidiabétique offert sous forme de comprimé) peuvent causer une enflure localisée (œdème) et une insuffisance cardiaque, particulièrement lorsqu'elles sont prises en association avec l'insuline. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une enflure localisée ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel.

Une amélioration rapide de la maîtrise de la glycémie peut causer une aggravation temporaire des troubles oculaires liés au diabète.

Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline avec FlexTouch®. Vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre différentes concentrations de TRESIBA® et d'autres produits à base d'insuline.

Ne transférez pas la solution TRESIBA® d'un stylo FlexTouch® dans une seringue, car les graduations sur la seringue d'insuline ne permettent pas de mesurer la dose correctement; une dose inadéquate peut entraîner une surdose et une hypoglycémie grave.

Signalez à votre médecin tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec TRESIBA®

De nombreux médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Plus particulièrement, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie) :

- Autres médicaments utilisés pour traiter le diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et/ou des troubles cardiaques, par exemple : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, disopyramide
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)
- Fibrates (médicaments utilisés pour diminuer les taux élevés de lipides dans le sang)
- Médicaments utilisés pour soulager la douleur et diminuer la fièvre (p. ex. pentoxifylline, propoxyphène et salicylés)
- Antibiotiques sulfamidés (médicaments utilisés pour traiter les infections)
- Fluoxétine
- Pramlintide
- Analogues de la somatostatine (comme l'octréotide)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie) :

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol, l'albutérol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex. olanzapine, clozapine)
- Hormones, par exemple : œstrogènes et/ou progestérone (seules ou en pilules contraceptives), somatotrophine, hormones thyroïdiennes, glucagon
- Corticostéroïdes, par exemple : cortisone (utilisés pour traiter une inflammation)
- Diurétiques (aussi appelés « pilules d'eau »), utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau
- Isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose)
- Niacine et phénothiazine
- Inhibiteurs de la protéase (utilisés pour traiter les infections par le VIH)

Votre glycémie pourrait augmenter ou chuter si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments contre l'hypertension (p. ex. bêta-bloquants ou clonidine)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex. sels de lithium)
- Octréotide et lanréotide (utilisés pour traiter un trouble hormonal rare caractérisé par un excès d'hormone de croissance, l'acromégalie)
- Alcool (y compris le vin et la bière)

- Médicament appelé pentamidine (utilisé pour traiter certaines infections parasitaires). Ce produit peut entraîner une hypoglycémie, qui est parfois suivie d'une hyperglycémie.

Certains médicaments peuvent masquer les signes précurseurs d'une hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang). Ces produits comprennent les suivants : bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine ou réserpine.

Comment prendre TRESIBA® :

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Suivez attentivement leurs conseils. Votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète pourrait vous fournir un guide pour vous aider à suivre et à ajuster votre dose en fonction de votre glycémie. Le présent feuillet ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Avant d'utiliser TRESIBA® :

- Vérifiez le nom sur l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit de TRESIBA®.
- Vérifiez la concentration sur l'étiquette pour vous assurer d'avoir la bonne concentration de TRESIBA®.
- Si vous utilisez le stylo prérempli FlexTouch®, assurez-vous toujours qu'il n'est pas endommagé. Le cas échéant, ne l'utilisez pas. Rappelez-le à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1-800-465-4334 pour obtenir de l'aide.
- Avec le stylo FlexTouch®, utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination. Ne réutilisez jamais une aiguille.
- Ne prêtez votre stylo TRESIBA® FlexTouch® à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne. Vous éviterez ainsi la transmission d'infections graves.

N'utilisez pas TRESIBA® :

- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Si le stylo FlexTouch® est échappé, endommagé ou écrasé, car il y a un risque de fuite d'insuline.
- Si l'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée.
- Si l'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Transportez toujours avec vous un stylo de rechange et des aiguilles neuves, au cas où vous perdriez ou endommageriez le dispositif d'injection d'insuline.

Comment injecter TRESIBA® :

TRESIBA® est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle. Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, le haut des bras ou la partie avant de la taille (abdomen). Changez de point

d'injection dans la région du corps que vous utilisez chaque jour pour les injections afin de réduire le risque de formation de bosses ou de dépressions sur la peau.

Utilisez la technique d'injection enseignée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète.

Si vous utilisez le stylo TRESIBA® FlexTouch®, consultez les directives fournies à la fin de ce feuillet dans la section « Directives d'utilisation de TRESIBA® à 100/200 unités/mL, solution injectable dans un stylo prérempli ».

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera avec vous :

- La quantité de TRESIBA® que vous devrez prendre chaque jour.
- Le moment où vous devrez vérifier votre glycémie et le besoin d'augmenter ou de réduire la dose.
- Suivez toujours les recommandations de votre médecin concernant l'administration.
- Utilisez TRESIBA® une fois par jour.
- Si vous souhaitez changer votre alimentation, consultez d'abord votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière, car un changement de votre régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.
- Votre médecin pourrait modifier votre dose en fonction de votre glycémie. Demandez à votre professionnel de la santé quelle devrait être votre dose d'insuline en fonction de votre glycémie.
- Lorsque vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin si votre traitement doit être ajusté.

Chez les adultes, injecter TRESIBA® par voie sous-cutanée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée. Chez les enfants atteints de diabète de type 1, injecter TRESIBA® par voie sous-cutanée environ à la même heure chaque jour.

Utilisation chez les patients âgés (≥ 65 ans)

TRESIBA® peut être utilisé chez les patients âgés. Si vous êtes une personne âgée, vous pourriez devoir vérifier votre glycémie plus souvent. Parlez de vos changements de dose avec votre médecin.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous éprouvez des problèmes aux reins ou au foie, vous pourriez devoir vérifier votre glycémie plus souvent. Parlez de vos changements de dose avec votre médecin.

Surdosage :

Si vous prenez trop de TRESIBA®, vous pourriez présenter une hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang). Lisez les conseils dans la section « Effets généraux du traitement

antidiabétique/Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang) ».

Si vous croyez avoir pris trop de TRESIBA[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose ou si vous tardez à prendre une dose de TRESIBA[®] :

- Prenez votre dose dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez votre schéma posologique habituel.
- Assurez-vous qu'il y a un intervalle d'au moins **8 heures** entre les doses.

Quels sont les effets secondaires possibles de TRESIBA[®]?

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang) : Si votre glycémie diminue trop, vous pourriez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut causer des lésions cérébrales et entraîner la mort. Si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie, prenez immédiatement les mesures nécessaires pour augmenter votre glycémie. Lisez les conseils dans la section « Effets généraux du traitement antidiabétique/Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang) ».

Fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 10)

Réactions locales : Des réactions locales au point d'injection de l'insuline peuvent survenir. Les réactions peuvent comprendre les suivantes : douleur, rougeurs, urticaire, enflure et démangeaisons. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours. Consultez votre médecin si ces réactions ne disparaissent pas après quelques semaines. Cessez d'utiliser TRESIBA[®] et consultez immédiatement votre médecin si ces réactions deviennent graves. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez la section « Réaction allergique grave ».

Peu fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 100)

Changements cutanés au point d'injection de l'insuline (lipodystrophie) : Il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut réduire le risque de présenter ces problèmes cutanés en changeant chaque fois d'endroit pour l'injection de l'insuline. Si vous continuez à effectuer les injections d'insuline au même endroit, ces réactions pourraient s'aggraver et avoir une incidence sur la quantité d'insuline absorbée. Si vous remarquez ces changements cutanés, parlez-en à votre médecin.

Enflure au niveau des articulations : Au début de votre insulinothérapie, votre organisme pourrait retenir plus d'eau qu'il ne devrait, ce qui peut entraîner une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations.

Rares (pouvant toucher 1 personne sur 1 000)

TRESIBA® peut causer des réactions allergiques, comme de l'urticaire, une enflure de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

Réaction allergique grave : Si vous présentez une réaction allergique grave à TRESIBA®, cessez immédiatement d'utiliser TRESIBA® et obtenez sans tarder un traitement médical d'urgence.

Vous pourriez présenter une réaction allergique grave si :

- Les réactions locales se propagent à d'autres parties de votre corps.
- Vous vous sentez mal de façon soudaine et avez des sueurs.
- Vous êtes malade (vomissements).
- Vous avez de la difficulté à respirer.
- Vous présentez une fréquence cardiaque rapide ou vous vous sentez étourdi.

Effets généraux du traitement antidiabétique

Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang)

Une hypoglycémie peut survenir si vous buvez de l'alcool, utilisez trop d'insuline, faites plus d'exercice que d'habitude, mangez trop peu ou manquez un repas.

Les signes précurseurs d'une hypoglycémie comprennent les suivants : maux de tête, trouble de l'élocution, fréquence cardiaque rapide, sueurs froides, peau pâle et froide, sensation de malaise, faim excessive, tremblements, sentiment de nervosité ou d'angoisse, sensation inhabituelle de fatigue, faiblesse et somnolence, sentiment de confusion, difficulté à se concentrer, changements temporaires de la vision.

Ce que vous devez faire en cas d'hypoglycémie :

- Prenez des comprimés de glucose ou une collation riche en glucides, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits (apportez-en toujours avec vous au cas où).
- Reposez-vous et mesurez votre glycémie si possible. Vous devrez peut-être mesurer votre glycémie plus d'une fois, car cela peut prendre un peu de temps avant que votre glycémie s'améliore.
- Attendez que les signes d'hypoglycémie disparaissent ou que votre glycémie s'améliore avant de poursuivre votre insulinothérapie comme d'habitude.

Ce que doivent faire les autres si vous perdez connaissance :

Informez toutes les personnes qui vous entourent que vous êtes atteint de diabète. Expliquez-leur ce qui pourrait arriver si votre glycémie devenait trop faible, y compris la possibilité que vous perdiez connaissance. Dites-leur ce qu'elles doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire :

- Vous tourner sur le côté.
- Obtenir immédiatement des soins médicaux.
- **Ne pas** vous donner de la nourriture ou une boisson, car vous pourriez vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une injection de glucagon. L'injection peut seulement être administrée par une personne à qui on a expliqué la façon de procéder.

- Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du sucre ou une collation riche en sucre dès que vous serez en mesure de le faire.
- Si vous ne réagissez pas à l'injection de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- Si elle n'est pas traitée, une hypoglycémie grave peut causer des lésions cérébrales et entraîner la mort.

Parlez à votre médecin si :

- Votre glycémie devient tellement faible que vous perdez connaissance.
- Vous avez reçu une injection de glucagon.
- Vous avez présenté des épisodes d'hypoglycémie à quelques reprises dernièrement.

Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang)

Une hyperglycémie peut survenir si vous mangez plus, faites moins d'exercice que d'habitude, buvez de l'alcool, contractez une infection ou faites de la fièvre, n'avez pas pris une quantité suffisante d'insuline, prenez des doses insuffisantes d'insuline, oubliez de prendre votre dose d'insuline ou cessez de prendre votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin.

Les signes précurseurs d'une hyperglycémie comprennent les suivants : peau rouge et sèche, sensation de fatigue ou somnolence, sécheresse buccale, haleine fruitée (odeur d'acétone), miction plus fréquente, sensation de soif, perte d'appétit, envie de vomir (nausées) ou vomissements.

Ces signes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose. Il s'agit d'un état pathologique caractérisé par une élévation de l'acidité du sang due au fait que l'organisme dégrade les lipides plutôt que le sucre pour les utiliser comme source d'énergie. Si l'acidocétose n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Ce que vous devez faire en cas d'hyperglycémie :

- Surveillez votre glycémie.
- Vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine.
- Consultez immédiatement un médecin.

Si vous présentez tout effet secondaire, y compris d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent feuillet, consultez votre médecin.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'utilisez pas TRESIBA[®] après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

N'entreposez pas TRESIBA[®] lorsqu'une aiguille y est fixée. Retirez l'aiguille et jetez-la toujours de manière sécuritaire après chaque injection. Cette mesure aide à prévenir la contamination, les infections et les fuites. Elle permet aussi de vous assurer que vous administrez la bonne dose de TRESIBA[®].

Gardez les aiguilles du stylo TRESIBA[®] et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Avant la première utilisation

FlexTouch[®] : Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin du congélateur. Ne congelez pas. Laissez le capuchon sur le stylo pour protéger l'insuline de la lumière.

Après une première ouverture ou s'il est transporté comme stylo de rechange

FlexTouch[®] : Vous pouvez transporter votre stylo prérempli TRESIBA[®] (FlexTouch[®]) avec vous et le conserver à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à huit semaines (56 jours). En dehors des périodes d'utilisation, laissez toujours le capuchon sur le stylo pour protéger l'insuline de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet de TRESIBA[®] :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web de

Novo Nordisk (www.novonordisk.ca), ou en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc. au : 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

TRESIBA[®], FlexTouch[®], NovoTwist[®] et NovoFine[®] sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S, utilisées par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : juillet 2018
© 2018 Novo Nordisk Canada Inc.

Directives d'utilisation de TRESIBA® à 100/200 unités/mL, solution injectable dans un stylo prérempli (FlexTouch®)

Veillez lire attentivement les directives suivantes avant d'utiliser votre stylo prérempli FlexTouch®. Si vous ne suivez pas bien les directives, vous risquez d'injecter une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

N'utilisez pas le stylo avant que votre médecin ou votre infirmière vous ait montré comment. Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient TRESIBA® dosé à 100/200 unités/mL**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire la dose affichée sur le stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli FlexTouch®.

TRESIBA® à 100 unités/mL : Il s'agit d'un stylo prérempli muni d'un sélecteur de dose qui contient 300 unités d'insuline. Vous pouvez sélectionner un **maximum de 80 unités par dose, en augmentant la dose une unité à la fois.** Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique NovoTwist® ou NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm. L'emballage ne contient aucune aiguille.

TRESIBA® à 200 unités/mL : Il s'agit d'un stylo prérempli muni d'un sélecteur de dose qui contient 600 unités d'insuline. Vous pouvez sélectionner un **maximum de 160 unités par dose, en augmentant la dose deux unités à la fois.** L'afficheur sur votre stylo indiquera le nombre exact d'unités d'insuline. **Ne procédez pas à un nouveau calcul de la dose.** Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique NovoTwist® ou NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm. L'emballage ne contient aucune aiguille.

▲ Renseignements importants

Prêtez une attention toute particulière à ces remarques, car elles sont importantes pour l'utilisation correcte du stylo.

**Stylo et aiguille TRESIBA®
FlexTouch® (exemple)**

(FlexTouch® à 100 unités/mL)



**Stylo et aiguille TRESIBA®
FlexTouch® (exemple)**

(FlexTouch® à 200 unités/mL)

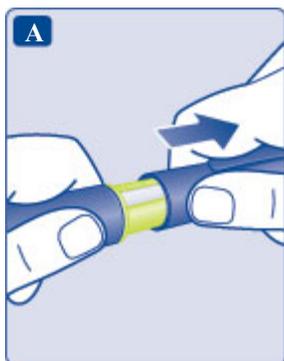


1 Préparation du stylo

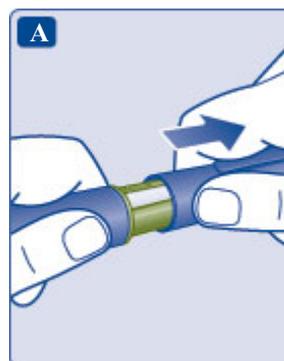
Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer qu'il contient bien TRESIBA[®] dosé à 100 ou à 200 unités/mL. Cette vérification est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type d'insuline. Si vous prenez le mauvais type d'insuline, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

A) Retirez le capuchon du stylo.

FlexTouch[®] à 100 unités/mL

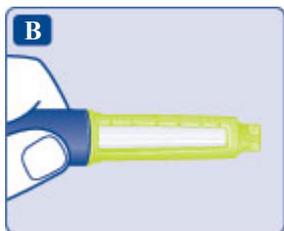


FlexTouch[®] à 200 unités/mL

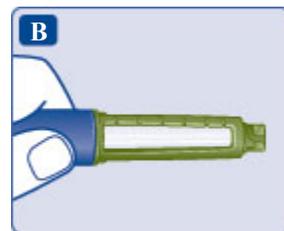


B) Assurez-vous que l'insuline contenue dans votre stylo est limpide et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si l'insuline est trouble, n'utilisez pas le stylo.

FlexTouch[®] à 100 unités/mL

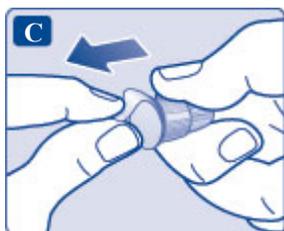


FlexTouch[®] à 200 unités/mL



C) Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier.

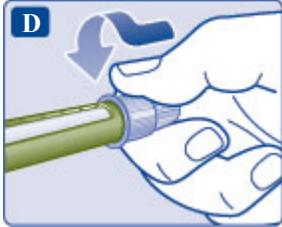
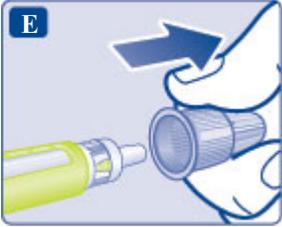
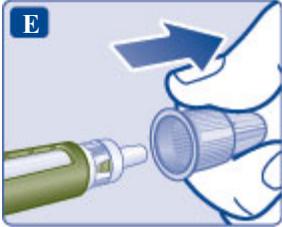
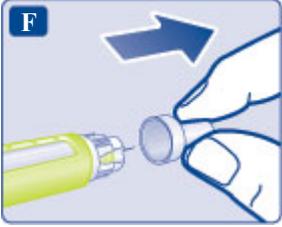
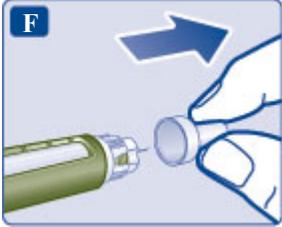
FlexTouch[®] à 100 unités/mL



FlexTouch[®] à 200 unités/mL



D) Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez-la pour la fixer solidement.

<p align="center">FlexTouch® à 100 unités/mL</p> 	<p align="center">FlexTouch® à 200 unités/mL</p> 
<p>E) Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard. Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo correctement.</p>	
<p align="center">FlexTouch® à 100 unités/mL</p> 	<p align="center">FlexTouch® à 200 unités/mL</p> 
<p>F) Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.</p> <p>Il est possible qu'une goutte d'insuline apparaisse parfois au bout de l'aiguille. Une telle situation est normale, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement.</p>	
<p align="center">FlexTouch® à 100 unités/mL</p> 	<p align="center">FlexTouch® à 200 unités/mL</p> 
<p>▲ Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.</p> <p>▲ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.</p>	
<p>2 Vérification de l'écoulement de l'insuline</p>	
<p>Vérifiez toujours l'écoulement avant de commencer l'injection. En effectuant cette étape, vous vous assurerez de recevoir toute la dose d'insuline.</p> <p>A) Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 2 unités. Assurez-vous que l'afficheur de</p>	

dose indique le chiffre 2.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



B) Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.

Tapotez délicatement la partie supérieure du stylo quelques fois pour faire remonter les bulles d'air.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL

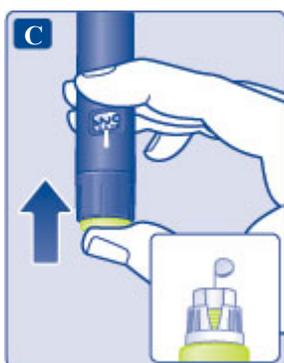


C) Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur retourne à 0.

Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur.

Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



Il est possible qu'une petite bulle d'air reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes 2A à 2C jusqu'à 6 fois. Si aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez les étapes 2A à 2C encore une fois.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf.

▲ Il faut toujours voir apparaître une goutte au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. Cette étape permet de s'assurer que l'insuline peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, **aucune** insuline ne sera injectée, même si l'afficheur change. En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.

▲ Vérifiez toujours l'écoulement avant d'effectuer l'injection. Si vous ne vérifiez pas l'écoulement, vous risquez d'injecter une trop petite quantité d'insuline ou aucune insuline du tout. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

3 Sélection de la dose

A) Assurez-vous que l'afficheur de dose indique « 0 » avant de commencer.

Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur.

Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin, conformément aux directives de votre médecin ou de votre infirmière.

Si vous avez sélectionné une mauvaise dose, vous pouvez la corriger en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre.

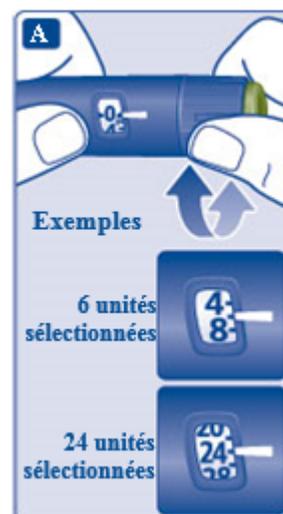
Le stylo FlexTouch® à 100 unités/mL permet de sélectionner une dose maximale de 80 unités.

Le stylo FlexTouch® à 200 unités/mL permet de sélectionner une dose maximale de 160 unités. L'afficheur de dose indique la dose sélectionnée en unités. **Ne procédez pas à un nouveau calcul de la dose.**

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



Le sélecteur de dose change le nombre d'unités. Seuls l'afficheur et l'indicateur montrent le nombre d'unités sélectionné par dose.

Le stylo FlexTouch® à 100 unités/mL permet de sélectionner une dose maximale de 80 unités. S'il reste moins de 80 unités dans le stylo, l'afficheur de dose s'arrêtera au nombre d'unités restant.

Le stylo FlexTouch® à 200 unités/mL permet de sélectionner une dose maximale de 160 unités. S'il reste moins de 160 unités dans le stylo, l'afficheur de dose s'arrêtera au nombre d'unités restant.

Le sélecteur de dose fait un « clic » différent lorsque vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez la dose qui reste. Ne comptez pas les clics du stylo.

⚠ Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.

Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous sélectionnez et injectez la mauvaise dose, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

N'utilisez pas l'échelle d'insuline, car elle n'indique que le nombre d'unités approximatives restantes dans le stylo.

4 Injection de la dose

A) Insérez l'aiguille dans votre peau comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré.

Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible. Ne touchez pas à l'afficheur avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.

Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à 0. Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.

Laissez l'aiguille dans la peau pendant au moins 6 secondes pour vous assurer d'injecter toute la dose.

FlexTouch® à 100 unités/mL

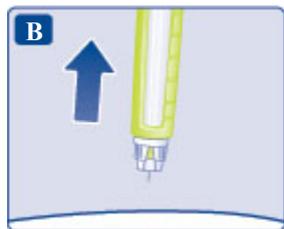


FlexTouch® à 200 unités/mL

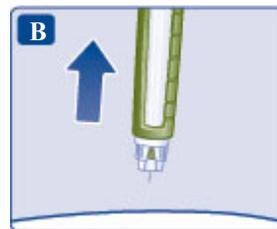


B) Retirez l'aiguille de votre peau en tirant le stylo tout droit vers le haut.
Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement avec un tampon d'ouate. Ne frottez pas.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



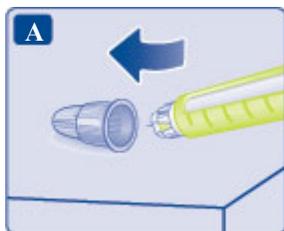
Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte d'insuline à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale et ne change pas la dose injectée.

▲ **Regardez toujours l'afficheur de dose pour savoir combien d'unités vous injectez.**
L'afficheur de dose indiquera le nombre exact d'unités. Ne comptez pas les clics du stylo.
Après l'injection, appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à « 0 ». Si l'afficheur de dose ne retourne pas à 0, la dose n'a pas été injectée en entier, ce qui peut entraîner une hyperglycémie.

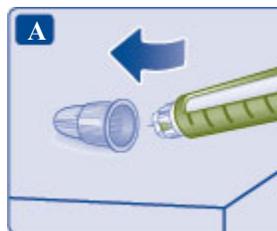
5 Après l'injection

A) Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.

FlexTouch® à 100 unités/mL



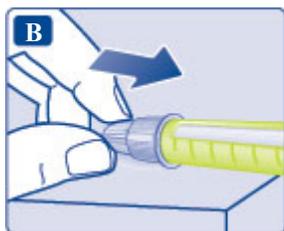
FlexTouch® à 200 unités/mL



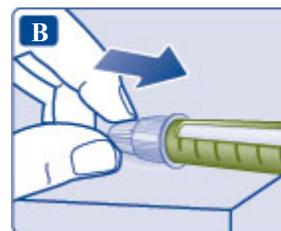
B) Une fois l'aiguille recouverte, poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille.

Dévissez l'aiguille et mettez-la au rebut de façon sécuritaire.

FlexTouch® à 100 unités/mL

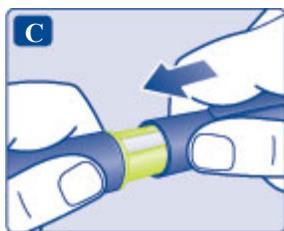


FlexTouch® à 200 unités/mL

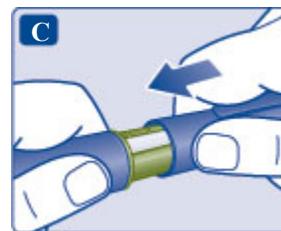


C) Remettez le capuchon du stylo en place après chaque injection pour protéger l'insuline de la lumière.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



Jetez toujours l'aiguille après chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte. Si l'aiguille est obstruée, **aucune** insuline ne sera injectée.

Une fois le stylo vide, jetez-le **sans** qu'une aiguille y soit fixée, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.

- ⚠ Ne tentez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille après l'avoir enlevé,** car vous risqueriez de vous piquer.
- ⚠ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection,** puis rangez votre stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

6 Combien reste-t-il d'insuline?

A) L'échelle d'insuline montre à **peu près** combien il reste d'insuline dans le stylo.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



B) Pour savoir combien il en reste avec précision, servez-vous de l'afficheur.

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur s'arrête.

Si le stylo FlexTouch® à 100 unités/mL indique 80, c'est qu'il reste **au moins 80** unités dans le stylo. S'il montre un nombre **inférieur à 80**, le nombre affiché correspond à la quantité d'unités restantes dans le stylo.

Si le stylo FlexTouch® à 200 unités/mL indique 160, c'est qu'il reste **au moins 160** unités dans le stylo. S'il montre un nombre **inférieur à 160**, le nombre affiché correspond au nombre d'unités restantes dans le stylo.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».

Si vous avez besoin d'injecter une dose d'insuline supérieure à la quantité d'unités restantes dans le stylo, vous pouvez répartir votre dose entre deux stylos.

⚠ Si vous divisez votre dose, faites bien attention de calculer correctement.
Si vous avez des doutes, utilisez un stylo neuf pour injecter toute la dose. Si vous répartissez mal la dose, vous injecterez une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

⚠ Autres remarques importantes
Gardez toujours votre stylo avec vous.

Transportez toujours un stylo de rechange et de nouvelles aiguilles avec vous, au cas où vous les perdriez ou les endommageriez.

Gardez toujours votre stylo et les aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres**, particulièrement des enfants.

Ne prêtez jamais votre stylo et vos aiguilles à une autre personne. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.

Ne prêtez jamais votre stylo à une autre personne. Votre médicament pourrait nuire à sa santé.

Les aidants doivent **manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin** afin de réduire le risque de blessures et d'infections croisées.

Entretien du stylo

Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Ne laissez pas le stylo dans une voiture ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.

Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.

Évitez de le laver, de le faire tremper ou de le lubrifier. Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.

Évitez d'échapper le stylo ou de le frapper sur une surface dure. Si vous l'avez échappé ou si vous soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement de l'insuline avant de faire une injection.

N'essayez pas de recharger le stylo. Une fois vide, il doit être mis au rebut.

N'essayez pas de réparer le stylo ou de le démonter.