

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**AWIQLI®**

insuline icodec injectable

Solution injectable dans le stylo prérempli FlexTouch®, 700 unités/mL, par voie sous-cutanée

Insulines et analogues pour injection, à action lente  
Code ATC : A10AE07

Produit par la technologie de l'ADN recombinant dans *Saccharomyces cerevisiae*  
Norme interne

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

Date d'approbation initiale :  
12 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 273850

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
Personnes âgées (≥ 65 ans).....	8
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants .....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	18

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	23
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>23</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament .....	23
9.5	Interactions médicament-aliment .....	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	24
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	25
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>28</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>28</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	29
	Diabète de type 2 – Adultes.....	29
	Diabète de type 1 – Adultes.....	42
	Évaluation cardiovasculaire .....	44
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>44</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>45</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>47</b>

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

### 1 INDICATIONS

Awiqli® (insuline icodec injectable) est indiqué pour :

- le traitement à prise hebdomadaire des adultes atteints de diabète sucré afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie.

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune différence clinique globale quant à l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Durant les épisodes d'hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant des produits à base d'insuline, dont Awiqli®. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec tous les produits à base d'insuline. Tous les patients atteints de diabète sucré traités par de l'insuline doivent surveiller leur glycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Faire passer un patient d'un autre type, d'une autre marque ou d'un autre fabricant d'insuline à Awiqli® doit être effectué sous surveillance médicale et peut nécessiter un changement de dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les changements apportés à Awiqli® par rapport à d'autres insulines peuvent entraîner une augmentation du risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Awiqli® ne doit pas être administré plus d'une fois par semaine.
- Des erreurs de médication ont été signalées dans lesquelles les patients administrent accidentellement de l'insuline à courte durée d'action au lieu de l'insuline basale (à action prolongée). Une attention particulière doit être portée lors du passage d'une insuline basale quotidienne à Awiqli®, qui est administré chaque semaine.

- Inspecter visuellement Awiqli® avant l'administration et utiliser uniquement si la solution a une apparence limpide et incolore.
- Ne jamais mélanger Awiqli® avec une autre insuline.
- Awiqli® ne doit pas être utilisé en association avec d'autres insulines à action prolongée (basales) (par exemple, l'insuline détemir, l'insuline glargine ou l'insuline dégludec).
- Ne jamais administrer Awiqli® par injection intramusculaire (IM), par voie intraveineuse (IV) ou avec une pompe à perfusion d'insuline.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Awiqli® est disponible en stylo FlexTouch® destiné à un seul patient. Le stylo prérempli FlexTouch® permet d'administrer des doses par paliers d'augmentation de 10 unités et peut administrer jusqu'à 700 unités en une seule injection.
- Injecter Awiqli® par voie sous-cutanée une fois par semaine, n'importe quel jour de la semaine, mais de préférence le même jour chaque semaine. Il peut être administré à tout moment au cours de la journée.
- L'effet d'Awiqli® est le plus élevé aux jours 2 à 4 du cycle d'administration hebdomadaire, ce qui augmente le risque d'hypoglycémie ces jours-là (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Les patients doivent porter une attention particulière à la glycémie et aux symptômes d'hypoglycémie au cours de cette période lorsqu'ils commencent à prendre Awiqli®. Awiqli® ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de non-perception de l'hypoglycémie.
- Pour éviter les erreurs de médication entre Awiqli® et les insulines basales quotidiennes ou les insulines à courte durée d'action, les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection.
- Personnaliser et ajuster la dose d'Awiqli® en fonction des besoins métaboliques du patient, des résultats de glycémie et des objectifs en matière de maîtrise glycémique.
- La puissance des analogues de l'insuline, y compris de l'insuline icodec, est exprimée en unités (U). Une (1) unité (U) d'insuline icodec correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine.
- Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en cas de changements de la fonction rénale ou hépatique ou en cas de maladie afin de réduire au minimum le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En raison de la longue demi-vie de l'insuline icodec, l'ajustement de la dose n'est pas recommandé pendant la maladie aiguë ou si les patients apportent des changements à court terme à leur niveau d'activité physique ou à leur régime alimentaire habituel. Dans ces situations, d'autres ajustements applicables, p. ex., l'apport de glucose ou des modifications concernant d'autres médicaments hypoglycémifiants (concomitants), peuvent être envisagés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les patients atteints de diabète de type 2, Awiqli® peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux (ADO), lorsque le traitement par des ADO n'est pas adéquatement maîtrisé. Awiqli® n'a pas été étudié dans le traitement du diabète de type 2 avec toutes les associations

d'ADO (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients qui prennent des ADO en concomitance doivent consulter les monographies respectives de ces produits. Lors de l'instauration d'un traitement avec ce produit médicamenteux, il est recommandé de réévaluer la nécessité ou la posologie d'agents hypoglycémisants comme les sulfonylurées et les glinides (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Chez les patients atteints de diabète de type 1, Awiqli® doit être utilisé dans le cadre de schémas posologiques contenant de l'insuline à action rapide ou à courte durée d'action pour répondre aux besoins en insuline prandiale.
- Une surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les patients atteints de diabète.
- Awiqli® ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.
- Awiqli® ne doit pas être administré par perfusion intraveineuse ou par injection intramusculaire.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Instauration d'Awiqli® chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline basale

#### Diabète de type 1 :

Il n'existe aucune expérience d'essai clinique avec Awiqli® chez les patients atteints de diabète de type 1 qui n'ont jamais reçu d'insuline basale-bolus auparavant. Awiqli® doit être utilisé dans le cadre d'un schéma d'insuline basale-bolus chez les patients atteints de diabète de type 1.

#### Diabète de type 2 :

Chez les patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose initiale recommandée d'Awiqli® est de 70 unités administrées une fois par semaine.

### Dose initiale chez les patients qui prenaient une autre insulinothérapie basale

Lors du passage de l'insuline basale quotidienne précédente à Awiqli® une fois par semaine, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. 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.

La première dose hebdomadaire d'Awiqli® doit être prise le jour suivant la dernière dose d'insuline basale une ou deux fois par jour.

En cas de remplacement d'une insuline basale une ou deux fois par jour, la dose hebdomadaire correspondante d'Awiqli® correspond à la dose quotidienne d'insuline basale précédente multipliée par 7, arrondie aux 10 unités les plus proches. Les doses ultérieures d'Awiqli® peuvent être titrées en fonction des besoins métaboliques du patient, des résultats de la surveillance de la glycémie et de l'objectif en matière de maîtrise de la glycémie.

#### Pour les patients ayant besoin d'une dose supplémentaire unique :

Selon les antécédents du patient en matière de maîtrise de la glycémie et d'hypoglycémie, **pour la première dose seulement** (dose de la semaine 1), une dose supplémentaire unique de 50 % d'Awiqli®

peut être administrée. Dans ces cas, la dose de la semaine 1 doit être obtenue en multipliant 1,5 x (dose quotidienne précédente d'insuline basale x 7), arrondie aux 10 unités les plus proches (voir le tableau 1). Lors de l'évaluation de la nécessité d'une dose supplémentaire unique, les risques d'événements hypoglycémiques (en raison d'erreurs médicamenteuses potentielles) doivent être évalués par rapport à une aggravation temporaire de la maîtrise de la glycémie (hyperglycémie) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La dose supplémentaire unique ne doit pas être ajoutée à la deuxième injection et aux injections suivantes. La deuxième dose hebdomadaire d'Awikli® correspond à la dose quotidienne totale d'insuline basale multipliée par 7 et arrondie à 10 unités près. La troisième dose d'Awikli® et les doses suivantes peuvent être ajustées en fonction des besoins métaboliques du patient, des résultats de la surveillance de la glycémie et de l'objectif en matière de maîtrise de la glycémie.

Les patients recevant la dose supplémentaire unique peuvent oublier de retirer la dose supplémentaire unique après la première injection. Par conséquent, les patients qui reçoivent la dose supplémentaire unique doivent être avisés de s'assurer qu'ils s'injectent la bonne dose, surtout pour la première et la deuxième injection.

**Tableau 1 : Exemples d'administration hebdomadaire d'Awikli® chez des patients déjà sous insulinothérapie pour l'application de la dose supplémentaire unique facultative**

Dose quotidienne totale antérieure d'insuline basale une ou deux fois par jour (unités)	Semaine 1 avec une dose supplémentaire unique (unités) arrondie aux 10 unités les plus proches <sup>a</sup>	Semaine 2 (unités) quantité arrondie aux 10 unités les plus proches <sup>b</sup>
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
31	330	220
32	340	220

Dose quotidienne totale antérieure d'insuline basale une ou deux fois par jour (unités)	Semaine 1 avec une dose supplémentaire unique (unités) arrondie aux 10 unités les plus proches <sup>a</sup>	Semaine 2 (unités) quantité arrondie aux 10 unités les plus proches <sup>b</sup>
33	350	230
34	360	240
35	370	250
36	380	250
37	390	260
38	400	270
39	410	270
40	420	280
41	430	290
42	440	290
43	450	300
44	460	310
45	470	320
46	480	320
47	490	330
48	500	340
49	510	340
50	530	350
100	1 050 <sup>c</sup>	700

Toutes les doses sont arrondies aux 10 unités les plus proches

a 1,5 x besoin quotidien total antérieur d'insuline basale multiplié par 7.

b Besoin quotidien total antérieur d'insuline basale multiplié par 7.

c Lorsque la dose requise est supérieure à la dose maximale du stylo FlexTouch<sup>®</sup>, la dose peut devoir être divisée en deux injections.

#### Enfants (< 18 ans) :

Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation dans la population pédiatrique.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Aucune différence clinique globale quant à l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée.

Il convient de faire preuve d'une plus grande prudence lorsqu'Awikli<sup>®</sup> est administré à des patients âgés, car on ne peut pas exclure la possibilité d'une sensibilité accrue aux effets d'Awikli<sup>®</sup> 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. Une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique d'Awikli<sup>®</sup> n'a été déterminée dans une étude comparant des sujets en bonne santé et des sujets atteints d'insuffisance rénale, y compris des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement supplémentaire de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance

rénale. Toutefois, comme c'est le cas avec toutes les insulines, il convient de surveiller la glycémie plus fréquemment et d'ajuster la dose d'Awikli® sur une base individuelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique d'Awikli® n'a été observée dans une étude comparant des sujets en bonne santé et des sujets atteints d'insuffisance hépatique (insuffisance hépatique légère, modérée et grave) [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)]. Aucun ajustement supplémentaire de la dose ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, comme c'est le cas avec toutes les insulines, il convient de surveiller la glycémie plus fréquemment et d'ajuster la dose d'Awikli® sur une base individuelle chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### **4.4 Administration**

- S'assurer que le *Mode d'emploi* inclus dans les Renseignements sur le médicament pour le patient a été lu et compris avant l'administration.
- Toujours vérifier les étiquettes de l'insuline avant l'administration (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Inspecter visuellement le produit pour relever la présence de particules ou d'une décoloration. N'utiliser Awikli® que si la solution a une apparence transparente et incolore.
- Injecter Awikli® par voie sous-cutanée dans la cuisse, le bras ou l'abdomen.
- Alternier les points d'injection dans une même région d'une injection à l'autre afin de réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée localisée. Ne pas injecter dans des zones de lipodystrophie ou d'amyloïdose cutanée localisée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Lors des changements au schéma d'insuline d'un patient, augmenter la fréquence de la surveillance de la glycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Faire preuve de prudence lors de l'utilisation du stylo Awikli® chez des patients qui présentent une déficience visuelle et qui peuvent se fier aux « clics » qu'ils entendent pour sélectionner leur dose.
- NE PAS administrer Awikli® par voie intramusculaire, intraveineuse ou dans une pompe à perfusion d'insuline.
- NE PAS diluer ou mélanger Awikli® avec toute autre insuline ou solution.
- NE PAS transférer Awikli® du stylo Awikli® dans une seringue pour administration (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, il est recommandé de l'administrer dès que possible. Les patients peuvent reprendre le traitement leur jour habituel d'administration de la dose, pourvu qu'il y ait un minimum de 4 jours entre deux doses consécutives, sinon il faut demander aux patients de continuer leur traitement une fois par semaine le jour d'administration suivant. Il est recommandé de surveiller la glycémie à jeun.

### **5 SURDOSAGE**

On ne peut pas déterminer précisément la dose d'insuline qui risque de causer un surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut se développer en plusieurs stades successifs si un patient reçoit une

dose d'insuline plus élevée que requise.

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

Les épisodes d'hypoglycémie grave, où les patients sont incapables de se traiter eux-mêmes, peuvent être traités par l'administration intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale de glucagon effectuée par une personne formée, ou par l'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.

Des événements de surdosage peuvent survenir lors du passage de l'insuline basale une ou deux fois par jour à l'insuline icodec, surtout si la dose supplémentaire unique, contrairement aux recommandations, continue d'être prise après la première injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'administration de deux ou de trois doses d'insuline icodec a été étudiée dans le cadre d'un essai clinique. Pendant les périodes de traitement, il n'y a eu aucun épisode d'hypoglycémie grave (niveau 3) après l'administration d'une double ou d'une triple dose d'insuline icodec ou d'insuline glargine. Pendant l'hypoglycémie induite par des doses doubles ou triples d'insuline, des réponses hormonales contre-régulatrices symptomatiques et modérément supérieures comparables ont été déclenchées par l'insuline icodec comparativement à l'insuline glargine. Aucune augmentation du risque global ou de la durée prolongée de l'hypoglycémie n'a été observée avec l'insuline icodec comparativement à l'insuline glargine, à condition que la dose hebdomadaire d'insuline icodec suivante ait été sautée.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
(Administration) sous-cutanée	Solution injectable/ 700 U/mL	Acétate de zinc, chlorure de sodium, eau pour injection, glycérol, métacrésol et phénol

Awiqli® (insuline icodec injectable) est disponible sous forme de solution limpide et incolore comme suit :

**Tableau 3 : Présentations d'Awikli®**

Présentation d'Awikli®	Volume total	Concentration (unités/mL)	Nombre total d'unités	Dose maximale par injection (unités)	Palier d'augmentation de la dose (unités)	Taille de l'emballage
U-700 stylo FlexTouch® destiné à un seul patient	3 mL	700	2 100	700	10	1 stylo/emballage
U-700 stylo FlexTouch® destiné à un seul patient	1,5 mL	700	1 050	700	10	1 stylo/emballage
U-700 stylo FlexTouch® destiné à un seul patient  (Disponible uniquement en emballage d'essai)	1,0 mL	700	700	700	10	1 stylo/emballage

Le stylo Awikli® U-700 FlexTouch® s'ajuste par paliers d'augmentation de 10 unités.

**Composition :** 1 mL de solution contient 700 unités d'insuline icodec (équivalent à 26,8 mg d'insuline icodec). Pour la liste complète des excipients, voir le tableau 2.

**Emballage :** 1 mL, 1,5 mL ou 3 mL de solution dans une cartouche (verre de type I) dotée d'un piston (butyle halogéné) et d'une feuille de caoutchouc laminé (butyle halogéné/polyisoprène) contenue dans un stylo jetable prérempli à doses multiples fait de polypropylène, de polyoxyméthylène, de polycarbonate et de styrène-butadiène-acrylonitrile.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [« ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3](#)

### Généralités

**Ne jamais partager un stylo Awikli® FlexTouch® ou une aiguille entre plusieurs patients**

Les stylos préremplis jetables Awikli® FlexTouch® ne doivent jamais être partagés entre les patients, même si l'aiguille est changée. Le partage présente un risque de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène.

Le stress ou une maladie concomitante, notamment les infections et les affections fébriles, peuvent

changer les besoins en insuline. Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'action d'Awikli® peut varier d'une personne à l'autre ou à des moments différents chez une même personne.

### ***Transfert de patients à partir d'autres insulines***

Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Les changements dans la concentration d'insuline, le moment de l'administration, le fabricant, le type (p. ex., NPH ou analogues de l'insuline), les espèces (animales, humaines) ou la méthode de fabrication (ADN recombinant par rapport à l'insuline d'origine animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie. Un traitement antidiabétique oral concomitant peut devoir être ajusté. Comme pour toutes les insulines, lors du passage à Awikli®, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, moins prononcés ou absents. Le risque d'hypoglycémie augmente les jours 2 à 4 du cycle posologique hebdomadaire d'Awikli®.

### ***Erreurs de médicaments :***

Il convient d'aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette du stylo d'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre l'insuline icodec à prise hebdomadaire et d'autres produits à base d'insuline. Awikli® ne doit pas être administré plus d'une fois par semaine.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités réglées sur le compteur de dose du stylo prérempli. Les patients qui sont aveugles ou qui ont une mauvaise vision doivent être avisés de toujours obtenir de l'aide d'une autre personne qui a une bonne vision et qui est formée à l'utilisation du stylo prérempli.

Pour éviter les erreurs de dosage et les surdoses potentielles, les patients et les professionnels de la santé ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever le produit médicamenteux de la cartouche du stylo prérempli.

En cas de blocage des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les *Renseignements sur le médicament pour le patient*.

## **Santé cardiovasculaire**

### ***Rétention liquidienne et insuffisance cardiaque congestive avec l'utilisation concomitante d'un agoniste des PPAR-gamma***

Les thiazolidinédiones (TZD), qui sont des agonistes des récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), peuvent causer une rétention liquidienne liée à la dose, en particulier lorsqu'elles sont utilisées en association avec de l'insuline. La rétention d'eau peut entraîner ou exacerber une insuffisance cardiaque congestive. Les patients traités par de l'insuline, y compris Awikli® et un agoniste des PPAR-gamma, doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque congestive. Si une insuffisance cardiaque congestive se développe, elle doit être prise en charge selon les normes de soins actuelles et une interruption ou la réduction de la dose de l'agoniste des PPAR-gamma doit être envisagée.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être altérée à la suite d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie ou, par exemple, à la suite d'une déficience visuelle. Cela peut constituer un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines).

Il convient de conseiller aux patients de prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les personnes chez qui la perception des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie est réduite ou absente ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Dans ces circonstances, il convient de déterminer s'il est recommandé de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

## **Système endocrinien/métabolisme**

### ***Changements apportés au schéma d'insuline***

Les changements apportés à un schéma d'insuline (p. ex., concentration d'insuline, fabricant, type, point d'injection ou mode d'administration) peuvent affecter la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hypoglycémie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ou à l'hyperglycémie (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Apportez des changements au schéma d'insuline d'un patient sous étroite surveillance médicale en augmentant la fréquence de la surveillance de la glycémie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

### ***Hypoglycémie***

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment associé à l'insuline, y compris Awiqli® (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le risque d'hypoglycémie après une injection est lié à la durée d'action de l'insuline et, en général, il est le plus élevé lorsque l'effet hypoglycémiant de l'insuline est maximal. L'effet hypoglycémiant maximal de l'insuline icodec survient les jours 2 à 4 après chaque injection hebdomadaire. Si la dose supplémentaire unique est administrée pendant le passage de l'insuline basale quotidienne à l'insuline icodec hebdomadaire, des erreurs de médication peuvent survenir et entraîner une hypoglycémie (voir 4.2 Dose initiale chez les patients qui prenaient une autre insuline basale).

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 Awiqli®, ni aucune autre insuline ne doit être utilisée durant des épisodes d'hypoglycémie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des crises d'hypoglycémie prolongées ou graves, en particulier si elles sont récurrentes, peuvent entraîner des dommages neurologiques, une perte de connaissance, un coma ou la mort. Comme c'est le cas avec toutes les insulines, une prudence supplémentaire (y compris une surveillance accrue de la glycémie) doit être exercée chez les populations de patients qui présentent un risque accru de séquelles cliniquement significatives d'épisodes d'hypoglycémie.

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. La conscience des symptômes d'hypoglycémie peut être moins prononcée 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) ou chez les patients qui ont des épisodes d'hypoglycémie récurrents.

### **Facteurs de risque d'hypoglycémie**

Le risque d'hypoglycémie augmente généralement avec l'intensité de la maîtrise de la glycémie. Le risque d'hypoglycémie après une injection est lié à la durée d'action de l'insuline (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)) et, en général, il est le plus élevé lorsque l'effet hypoglycémiant de l'insuline est maximal. Comme pour toutes les insulines, l'évolution temporelle de l'effet hypoglycémiant d'Awikli® peut varier d'une personne à l'autre ou au fil du temps chez une même personne. Cette évolution temporelle dépend de nombreux facteurs, y compris la zone d'injection ainsi que 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 concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent présenter un risque plus élevé d'hypoglycémie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

#### 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 ont moins conscience des symptômes d'hypoglycémie, on recommande une surveillance plus fréquente de la glycémie. L'innocuité d'Awikli® n'a pas encore été établie chez les patients ayant une hypoglycémie non perçue. Le traitement par Awikli® n'est pas recommandé chez les patients présentant une hypoglycémie non perçue.

Chez les patients atteints de diabète de type 1 traités par insuline icodec, un risque plus élevé d'hypoglycémie pourrait survenir. Si un patient atteint de diabète de type 1 présente une hypoglycémie récurrente, il doit consulter son professionnel de la santé pour envisager des ajustements de traitement ou d'autres options de traitement.

#### ***Hypoglycémie causée par des erreurs de médication***

Des confusions accidentelles entre produits à base d'insuline ont été signalées. Pour éviter les erreurs de médication entre Awikli® et les autres insulines, demandez aux patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection.

Pour éviter les erreurs de dosage et les surdoses potentielles, n'utilisez jamais une seringue pour retirer Awikli® du stylo prérempli jetable d'insuline Awikli® FlexTouch® (voir [4.4 Administration](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pendant le passage de l'insuline basale quotidienne à Awikli®, des erreurs de médication peuvent survenir sous forme d'un surdosage, d'erreurs de dosage ou d'oubli de retirer la dose supplémentaire unique après la première injection (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

#### ***Hyperglycémie***

L'utilisation de doses d'insuline trop faibles ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. Une réaction d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma ou même la mort. Chez certains patients, en particulier ceux atteints de diabète de type 1, l'utilisation

d'une dose supplémentaire unique facultative d'Awikli® au début du traitement peut réduire le risque d'hyperglycémie transitoire au cours des premières semaines de traitement.

### **Hypokaliémie**

Toutes les insulines, y compris Awikli®, provoquent un déplacement de potassium de l'espace extracellulaire à l'espace intracellulaire, ce qui peut entraîner une hypokaliémie. 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 hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques).

### **Système hépatique/rénal**

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez les patients atteints de diabète et d'insuffisance hépatique ou rénale, les besoins en Awikli® peuvent être réduits en raison de la diminution de la capacité de gluconéogenèse et du métabolisme de l'insuline (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Populations et états pathologiques particuliers). Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements posologiques de l'insuline ou des analogues de l'insuline, y compris Awikli®, peuvent être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

### **Système immunitaire**

#### ***Lipodystrophie et amyloïdose cutanée :***

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris Awikli®, peut entraîner une lipoatrophie (amincissement du tissu adipeux), une lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) ou une amyloïdose cutanée localisée (bosses) pouvant modifier l'absorption de l'insuline.

Les patients doivent être informés qu'il faut assurer une rotation continue des points d'injection pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée. Il faut conseiller aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un de ces symptômes et avant un changement de point d'injection. Il existe un risque potentiel de retard de l'absorption de l'insuline et de détérioration de la maîtrise glycémique à la suite d'injections d'insuline au niveau de points présentant ces réactions. On a signalé qu'un changement soudain de point d'injection pour un point situé dans une région non touchée entraînait une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après le changement du point d'injection d'une région touchée à une région non touchée, et l'ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

#### ***Réactions d'hypersensibilité***

Des réactions allergiques généralisées, graves et pouvant mettre la vie en danger (p. ex. l'anaphylaxie) peuvent survenir avec toute insuline, y compris Awikli®. En cas de réactions d'hypersensibilité, il faut interrompre le traitement par Awikli®; administrer le traitement de référence et surveiller le patient jusqu'à la disparition des signes et des symptômes. Awikli® est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité à l'insuline icodéc ou à l'un des excipients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Réactions allergiques locales et au point d'injection :**

Les réactions au point d'injection avec l'insulinothérapie comprennent rougeur, douleur, démangeaisons au point d'injection, urticaire, enflure et inflammation. Une rotation continue du point d'injection dans une zone donnée peut contribuer à réduire ou prévenir ces réactions.

La plupart des réactions mineures aux insulines disparaissent habituellement en quelques jours ou quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'injection n'est pas effectuée correctement (irritants dans l'agent nettoyant pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à l'insuline ou à tout excipient.

### **Production d'anticorps :**

Les patients qui développent des anticorps anti-insuline peuvent répondre différemment au traitement par d'autres analogues de l'insuline en raison de la réactivité croisée des anticorps. Cela peut entraîner un risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

L'administration d'insuline, y compris Awiqli®, peut entraîner la formation d'anticorps anti-insuline. Comme pour toutes les insulines, la présence de tels anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

### **Ophthalmologie :**

L'intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de la maîtrise de la glycémie peut être associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration à long terme de la maîtrise de la glycémie diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

### **Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet d'Awiqli® sur la fertilité chez l'humain. Les patientes atteintes de diabète doivent être avisées d'informer leur médecin si elles envisagent de devenir enceintes. La contraception est recommandée pour les femmes en âge de procréer qui prennent Awiqli®.

- **Risque tératogène**

Il n'existe aucune donnée sur le risque tératogène potentiel d'Awiqli® chez la femme enceinte.

#### **7.1 Populations particulières**

##### **7.1.1 Femmes enceintes**

###### Résumé des risques

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'Awiqli® chez les femmes enceintes. L'utilisation d'Awiqli® pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal, des lapines gravides ayant reçu de l'insuline icodec ont subi un avortement consécutif à une hypoglycémie maternelle. Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez des rates gravides, les ratons pré-sevrés ont développé des signes cliniques d'hypoglycémie et ont montré un taux de mortalité plus élevé que les témoins (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Allaitement

On ignore si l'insuline icodec est excrétée en quantités importantes dans le lait maternel humain. L'insuline icodec a été détectée dans le plasma des ratons au jour 11 de la lactation, possiblement en raison de l'exposition à l'insuline icodec du lait maternel (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). De nombreux médicaments, y compris l'insuline humaine, sont excrétés dans le lait maternel humain. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes qui allaitent. Pour cette raison, Awiqli® ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** l'innocuité et l'efficacité d'Awiqli® n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques.

### 7.1.4 Personnes âgées

Dans les études cliniques contrôlées (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), un total de 23 (7,9 %) des 290 patients atteints de diabète de type 1 et traités par Awiqli® étaient âgés de 65 ans ou plus et 3 (1,0 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Au total, 646 des 1 880 patients atteints de diabète de type 2 sous Awiqli® étaient âgés de 65 ans ou plus (soit 34,4 % des patients) et 97 patients étaient âgés de 75 ans ou plus (soit 5,2 % 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.

Comme pour toutes les insulines, il convient de faire preuve d'une plus grande prudence lorsqu'Awiqli® est administré à des patients âgés, car on ne peut pas exclure la possibilité d'une sensibilité accrue aux effets d'Awiqli® 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. Une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de l'insuline icodec est fondé sur 6 essais de phase 3a au cours desquels un total de 2 170 patients ont été exposés à l'insuline icodec, 1 880 atteints de diabète de type 2 et 290 atteints de diabète de type 1.

L'effet indésirable le plus souvent signalé lors des essais cliniques sur l'insuline icodec est l'hypoglycémie.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité d'Awikli® chez des sujets atteints de diabète de type 2 ou de type 1 a été évaluée dans le cadre de six essais d'une durée de 6 à 12 mois chez des adultes (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les données du tableau 4 reflètent l'exposition de 1 880 adultes atteints de diabète de type 2 à Awikli® avec une durée d'exposition moyenne à Awikli® de 26 à 52 semaines dans cinq essais. La population de patients atteints de diabète de type 2 exposés à Awikli® présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 59,4 ans et 5,2 % étaient âgés de plus de 75 ans. 59 % étaient des hommes, 71 % étaient de race blanche, 22 % étaient asiatiques, 3,6 % étaient de race noire ou afro-américaine et 13 % étaient hispaniques. L'indice de masse corporel (IMC) moyen était de 30,7 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne du diabète était de 13,3 ans et le taux d'A1C moyen initial était de 8,6 %. Initialement, le DFGe moyen était de 86,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 11 % des patients avaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tableau 4 : Effets indésirables (quel que soit le lien de causalité) signalés chez ≥ 1 % des patients recevant Awikli® et plus fréquemment que dans le groupe recevant de l'insuline basale quotidienne dans le cadre de l'essai de phase 3a (ONWARDS 1 à 5) – Groupe DT2**

	Awikli® (N = 1 880) %	Dose quotidienne d'insuline basale (N = 1 878) %
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Anémie	19 (1,0 %)	14 (0,7 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	84 (4,5 %)	51 (2,7 %)
Nausée	37 (2,0 %)	27 (1,4 %)
Vomissements	24 (1,3 %)	16 (0,9 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	27 (1,4 %)	15 (0,8 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	83 (4,4 %)	79 (4,2 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	62 (3,3 %)	45 (2,4 %)
Grippe	28 (1,5 %)	28 (1,5 %)
Gastro-entérite	26 (1,4 %)	16 (0,9 %)
Bronchite	26 (1,4 %)	17 (0,9 %)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		
Chutes	19 (1,0 %)	10 (0,5 %)
<b>Investigations</b>		

Augmentation du poids	19 (1,0 %)	18 (1,0 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Dyslipidémie	21 (1,1 %)	17 (0,9 %)
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>		
Dorsalgie	62 (3,3 %)	61 (3,2 %)
Spasmes musculaires	23 (1,2 %)	9 (0,5 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Maux de tête	57 (3,0 %)	54 (2,9 %)
Étourdissements	38 (2,0 %)	37 (2,0 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	23 (1,2 %)	20 (1,1 %)
Douleur oropharyngée	19 (1,0 %)	16 (0,9 %)

N : nombre de sujets ayant connu un ou plusieurs événements, % : pourcentage de sujets ayant connu un ou plusieurs événements.

Dose quotidienne d'insuline basale : insuline dégludec, insuline glargine U100 et insuline glargine U300. Groupe DT2 : ONWARDS 1 à 5, seulement la partie principale de ONWARDS 1. DT2 : diabète de type 2.

Les données du tableau 5 reflètent l'exposition de 290 adultes atteints de diabète de type 1 à Awiqli® avec une durée d'exposition moyenne à Awiqli® de 26 semaines dans un essai. La population de patients atteints de diabète de type 1 exposée à Awiqli® présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 44 ans, 57 % étaient des hommes, 79 % étaient de race blanche, 18 % étaient asiatiques, 3 % étaient de race noire ou afro-américaine et 3 % étaient hispaniques. L'IMC moyen était de 26,8 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne du diabète était de 20,0 ans et le taux d'A1C moyen initial était de 7,6 %. Initialement, le DFGe moyen était de 98,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 2,4 % des patients avaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tableau 5 : Effets indésirables (quel que soit le lien de causalité) signalés chez ≥ 1 % des patients recevant Awiqli® et plus fréquemment que dans le groupe recevant de l'insuline basale quotidienne dans le cadre de l'essai de phase 3a (ONWARDS 6) – DT1**

	Awiqli® (N = 290) %	Dose quotidienne d'insuline basale (N = 292) %
<b>Troubles cardiaques</b>		
Extrasystoles ventriculaires	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles oculaires</b>		
Cataracte	4 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Œdème maculaire	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	7 (2,4 %)	5 (1,7 %)
Diarrhée	5 (1,7 %)	4 (1,4 %)
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Pyrexie	9 (3,1 %)	6 (2,1 %)
Fatigue	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Maladie pseudogrippale	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)

Malaise	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)
Dermatite au site du dispositif médical	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)
Réaction au site du dispositif médical	3 (1,0 %)	0
Douleur	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Stéatose hépatique	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Gastro-entérite	6 (2,1 %)	2 (0,7 %)
Infection urinaire	6 (2,1 %)	6 (2,1 %)
Pharyngite	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Sinusite	5 (1,7 %)	2 (0,7 %)
Bronchite	4 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Conjonctivite	4 (1,4 %)	0
Cystite	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
Infection virale des voies respiratoires	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		
Surdose accidentelle	7 (2,4 %)	1 (0,3 %)
Surdose prescrite	5 (1,7 %)	0
Dose incorrecte administrée	3 (1,0 %)	0
Entorse d'un ligament	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	5 (1,7 %)	3 (1,0 %)
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>		
Extrémités douloureuses	6 (2,1 %)	6 (2,1 %)
Arthrose	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Maux de tête	13 (4,5 %)	10 (3,4 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Douleur oropharyngée	5 (1,7 %)	3 (1,0 %)
Trouble respiratoire	4 (1,4 %)	2 (0,7 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Dermatite	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Alopécie	3 (1,0 %)	0
Éruption cutanée	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	5 (1,7 %)	3 (1,0 %)

N : nombre de sujets ayant connu un ou plusieurs événements, % : pourcentage de sujets ayant connu un ou plusieurs événements.

Dose quotidienne d'insuline basale : insuline dégludec. Seulement la partie principale (26 semaines) de l'essai ONWARDS 6.

DT1 : diabète de type 1.

### Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent observé chez les patients sous insuline, y compris Awiqli® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). 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 ces raisons, la comparaison des taux d'épisodes d'hypoglycémie

dans les essais cliniques sur Awiqli® et de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie associés à d'autres produits peut être trompeuse et non représentative des taux d'hypoglycémie qui se produiront dans la pratique clinique.

Dans les essais cliniques de phase 3a portant sur l'insuline icodec, l'hypoglycémie grave était définie comme une hypoglycémie associée à une déficience cognitive grave nécessitant une assistance externe pour le rétablissement et une hypoglycémie cliniquement significative était définie comme une glycémie inférieure à 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

La proportion de patients ayant rapporté des épisodes d'hypoglycémie grave ou cliniquement significative avec l'insuline icodec par rapport à l'insuline basale quotidienne était de 8,9 % à 11,8 % contre 6,1 % à 10,6 % chez les patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline (ONWARDS 1, 3 et 5), 14 % contre 7 % chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par insuline basale (ONWARDS 2), 51 % contre 56 % chez les patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par insuline basale-bolus (ONWARDS 4) et 85 % contre 76 % chez les patients atteints de diabète de type 1 (ONWARDS 6).

Les taux d'épisodes d'hypoglycémie grave ou cliniquement significative par APE pour l'insuline icodec par rapport à l'insuline basale quotidienne étaient les suivants : ONWARDS 1 : 0,30 contre 0,16 ( $p = 0,0611$ ); ONWARDS 3 : 0,31 contre 0,15 ( $p = 0,1091$ ); ONWARDS 5 : 0,19 contre 0,14 ( $p = 0,5153$ ) (patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline); ONWARDS 2 : 0,73 contre 0,27 ( $p = 0,0782$ ) (patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par insuline basale), ONWARDS 4 : 5,64 contre 5,62 ( $p = 0,9290$ ) (patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par insuline basale-bolus) et ONWARDS 6 : 19,93 contre 10,37 ( $p < 0,0001$ ) (patients atteints de diabète de type 1).

Dans les études ONWARDS, dans l'intervalle posologique de 7 jours, la plupart des épisodes d'hypoglycémie grave ou cliniquement significative ont été observés les jours 2 à 4 (58 % chez les patients atteints de diabète de type 2, 61 % chez les patients atteints de diabète de type 1).

Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement et/ou des convulsions et peut causer une altération temporaire ou permanente du fonctionnement du cerveau ou même la mort. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité ou des tremblements, de l'anxiété, un épuisement ou une faiblesse inhabituel(le), de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations.

### 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, y compris Awiqli®, et peuvent mettre la vie en danger. Des cas d'hypersensibilité, tels que de l'urticaire, une enflure du visage et des lèvres, ont été signalés chez 0,4 % des patients traités par Awiqli® dans le groupe de la phase 3a.

Dans les trois essais cliniques menés auprès de patients atteints de diabète de type 2 pour lesquels des échantillons d'anticorps ont été prélevés (ONWARDS 2, 3 et 4), des réactions d'hypersensibilité au point

d'injection sont survenues chez 0,6 % des patients traités par Awikli® qui présentaient des anticorps anti-insuline icodec et chez 0,4 % des patients traités par Awikli® qui n'ont pas développé d'anticorps anti-insuline icodec.

#### Réactions au point d'injection

Les patients prenant Awikli® peuvent présenter des réactions au point d'injection, y compris un prurit, une ecchymose, un érythème, une douleur, une hypersensibilité au point d'injection, une enflure, de l'urticaire et une masse au point d'injection. Dans le programme clinique (groupe de phase 3a), des réactions au point d'injection sont survenues chez 1,6 % des patients traités par Awikli®.

Dans les trois essais cliniques menés auprès de patients atteints de diabète de type 2 pour lesquels des échantillons d'anticorps ont été prélevés (ONWARDS 2, 3 et 4), des réactions au point d'injection sont survenues chez 2,3 % des patients traités par Awikli® qui présentaient des anticorps anti-insuline icodec et chez 2,4 % des patients traités par Awikli® qui n'ont pas développé d'anticorps anti-insuline icodec.

#### Prise de poids

Une insulinothérapie, y compris le traitement par Awikli®, peut entraîner une prise de poids qui a été attribuée aux effets anaboliques de l'insuline. Dans le cadre du programme clinique après 26 à 52 semaines de traitement, les patients atteints de diabète de type 1 traités par Awikli® ont pris en moyenne 1,3 kg et les patients atteints de diabète de type 2 traités par Awikli® ont pris en moyenne de 2,3 à 2,8 kg.

#### Œdème périphérique

L'insuline, y compris Awikli®, peut entraîner une rétention de sodium et un œdème. Dans le programme clinique, un œdème périphérique est survenu chez 0,7 % des patients atteints de diabète de type 1 et chez 1,2 % des patients atteints de diabète de type 2 sous Awikli®.

#### 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 Awikli® avec celle des anticorps examinés dans le cadre d'autres études ou dirigés contre d'autres produits.

Au cours des périodes de traitement de 26 semaines avec prélèvement d'échantillons d'anticorps anti-médicament [AAM] menés pendant jusqu'à 31 semaines dans le cadre de trois essais cliniques chez des adultes atteints de diabète de type 2 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), entre 1,6 % et 31,5 % des patients traités par insuline icodec étaient positifs au début de l'étude et entre 70,2 % et 79,0 % étaient positifs pour les anticorps anti-insuline icodec au moins une fois pendant l'étude. Dans ces essais, entre 66,7 % et 77,4 % des patients ont également obtenu des résultats positifs pour les anticorps ayant une réaction croisée avec l'insuline humaine.

L'activité neutralisante *in vitro* des anticorps anti-insuline icodec sur l'action des récepteurs de l'insuline a été testée dans des échantillons de suivi (semaine 31) provenant d'un essai mené chez des patients atteints de diabète de type 2. Au total, 178 échantillons positifs pour les anticorps anti-insuline icodec

ont été testés et une activité neutralisante a été détectée chez 12,9 % d'entre eux. Aucun effet cliniquement significatif des anticorps anti-insuline icodec sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou l'innocuité d'Awikli® n'a été identifié.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

#### Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques < 1 %

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus chez moins de 1 % des patients et sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par l'insuline icodec que chez ceux recevant le comparateur.

**Troubles généraux et affections au point d'administration** : événements d'œdème périphérique\* chez des patients atteints de diabète de type 1

\* Terme regroupé couvrant les événements indésirables liés à l'œdème périphérique comme l'œdème périphérique et l'enflure périphérique

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Un certain nombre de produits médicinaux interagissent avec le métabolisme du glucose. Veuillez consulter la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 6 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec Awikli®**

Médicaments pouvant augmenter le risque d'hypoglycémie	
<i>Médicaments :</i>	Agonistes des récepteurs du GLP-1, analogues de la somatostatine (p. ex. octréotide) et antibiotiques sulfamides, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, antidiabétiques, disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT2, pentoxifylline, pramlintide et salicylés.
<i>Intervention :</i>	Lorsque Awikli® est administré en association avec ces médicaments, il pourrait être nécessaire de diminuer les doses et de surveiller la glycémie plus fréquemment.
Médicaments pouvant réduire l'effet hypoglycémiant d'Awikli®	
<i>Médicaments :</i>	Agents sympathomimétiques (p. ex. albutérol, épinéphrine, terbutaline), antipsychotiques atypiques (p. ex. olanzapine et clozapine), contraceptifs oraux, corticostéroïdes, danazol, diurétiques, glucagon, hormones thyroïdiennes, inhibiteurs de la protéase, isoniazide, niacine, œstrogènes, phénothiazines, progestatifs (p. ex. dans les contraceptifs oraux) et somatropine.

<i>Intervention :</i>	Lorsque Awiqli® est administré en association avec ces médicaments, il pourrait être nécessaire d'augmenter les doses et de surveiller la glycémie plus fréquemment.
-----------------------	--

<b>Médicaments pouvant augmenter ou diminuer l'effet hypoglycémiant d'Awiqli®</b>	
<i>Médicaments :</i>	Alcool, bêta-bloquants, clonidine et sels de lithium. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut parfois être suivie d'une hyperglycémie.
<i>Intervention :</i>	Lorsque Awiqli® est administré en association avec ces médicaments, il pourrait être nécessaire d'ajuster les doses et de surveiller la glycémie plus fréquemment.
<b>Médicaments pouvant masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie</b>	
<i>Médicaments :</i>	Bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine
<i>Intervention :</i>	Il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles de la glycémie lorsque Awiqli® est administré en même temps que ces médicaments.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La principale activité de l'insuline, y compris de l'insuline icodec, 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 également la lipolyse et la protéolyse, et améliore la synthèse des protéines. L'insuline icodec se lie de façon réversible à l'albumine, ce qui entraîne un dépôt dans la circulation à partir duquel l'insuline icodec est lentement libérée. Lorsque l'insuline icodec se lie au récepteur de l'insuline humaine, elle entraîne les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine.

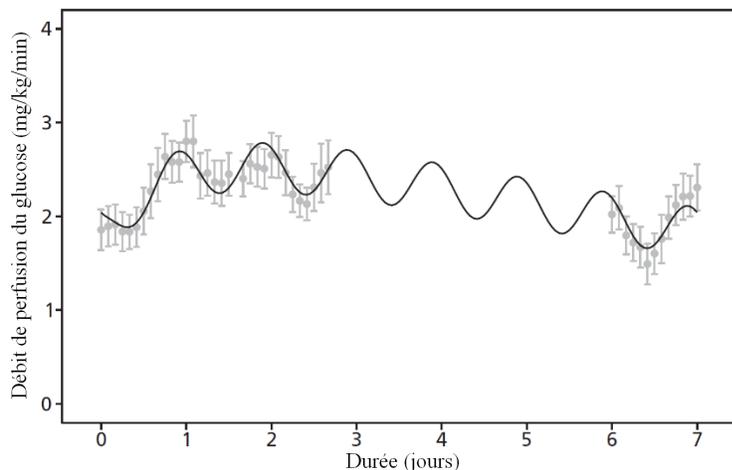
### 10.2 Pharmacodynamie

L'administration à l'état d'équilibre de l'insuline icodec a entraîné une distribution uniforme de l'effet hypoglycémiant sur une période d'administration d'une semaine.

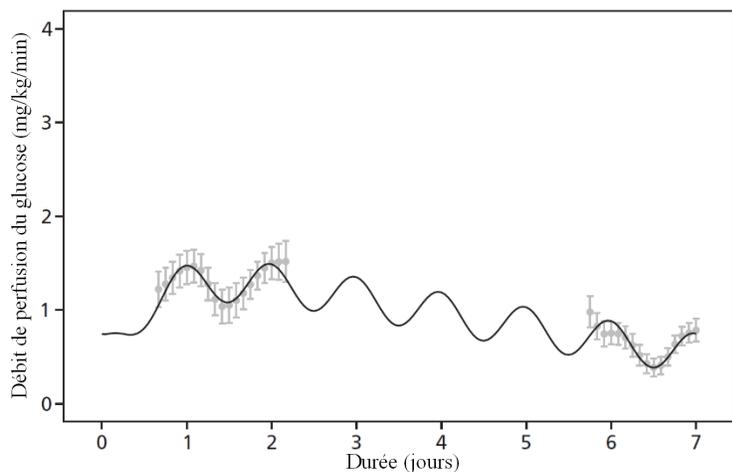
L'effet hypoglycémiant de l'insuline icodec couvre l'intervalle posologique hebdomadaire complet, à des doses pertinentes sur le plan clinique. L'effet hypoglycémiant maximal survient les jours 2 à 4 après l'injection et un profil pharmacodynamique plus plat est observé pour le diabète sucré de type 2 comparativement au diabète sucré de type 1.

**Figure 1 : Profil de débit de perfusion de glucose de l'insuline icodec à l'état d'équilibre pour les patients atteints de diabète de type 2 (A) et de type 1 (B)**

**A)**



**B)**



**Remarques :** la ligne représente la moyenne des profils de débit de perfusion de glucose (DIG) prédit par le modèle individuel. Les points et les barres d'erreur sont la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 % des profils DIG lisses individuels. A : diabète de type 2, profil DIG, B : diabète de type 1, profil DIG.  
D'après les données sur l'injection d'insuline icodec à 20 h 00 (correspondant au jour 0).

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

En raison des sujets qui reçoivent des doses individuelles, les doses ajustées et les paramètres

d'exposition (ASC et Cmax) sont omis du tableau.

**Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'insuline icodec chez des patients atteints de diabète de type 2 ou de diabète de type 1; le t<sub>max</sub> et le t<sub>1/2</sub> sont des valeurs observées, la CL/F et le V/F sont dérivés de la modélisation pharmacocinétique de population**

	t <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	CL/F	V/F
<b>Moyenne à l'état d'équilibre</b>	15 à 18 h	Environ 1 semaine	0,045 l/h	9,79 l

Des augmentations proportionnelles à la dose de la Cmax et de l'ASCt sont observées pour l'insuline icodec dans l'intervalle posologique de 1,53 U/kg à 5,64 U/kg chez les patients atteints de diabète de type 2 et de 1,1 U/kg à 3,3 U/kg chez les patients atteints de diabète de type 1.

La Cmin de l'insuline icodec a atteint l'état d'équilibre après 2 à 3 semaines d'administration avec une dose supplémentaire unique de 50 % pour la première dose et après 2 à 4 semaines de traitement sans dose supplémentaire unique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

### Distribution

L'affinité de l'insuline icodec pour la sérumalbumine correspond à un taux de liaison aux protéines plasmatiques supérieur à 99 % dans le plasma humain.

### Élimination

La demi-vie après l'administration sous-cutanée est d'environ une semaine, indépendamment de la dose. La dégradation de l'insuline icodec est semblable à celle de l'insuline humaine; tous les métabolites formés sont inactifs.

### Populations et états pathologiques particuliers

Dans l'ensemble, l'âge, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'insuline icodec d'après la modélisation pharmacocinétique de population.

- **Insuffisance hépatique** : les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline icodec ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique à dose unique comparant des sujets non atteints de diabète en bonne santé et des sujets non atteints de diabète présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et grave (n = 6 à 7 sujets par groupe). L'ASC et la Cmax de l'insuline icodec ont légèrement augmenté (13 à 15 % pour l'ASC et 12 à 13 % pour la Cmax) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale, alors que les deux paramètres étaient cohérents entre les sujets en bonne santé et ceux atteints d'insuffisance hépatique grave. Les différences d'exposition sont considérées comme étant d'importance clinique limitée et aucun ajustement supplémentaire de la dose ne doit être effectué. Comme pour toute insuline, l'insuline icodec doit être dosée en fonction des besoins individuels.
- **Insuffisance rénale** : les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline icodec ont été évaluées

dans une étude clinique à dose unique comparant des sujets non atteints de diabète en bonne santé à des sujets non atteints de diabète présentant une insuffisance rénale (légère, modérée, grave et IRT; n = 10 à 12 sujets par groupe). Une relation positive et statistiquement significative a été observée entre le niveau d'insuffisance rénale et l'ASC et la Cmax de l'insuline icodec. Les relations sont considérées comme étant d'une pertinence clinique limitée compte tenu des différences modestes par rapport aux sujets dont la fonction est normale. L'exposition totale (ASC) était de 16 à 21 % plus élevée pour l'insuffisance rénale modérée et grave comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. La Cmax pour les groupes atteints d'insuffisance rénale était comparable à celle des sujets dont la fonction rénale était normale. Par conséquent, aucun ajustement supplémentaire de la dose ne doit être effectué. Comme pour toute insuline, l'insuline icodec doit être dosée en fonction des besoins individuels.

- **Obésité** : selon la modélisation pharmacocinétique de population, le poids corporel a clairement eu un effet sur la concentration moyenne d'insuline icodec, qui a diminué avec l'augmentation du poids corporel. Aucun ajustement posologique lié au poids corporel n'est nécessaire. Comme pour toute insuline, l'insuline icodec doit être dosée en fonction des besoins individuels.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### Entreposage recommandé

Distribuer dans la boîte d'origine scellée avec le mode d'emploi joint.

Ne pas conserver au congélateur ou directement à côté de l'élément refroidissant du réfrigérateur. Ne pas congeler. Ne pas utiliser Awiqli® s'il a été congelé.

Les conditions d'entreposage sont résumées dans le Tableau 8 :

**Tableau 8 : Conditions d'entreposage d'Awiqli®**

	Non utilisé (non ouvert)		Utilisé (ouvert)	
	Réfrigéré entre 2 °C et 8 °C	Température ambiante inférieure à 30 °C	Température ambiante inférieure à 30 °C	Réfrigéré entre 2 °C et 8 °C
Awiqli® FlexTouch® 3 mL, 1,5 mL et 1 mL destiné à un seul patient	Jusqu'à la date de péremption	12 semaines	12 semaines	12 semaines

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit médicamenteux est réservé à l'usage d'une seule personne.

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

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

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

Si l'aiguille est obstruée, le patient doit suivre les instructions décrites dans le mode d'emploi qui accompagne le feuillet d'information.

Tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

Pour obtenir des instructions détaillées sur l'utilisation, consultez la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#).

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

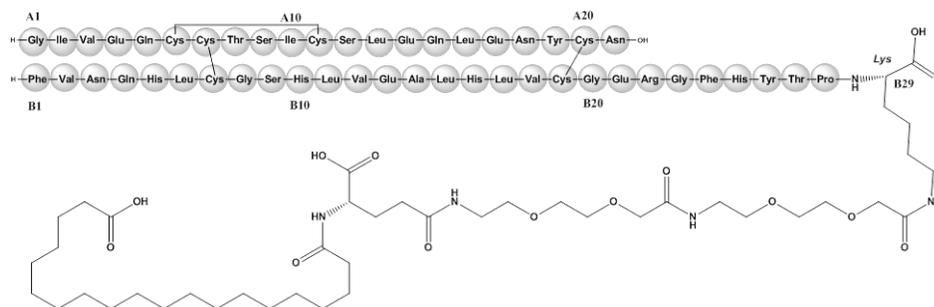
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : insuline icodec

Nom chimique : (1<sup>A</sup>-21<sup>A</sup>),(1<sup>B</sup>-29<sup>B</sup>)-Insuline (humaine), 14<sup>A</sup>-L-glutamic acid-16<sup>B</sup>-L-histidine-25<sup>B</sup>-L-histidine-29<sup>B</sup>-[N6-[N-(19-carboxy-1-oxononadecyl)-L-γ-glutamyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl]-L-lysine]

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>280</sub>H<sub>435</sub>N<sub>71</sub>O<sub>87</sub>S<sub>6</sub>; 6380,26 Da

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Awikli® (insuline icodec injectable) est une solution stérile, aqueuse, claire et incolore disponible en format de 700 unités/mL (U-700) pour une utilisation sous-cutanée.

#### Caractéristiques du produit :

L'insuline icodec est un analogue de l'insuline basale humaine administrée une fois par semaine, pour injection sous-cutanée, produite au moyen d'un procédé qui comprend l'expression de l'ADN recombinant dans *Saccharomyces cerevisiae* suivie d'une modification chimique.

L'insuline icodec diffère de l'insuline humaine en ce que l'acide aminé thréonine en position B30 a été omis, Tyr(A14) a été remplacé par Glu et Tyr(B16) et Phe(B25) ont été remplacés par His. La chaîne latérale est raccordée à la colonne peptidique par l'intermédiaire du groupe aminé de la chaîne latérale à Lys(B29). L'insuline icodec a pour formule moléculaire C<sub>280</sub>H<sub>435</sub>N<sub>71</sub>O<sub>87</sub>S<sub>6</sub> et un poids moléculaire de 6 380,26 Da.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'Awikli® administré une fois par semaine chez des patients adultes atteints de diabète de type 2, utilisé en association avec une insuline prandiale ou en association avec des antidiabétiques oraux courants et/ou un AR du GLP-1, a été évaluée dans le cadre de trois essais de traitement ciblé ouverts, à répartition aléatoire, contrôlés par témoin actif et un essai de traitement ciblé à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par témoin actif (ONWARDS 1, ONWARDS 3, ONWARDS 2 et ONWARDS 4). De plus, un essai ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé par témoin actif comportant des éléments réels chez des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline a été mené afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'insuline icodec avec une application de titrage numérique par rapport aux insulines basales quotidiennes (ONWARDS 5).

L'efficacité d'Awikli® administré une fois par semaine chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 et utilisé en association avec une insuline prandiale a été évaluée dans le cadre d'un essai de traitement ciblé ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé par témoin actif chez des adultes (ONWARDS 6).

Les patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline et les patients sous schéma basal uniquement traités par Awikli® ont obtenu une maîtrise glycémique significativement plus élevée sur le plan statistique que celle obtenue avec l'insuline glargine U-100 ou l'insuline dégludec U-100. Les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 sous schéma basal-bolus ont obtenu une maîtrise glycémique similaire avec Awikli® à celle obtenue avec l'insuline glargine U-100 ou l'insuline dégludec U-100.

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Diabète de type 2 – Adultes

##### Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le diabète de type 2 - Adultes**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
(4 477) <b>ONWARDS 1</b>	Essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, en groupes parallèles, contrôlé par témoin actif, comprenant deux groupes de traitement en association avec des médicaments antidiabétiques non insuliniques chez des sujets n'ayant jamais pris d'insuline	Awiqli® (1.f.p.s.) : voie SC  Insuline glargine 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC  52 semaines; + Phase de prolongation de 26 semaines	984  Awiqli® : 492  Insuline glargine : 492	59,0 (27-84)	H : 558 F : 426
(4 479) <b>ONWARDS 3</b>	Essai de traitement ciblé multicentrique, multirégional, à répartition aléatoire, stratifié, à double insu, à double placebo, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, comprenant deux groupes de traitement en association avec des médicaments antidiabétiques non insuliniques chez des sujets n'ayant jamais pris d'insuline	Awiqli® (1 f.p.s.) : voie SC  Insuline dégludec 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC  26 semaines	588  Awiqli® : 294  Insuline dégludec : 294	58,1 (26-81)	H : 369 F : 219

<p>(4 478) <b>ONWARDS 2</b></p>	<p>Essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, mené chez des sujets atteints de diabète de type 2 traités par insuline basale et dont la glycémie était mal maîtrisée par l'insuline une fois ou deux fois par jour en association ou non avec des médicaments antidiabétiques non insuliniques</p>	<p>Awikli® (1.f.p.s.) : voie SC</p> <p>Insuline dégludec 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC</p> <p>26 semaines</p>	<p>526</p> <p>Awikli® : 263</p> <p>Insuline dégludec : 263</p>	<p>62 (26-86)</p>	<p>H : 302 F : 224</p>
<p>(4 480) <b>ONWARDS 4</b></p>	<p>Essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, en association avec l'insuline aspartate avec ou sans médicaments antidiabétiques non insuliniques chez des sujets atteints de diabète de type 2 traités selon un schéma basal-bolus.</p>	<p>Awikli® (1.f.p.s.) : voie SC</p> <p>Insuline glargine 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC</p> <p>26 semaines</p>	<p>582</p> <p>Awikli® : 291</p> <p>Insuline glargine : 291</p>	<p>60 (19-85)</p>	<p>H : 304 F : 278</p>

(4 481) <b>ONWARDS 5</b>	Essai international, multicentrique, à répartition aléatoire, ouvert, à groupes parallèles et contrôlée par témoin actif avec des éléments réels chez des sujets atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline.	Awiqli® (1.f.p.s.) : voie SC  Insuline glargine 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC  Insuline glargine 300 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC  Insuline dégludec 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC  52 semaines	1 085  Awiqli® : 542  Comparateur : 543	59  (27-94)	H : 622  F : 463
-----------------------------	--	--	---	-------------------	------------------------

### Résultats de l'étude

**NN1436-4477 (ONWARDS 1) :** *Awiqli® administré chaque semaine en association avec un traitement antidiabétique non insulinique chez des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline.*

L'efficacité d'Awiqli® a été évaluée dans le cadre d'un essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, ayant inclus 984 patients adultes n'ayant jamais reçu d'insuline et atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) ou AR du GLP-1. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Awiqli® une fois par semaine ou l'insuline glargine U-100 une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Les antidiabétiques non insuliniques pris avant l'essai ont été poursuivis comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement tout au long de l'essai, à l'exception des sulfonylurées et des glinides, qui ont été interrompus au moment de la répartition aléatoire.

L'objectif principal de l'essai était de démontrer l'effet sur la maîtrise de la glycémie de l'insuline icodec une fois par semaine, en association avec des antidiabétiques non insuliniques, chez des sujets atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline. Cela comprenait la comparaison de la différence de variation du taux d'A1c par rapport aux valeurs initiales entre l'insuline icodec et l'insuline glargine après 52 semaines de traitement à une limite de non-infériorité de 0,3 %.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 59,0 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,5 ans. 56,7 % étaient des hommes. 66,1 % étaient de race blanche, 27,8 % étaient d'origine asiatique, 2,7 % étaient de race noire/afro-américaine et 10,8 % étaient d'origine hispanique. 10,4 % des patients avaient un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 30,1 kg/m<sup>2</sup>.

Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Résultats à la semaine 52 d'un essai comparant Awiqli® à l'insuline glargine U-100 chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais été traités par un ADO ou un AR du GLP-1**

	Insuline icodéc + ADO/AR du GLP-1	Insuline glargine + ADO/AR du GLP-1
<b>N</b>	492	492
<b>A1C (%)</b>		
Valeurs initiales	8,50	8,44
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	6,93	7,12
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	-1,55	-1,35
Différence estimée entre les traitements <sup>a, b</sup> [IC à 95 %] Awiqli® – insuline glargine U-100	-0,19 [-0,36; -0,03] <sup>c</sup>	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'A1C</b>		
< 7 % à la fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>d</sup>	57,57	45,44
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 (moyenne des moindres carrés) <sup>d</sup>	52,56	42,58
<b>GAJ (mmol/l)</b>		
Valeurs initiales	10,28	10,31
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	6,95	6,96
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	-3,35	-3,33
<b>TIR (3,9-10,0 mmol/l) (%)</b>		
Semaines 48 à 52	71,94	66,90
Différence estimée entre les traitements <sup>e</sup> , [IC à 95 %] Awiqli® – insuline glargine U-100	4,27 [1,92; 6,62] <sup>f</sup>	
<b>Dose d'insuline basale hebdomadaire (unités)</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	214,23	222,39
<b>Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)</b>		
Niveau 2	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Niveau 3	< 0,01 (0,2)	0 (0,6)
Niveau 2 ou niveau 3	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)

<sup>a</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement et région; covariable : réponse initiale. La dose a été transformée en log avant l'analyse. Les patients n'avaient jamais reçu d'insuline au début de l'étude.

<sup>b</sup> Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple en fonction de la variation de la LAOT-WOB (dernière valeur disponible en cours de traitement sans administration de bolus d'insuline pendant plus de 2 semaines) pour les sujets qui ont connu un événement intercurrent, mais qui ont eu une mesure lors de la visite de repère.

Chez 2,6 % des sujets du groupe sous Awiqli® et 2,6 % des sujets du groupe recevant l'insuline glargine, le taux d'A1C était manquant à la semaine 52.

<sup>c</sup>  $p = 0,021$  (bilatéral) pour la supériorité, ajustée en fonction de la multiplicité.

<sup>d</sup> Estimation faite en utilisant la régression logistique; facteurs fixes : traitement et région; covariable : taux d'A1C initial.

<sup>e</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement et région. Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'imputations multiples basées sur les sujets du groupe recevant l'insuline glargine qui ont terminé leur traitement attribué de manière aléatoire.

<sup>f</sup>  $p < 0,001$  (bilatérale) pour la supériorité, ajustée en fonction de la multiplicité. 4,27 % correspondent à environ 61 minutes de plus passées dans la cible par jour.

PAE = patients-années d'exposition.

**NN1436-4479 (ONWARDS 3) : Awiqli® administré chaque semaine en association avec un traitement antidiabétique (ADO) non insulinique chez des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline**

L'efficacité d'Awiqli® a été évaluée dans le cadre d'un essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines, ayant inclus 588 patients adultes n'ayant jamais reçu d'insuline et atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) ou AR du GLP-1. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Awiqli® une fois par semaine ou l'insuline dégludec U-100 une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Les antidiabétiques non insuliniques pris avant l'essai ont été poursuivis comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement tout au long de l'essai, à l'exception des sulfonylurées et des glinides, qui ont été diminués d'environ 50 % au moment de la répartition aléatoire à la discrétion du chercheur.

L'objectif principal de l'essai était de démontrer l'effet sur la maîtrise de la glycémie de l'insuline icodec une fois par semaine, en association avec des antidiabétiques non insuliniques, chez des sujets atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline. Cela comprenait la comparaison de la différence de variation du taux d'A1c par rapport aux valeurs initiales entre l'insuline icodec et l'insuline dégludec après 26 semaines de traitement à une limite de non-infériorité de 0,3 %.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 58,1 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,3 ans. 62,8 % étaient des hommes. 60,2 % étaient de race blanche, 28,2 % étaient d'origine asiatique, 2,6 % étaient de race noire ou afro-américaine et 27,9 % étaient d'origine hispanique. 7,5 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 29,6 kg/m<sup>2</sup>.

Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Awiqli® à l'insuline dégludec U-100 chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais été traités par un ADO ou un AR du GLP-1**

	Awiqli® + ADO/AR du GLP-1	Insuline dégludec + ADO/AR du GLP-1
<b>N</b>	294	294
<b>A1C (%)</b>		

	<b>Awikli® + ADO/AR du GLP-1</b>	<b>Insuline dégludec + ADO/AR du GLP-1</b>
Valeurs initiales	8,55	8,48
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	6,95	7,16
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	-1,57	-1,36
Différence estimée entre les traitements <sup>a, b</sup> [IC à 95 %] Awikli® – insuline dégludec U-100	-0,21 [-0,34; -0,08] <sup>c</sup>	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'A1C</b>		
< 7 % à la fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>d</sup>	56,83	41,64
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 (moyenne des moindres carrés) <sup>d</sup>	52,13	39,86
<b>GAJ (mmol/l)</b>		
Valeurs initiales	10,37	9,78
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	7,06	7,08
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	-3,01	-2,99
<b>Dose d'insuline basale hebdomadaire (unités)</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	204,28	186,52
<b>Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)</b>		
Niveau 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)
Niveau 3	0 (0)	0,01 (0,7)
Niveau 2 ou niveau 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)

<sup>a</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, utilisation de SU ou glinide (oui/non) et région; covariable : réponse initiale. La dose a été transformée en log avant l'analyse.

<sup>b</sup> Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple en fonction de la variation de la LAOT-WOB (dernière valeur disponible en cours de traitement sans administration de bolus d'insuline pendant plus de 2 semaines) pour les sujets qui ont connu un événement intercurrent, mais qui ont eu une mesure lors de la visite de repère.

Chez 3,8 % des sujets du groupe sous Awikli® et 3,1 % des sujets du groupe sous dégludec, le taux d'A1C était manquant à la semaine 26.

<sup>c</sup>  $p = 0,0016$  (bilatéral) pour la supériorité, ajusté en fonction de la multiplicité.

<sup>d</sup> Estimation faite en utilisant une régression logistique; facteurs fixes : traitement, utilisation de SU ou glinides (oui/non) et région; covariable : taux d'A1C initial.

PAE = patients-années d'exposition.

**NN1436-4478 (ONWARDS 2) : Awiqli® administré une fois par semaine avec ou sans antidiabétiques non insuliniques chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 ayant déjà reçu un traitement par insuline basale**

L'efficacité d'Awiqli® a été évaluée dans le cadre d'un essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé par témoin actif, à groupes parallèles, de 26 semaines mené chez 526 patients adultes atteints de diabète de type 2 sous insuline basale une ou deux fois par jour avec ou sans ADO et/ou avec ou sans AR du GLP-1. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Awiqli® une fois par semaine ou l'insuline dégludec U-100 une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Les ADO/AR du GLP-1 non insuliniques pris avant l'essai ont été poursuivis comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement tout au long de l'essai, à l'exception des sulfonylurées et des glinides, qui ont été interrompus au moment de la répartition aléatoire.

L'objectif principal de l'essai était de démontrer l'effet sur la maîtrise de la glycémie de l'insuline icodec une fois par semaine, avec ou sans antidiabétiques non insuliniques, chez des sujets atteints de diabète de type 2 sous insuline basale. Cela comprenait la comparaison de la différence de variation du taux d'A1C par rapport aux valeurs initiales entre l'insuline icodec et l'insuline dégludec après 26 semaines de traitement à une limite de non-infériorité de 0,3 %.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 62 ans et la durée moyenne du diabète était de 16,7 ans. 57 % des sujets étaient des hommes. 57 % étaient de race blanche, 4 % étaient de race noire ou afro-américaine, 37 % étaient asiatiques et 6 % étaient hispaniques. 15,2 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 29,3 kg/m<sup>2</sup>.

Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 12.

**Tableau 12 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Awiqli® à l'insuline dégludec U-100 chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 ayant déjà été traités par de l'insuline basale**

	Awiqli® ± ADO/AR du GLP-1	Insuline dégludec ± ADO/AR du GLP-1
<b>N</b>	263	263
<b>A1C (%)</b>		
Valeurs initiales	8,17	8,10
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	7,20	7,42
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	-0,93	-0,71
Différence estimée entre les traitements <sup>a, b</sup> [IC à 95 %] Awiqli® – insuline dégludec U-100	-0,22 [-0,37; -0,08] <sup>c</sup>	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'A1C</b>		

< 7 % à la fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>d</sup>	40,32	26,49
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 (moyenne des moindres carrés) <sup>d</sup>	36,73	26,79
<b>GAJ (mmol/l)</b>		
Valeurs initiales	8,45	8,36
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	6,83	6,79
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	-1,58	-1,62
<b>TIR (3,9-10,0 mmol/l) (%)</b>		
Semaines 22 à 26	63,13	59,50
<b>Dose d'insuline basale hebdomadaire (unités)</b>		
Valeurs initiales	177,05	193,66
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	267,96	244,22
<b>Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)</b>		
Niveau 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Niveau 3	0 (0)	0,01 (0,4)
Niveau 2 ou niveau 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
<b>Résultats rapportés par les patients<sup>a</sup></b>		
Score DTSQ total – variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des MC) <sup>a,e</sup>	4,22	2,96

<sup>a</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, utilisation d'un dispositif de SCG personnel (oui/non) et région; covariable : réponse initiale. La dose a été transformée en log avant l'analyse.

<sup>b</sup> Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple en fonction de la variation de la LAOT-WOB (dernière valeur disponible en cours de traitement sans administration de bolus d'insuline pendant plus de 2 semaines) pour les sujets qui ont connu un événement intercurrent, mais qui ont eu une mesure lors de la visite de repère.

Chez 2,7 % des sujets du groupe sous Awiqli® et 3,8 % des sujets du groupe sous dégludec, le taux d'A1C était manquant à la semaine 26.

<sup>c</sup>  $p = 0,0028$  (bilatéral) pour la supériorité, ajusté en fonction de la multiplicité.

<sup>d</sup> Estimation faite en utilisant une régression logistique; facteurs fixes : traitement, utilisation d'un dispositif de SCG personnel (oui/non) et région; covariable : taux d'A1C initial.

PAE = patients-années d'exposition.

<sup>e</sup> Le score du domaine DTSQ de la satisfaction totale à l'égard du traitement est calculé en ajoutant six scores d'items. Le score peut varier de 0 à 36, 0 étant le score le plus bas et 36 étant le score le plus élevé de la satisfaction totale à l'égard du traitement.

**NN1436-4480 (ONWARDS 4) : Awiqli® administré une fois par semaine en association avec un analogue de l'insuline à action rapide pendant les repas chez des patients adultes atteints de diabète de type 2**

L'efficacité d'Awiqli® a été évaluée dans le cadre d'un essai de traitement ciblé multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines et mené chez 582 patients adultes atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate sous insuline basale une fois par jour en association avec une insuline prandiale à action rapide avec ou sans antidiabétiques oraux (ADO) ou AR du GLP-1. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Awiqli® une fois par semaine ou l'insuline glargine U-100 une fois par jour selon l'étiquette approuvée, tous deux en association avec de l'insuline asparte, avant chaque repas. Les ADO ou AR du GLP-1 non insuliniques pris avant l'essai ont été poursuivis comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement tout au long de l'essai, à l'exception des sulfonylurées et des glinides, qui ont été interrompus au moment de la répartition aléatoire.

L'objectif principal de l'essai était de démontrer l'effet sur la maîtrise de la glycémie de l'insuline icodec une fois par semaine, en association avec l'insuline asparte avec ou sans antidiabétiques non insuliniques, chez des sujets atteints de diabète de type 2 sous schéma posologique basal-bolus. Cela comprenait la comparaison de la différence de variation du taux d'A1C par rapport aux valeurs initiales entre l'insuline icodec et l'insuline glargine après 26 semaines de traitement à une limite de non-infériorité de 0,3 %.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 60 ans et la durée moyenne du diabète était de 17,1 ans. 52 % des sujets étaient des hommes. 64 % étaient de race blanche, 32 % étaient asiatiques, 4 % étaient de race noire ou afro-américaine et 18 % étaient hispaniques. 15,6 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 30,3 kg/m<sup>2</sup>.

À la semaine 26, la différence de réduction du taux d'A1C par rapport aux valeurs initiales entre Awiqli® et l'insuline glargine U-100 a atteint la marge de non-infériorité prédéterminée (0,3 %). Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 13.

**Tableau 13 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Awiqli® à l'insuline glargine U-100 chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 recevant de l'insuline asparte pendant les repas avec ou sans ADO ou AR du GLP-1**

	<b>Awiqli® + insuline asparte ± ADO/AR du GLP-1*</b>	<b>Insuline glargine + insuline asparte ± ADO/AR du GLP-1*</b>
<b>N</b>	291	291
<b>A1C (%)</b>		
Valeurs initiales	8,29	8,31
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	7,14	7,12
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	-1,16	-1,18

Différence estimée entre les traitements <sup>a, b</sup> [IC à 95 %] Awiqli® – insuline glargine U-100	0,02 [-0,11, 0,15]	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'A1C</b>		
< 7 % à la fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>c</sup>	40,69	45,48
< 7 % sans épisode d'hypoglycémie de niveau 2 ou 3 (moyenne des moindres carrés) <sup>c</sup>	26,48	25,24
<b>GAJ (mmol/l)</b>		
Valeurs initiales	9,24	9,60
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	7,67	7,81
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	-1,75	-1,61
<b>TIR (3,9-10,0 mmol/l) (%)</b>		
Semaines 22 à 26	66,88	66,44
<b>Dose d'insuline basale hebdomadaire (unités)</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	305,06	279,42
<b>Dose hebdomadaire d'insuline en bolus</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	197,45	255,26
<b>Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)</b>		
Niveau 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Niveau 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Niveau 2 ou niveau 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)

<sup>a</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, utilisation d'un dispositif de SCG personnel (oui/non) et région; covariable : réponse initiale. La dose a été transformée en log avant l'analyse.

<sup>b</sup> Les valeurs manquantes ont été imputées par la valeur de référence en ajoutant un terme aléatoire, en utilisant plusieurs imputations.

Chez 5,5 % des sujets du groupe sous Awiqli® et 9,3 % des sujets du groupe recevant l'insuline glargine, le taux d'A1C était manquant à la semaine 26.

<sup>c</sup> Estimation faite en utilisant une régression logistique; facteurs fixes : traitement, utilisation d'un dispositif de SCG personnel (oui/non) et région; covariable : taux d'A1C initial.

PAE = patients-années d'exposition.

## Utilisation combinée d'Awikli® et du logiciel de titrage numérique chez des patients atteints de diabète de type 2

**NN1436-4480 (ONWARDS 5) :** Awikli® administré chaque semaine en association avec un traitement antidiabétique non insulinique chez des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline.

L'efficacité d'Awikli® a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique, international, à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé par témoin actif, en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines qui a inclus 1 085 patients adultes n'ayant jamais reçu d'insuline et atteints de diabète de type 2 qui n'étaient pas maîtrisés de façon adéquate avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) ou AR du GLP-1. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Awikli® une fois par semaine ou des analogues de l'insuline basale une fois par jour, comme l'insuline dégludec U-100, l'insuline glargine U-100 ou l'insuline glargine U-300 selon la pratique clinique locale. On a demandé aux patients du groupe sous Awikli® d'utiliser le logiciel de titrage fourni par Novo Nordisk pour obtenir des conseils sur la dose hebdomadaire. Les sujets prenant des glinides ou des sulfonylurées (en monothérapie ou en association avec d'autres ADO) ont été invités à réduire la dose d'environ 50 % à la discrétion du chercheur lors de la répartition aléatoire en accord avec le chercheur et selon la pratique clinique locale et l'indication. Il n'y avait aucune exigence que le médicament de fond soit stable ou maintenu à la dose prise avant l'essai et des ajustements posologiques étaient autorisés pendant toute la période de traitement en accord avec le chercheur et selon la pratique clinique locale et l'indication.

L'objectif principal de l'essai était de démontrer l'efficacité sur la maîtrise de la glycémie de l'insuline icodec une fois par semaine utilisée avec le logiciel de titrage numérique, en association avec des antidiabétiques non insuliniques, chez des sujets atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline, dans le contexte de la pratique clinique. Cela comprenait la comparaison de la différence de variation du taux d'A1C par rapport aux valeurs initiales entre l'insuline icodec utilisée avec le logiciel de titrage numérique et des analogues de l'insuline basale une fois par jour après 52 semaines de traitement à une limite de non-infériorité de 0,3 %.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 59 ans et la durée moyenne du diabète était de 12 ans; 57 % des sujets étaient des hommes; 90 % étaient de race blanche, 4,8 % étaient de race noire ou afro-américaine. 8,8 % étaient hispaniques. 11,1 % des patients avaient un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 32,75 kg/m<sup>2</sup>.

Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 14.

**Tableau 14 : Résultats à la semaine 52 d'un essai comparant Awikli® utilisé en association avec le logiciel de titrage numérique à l'insuline basale une fois par jour chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline**

	Awikli® avec application de guide posologique	Dose quotidienne d'insuline basale*
<b>N</b>	542	543
<b>A1C (%)</b>		
Valeurs initiales	8,96	8.88

Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	7.24	7,61
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	-1.68	-1,31
Différence estimée entre les traitements <sup>a, b</sup> [IC à 95 %] Awiqli® – insuline glargine U-100	-0,38 [-0,66; -0,09]	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'A1C</b>		
< 7 % à la fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>c</sup>	46.76	34.65
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 (moyenne des moindres carrés) <sup>c</sup>	40,53	31.61
<b>Dose d'insuline basale hebdomadaire (unités)</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés)	226.51	185.23
<b>Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)</b>		
Niveau 2	0,19 (11,8)	0,14 (7,8)
Niveau 3	0 (0)	0,01 (0,7)
Niveau 2 ou niveau 3	0,19 (11,8)	0,14 (8,4)
<b>Résultats rapportés par les patients</b>		
Score DTSQ total – variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des MC) <sup>a, d</sup>	4,68	3,90
Score TRIM-D estimé (moyenne des MC) <sup>a, e</sup>	90,42	87,37

<sup>a</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement et région; covariable : réponse initiale. La dose a été transformée en log avant l'analyse. Il n'y avait aucune valeur de référence pour TRIM-D.

<sup>b</sup> Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple en fonction de la variation de la valeur LAOT (dernière valeur prévue en cours de traitement) pour les sujets qui ont interrompu le traitement attribué aléatoirement, mais qui ont une mesure à la semaine 52.

<sup>c</sup> Estimation faite en utilisant la régression logistique; facteurs fixes : traitement et région; covariable : taux d'A1C initial.

PAE = patients-années d'exposition.

<sup>d</sup> Le score du domaine DTSQ de la satisfaction totale à l'égard du traitement est calculé en ajoutant six scores d'items. Le score total peut varier de 0 à 36, 0 étant le score le plus bas et 36 étant le score le plus élevé de la satisfaction totale à l'égard du traitement.

<sup>e</sup> Le score du domaine de l'observance TRIM-D, qui peut varier de 0 à 100 avec un score plus élevé indiquant une meilleure observance, a été mesuré à la semaine 52.

\* Les insulines basales quotidiennes comprennent l'insuline dégludec et l'insuline glargine (100 unités/mL et 300 unités/mL).

## Diabète de type 1 – Adultes

### Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 15 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le diabète de type 1 - Adultes**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ONWARDS 6 (4625)	Essai de traitement ciblé international, multicentrique, ouvert, contrôlé par témoin actif, à répartition aléatoire, à deux groupes et avec groupes parallèles	Awiqli® (1.f.p.s.) : voie SC  Insuline dégludec 100 unités/mL (1 f.p.j.) : voie SC  26 semaines; + Phase de prolongation de 26 semaines	582  Awiqli® : 290  Insuline dégludec : 292	44  (18 à 82)	H : 337  F : 245

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

### Résultats de l'étude

**NN1436-4625 (ONWARDS 6) :** *Awiqli® administré en association avec un analogue de l'insuline à action rapide pendant les repas chez des patients adultes atteints de diabète de type 1*

L'efficacité d'Awiqli® a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire de 26 semaines, mené chez 582 patients atteints de diabète de type 1. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Awiqli® une fois par semaine ou l'insuline dégludec U-100 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. Pendant toute la durée de l'essai, un système de surveillance continue de la glycémie (SCG), Dexcom G6, a été utilisé par tous les patients des deux groupes de traitement.

L'objectif principal de l'essai était de confirmer l'effet sur la maîtrise de la glycémie de l'insuline icodec une fois par semaine, en association avec l'insuline aspartate, chez des sujets atteints de diabète de type 1. Cela comprenait la comparaison de la différence de variation du taux d'A1C par rapport aux valeurs initiales entre l'insuline icodec une fois par semaine et l'insuline dégludec une fois par jour, les

deux en association avec l'insuline asparte, après 26 semaines de traitement à une limite de non-infériorité de 0,3 %.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 44 ans et la durée moyenne du diabète était de 19,5 ans. 58 % des sujets étaient des hommes. 77 % étaient de race blanche, 21 % étaient asiatiques, 2 % étaient de race noire ou afro-américaine et 3 % étaient hispaniques. 2,4 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 26,5 kg/m<sup>2</sup>.

Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le Tableau 16.

**Tableau 16 : Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Awiqli® à l'insuline dégludec U-100 chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 recevant de l'insuline asparte pendant les repas**

	Awiqli® + insuline asparte	Insuline dégludec + insuline asparte
<b>N</b>	290	292
<b>A1C (%)</b>		
Valeurs initiales	7,59	7,63
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	7,15	7,10
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a, b</sup>	-0.47	-0.51
Différence estimée entre les traitements <sup>a, b</sup> [IC à 95 %] Awiqli® – insuline dégludec U-100	0,05 [-0,13; 0,23]	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'A1C</b>		
< 7 % à la fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>c</sup>	40,20	45,72
< 7 % sans épisode d'hypoglycémie de niveau 2 ou 3 (moyenne des moindres carrés) <sup>c</sup>	9,55	16,74
<b>GAJ (mmol/l)</b>		
Valeurs initiales	9,94	9,56
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	8,91	7,88
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	-0.84	-1.87
<b>TIR (3,9-10,0 mmol/l) (%)<sup>d</sup></b>		
Semaines 22 à 26	59.10	60.85

	Awikli® + insuline asparte	Insuline dégludec + insuline asparte
<b>Dose d'insuline basale hebdomadaire (unités)</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	169,96	151,24
<b>Dose hebdomadaire d'insuline en bolus</b>		
Fin de l'essai (moyenne des moindres carrés) <sup>a</sup>	131,86	161,42
<b>Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)</b>		
Niveau 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Niveau 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Niveau 2 ou niveau 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
<b>Résultats rapportés par les patients<sup>a</sup></b>		
Score DTSQ total – variation par rapport aux valeurs	1,97	3,06

<sup>a</sup> Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, taux d'A1C au moment de la sélection < 8 % (oui/non), traitement par insuline basale avant l'essai et région; covariable : réponse initiale. La dose a été transformée en log avant l'analyse.

<sup>b</sup> Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple en fonction de la variation de la valeur LAOT (dernière valeur disponible en cours de traitement) pour les sujets qui ont connu un événement intercurrent, mais qui ont eu une mesure lors de la visite de repère.  
Chez 5,5 % des sujets du groupe sous Awikli® et 3,1 % des sujets du groupe sous dégludec, le taux d'A1C était manquant à la semaine 26.

<sup>c</sup> Estimation faite à l'aide d'une régression logistique; facteurs fixes : traitement, taux d'A1C à la sélection < 8 % (oui/non), traitement par insuline basale avant l'essai et région; covariable : taux d'A1C initial.

<sup>d</sup> Les données de SCG sans insu ont été recueillies dans le cadre d'une étude menée auprès de patients atteints de diabète de type 1.

PAE = patients-années d'exposition.

<sup>e</sup> Le score du domaine DTSQ de la satisfaction totale à l'égard du traitement est calculé en ajoutant six scores d'items. Le score peut varier de 0 à 36, 0 étant le score le plus bas et 36 étant le score le plus élevé de la satisfaction totale à l'égard du traitement.

## Évaluation cardiovasculaire

Le comité d'adjudication des événements (CEA) a confirmé que des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) ont été signalés chez 1,0 % des patients traités par insuline icodéc, avec 1,41 événement par année-patient d'observation (APO), et chez 1,2 % des patients traités par insuline basale quotidienne, avec 1,62 événement par APO, dans les essais de phase 3a groupés.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Dans une étude de 26 semaines avec une période de récupération de 12 semaines, des rats Sprague-Dawley ont reçu une dose sous-cutanée d'insuline icodec de 3,3, 6,7, 10 et 13 (mâles seulement) U/kg/jour, soit 0,7 à 2,5 fois l'exposition humaine à l'insuline icodec administrée à 230 U/semaine, sur la base de l'ASC. Les changements observés comprenaient une diminution de la glycémie (toutes doses confondues), des changements histopathologiques dans les îlots pancréatiques (atrophie), la graisse brune (augmentation de la taille des vacuoles et des cellules), le foie (réduction du glycogène), ainsi qu'une dégénérescence axonale (nerfs sciatique et tibial) et une myodégénérescence dans le muscle squelettique. Tous les effets ont été considérés comme étant liés à l'action pharmacologique prévue de l'insuline icodec. Une DSENO n'a pas pu être identifiée en raison de la dégénérescence axonale observée chez les rats ayant reçu la dose la plus faible.

Dans le cadre d'une étude de 52 semaines utilisant l'insuline humaine (protamine neutre Hagedorn; NPH) comme référence, des rats Sprague-Dawley ont reçu par voie sous-cutanée de l'insuline icodec à raison de 3,3, 5 (femelles seulement), 6,7 et 10 (mâles seulement) U/kg/jour, ce qui a entraîné une exposition de 0,8 à 2,0 fois l'exposition humaine à l'insuline icodec administrée à raison de 230 U/semaine, sur la base de l'ASC. Un autre groupe de rats a reçu de l'insuline NPH à une dose de 6,7 U/kg/jour. Les changements observés coïncidaient avec les résultats de l'étude de 26 semaines. Il est à noter que 1 mâle ayant reçu une faible dose avait un usage limité ou inexistant de ses pattes arrière, sans résultats microscopiques dans les nerfs ou les muscles. Une femelle du groupe posologique de 6,7 U/kg/jour n'a pas pu utiliser ses pattes arrière et a été euthanasiée. La nécropsie a révélé une dégénérescence axonale modérée dans le nerf sciatique. Un mâle ayant reçu une dose de 6,7 U/kg/jour a été retrouvé mort et l'autopsie a montré une légère dégénérescence axonale. Une légère dégénérescence axonale a été observée chez une femelle recevant de l'insuline humaine, sans signes cliniques. Une dégénérescence ou une atrophie tubulaire des testicules a été observée à 10 U/kg/jour et une fibrose myocardique a été observée à  $\geq 3,3$  U/kg/jour. Des changements testiculaires et myocardiques similaires ont été observés chez des rats ayant reçu de l'insuline humaine. Tous les effets ont été considérés comme étant liés à l'action pharmacologique prévue de l'insuline icodec. Une DSENO n'a pas pu être identifiée en raison de la dégénérescence axonale observée chez les rats ayant reçu la dose la plus faible.

Dans une étude de 26 semaines avec une période de rétablissement de 12 semaines, des chiens Beagle ont reçu une dose sous-cutanée d'insuline icodec à raison de 1, 1,5 et 2 U/kg deux fois par semaine. Diminution de la glycémie (principalement dans le groupe recevant des doses moyennes et élevées) entraînant des signes cliniques d'hypoglycémie chez quelques animaux dans les groupes recevant des doses élevées. La DSENO était de 2 U/kg deux fois par semaine, ce qui entraîne une exposition sous l'exposition humaine (ASC) comparativement à une dose sous-cutanée humaine de 230 U/semaine. La DSENO était inférieure à 1 U/kg deux fois par semaine.

**Cancérogénicité :** aucune étude de carcinogénicité standard de 2 ans n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel carcinogène de l'insuline icodec. Dans une étude de 52 semaines comprenant de l'insuline humaine (insuline NPH) comme référence, des rats Sprague-Dawley ont reçu une dose sous-cutanée d'insuline icodec à raison de 3,3, 5 (femelles seulement) 6,7 et 10 (mâles seulement) U/kg/jour. La dose d'insuline humaine était fixée à 6,7 unités/kg/jour. Aucune augmentation liée au traitement des tumeurs bénignes ou malignes n'a été notée dans les glandes mammaires femelles des rates ayant reçu de l'insuline icodec. De plus, aucun changement lié au traitement n'a été noté quant à l'occurrence de

lésions hyperplasiques ou néoplasiques dans d'autres tissus chez les animaux sous insuline icodec, par rapport aux animaux ayant reçu l'excipient ou l'insuline humaine.

**Génotoxicité** : l'évaluation de la génotoxicité de l'insuline icodec n'a pas été réalisée.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : dans une étude combinée sur la fertilité et le développement embryofœtal, des rats Sprague-Dawley ont reçu de l'insuline icodec par injection SC à des doses de 6,7, 10 et 17 U/kg/jour chez les mâles **ou** de 1,7, 5 et 10 U/kg/jour chez les femelles. Les rats ont reçu des doses avant l'accouplement et les rates pendant la gestation. Aucun effet n'a été observé sur la performance d'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire et fœtal. La DSENO était de 17 U/kg/jour pour la fertilité masculine (4,3 fois l'exposition humaine à l'insuline icodec administrée à 230 U/semaine selon l'ASC). La DSENO était de 10 U/kg/jour pour la fertilité chez la femelle et le développement embryofœtal (1,5 fois l'exposition humaine à l'insuline icodec à 230 U/semaine, selon l'ASC).

Dans une étude sur le développement embryofœtal, des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides ont reçu de l'insuline icodec pendant la gestation à des doses de 1, 2 et 3 U/kg/jour par injection SC. Un avortement a été observé chez les femelles recevant la dose la plus élevée. Ce résultat a été attribué au stress métabolique maternel. La DSENO de la toxicité maternelle était de 1 U/kg/jour (sous l'exposition humaine à l'insuline icodec administrée à 230 U/semaine, selon l'ASC). La DSENO pour le développement embryofœtal était de 2 U/kg/jour (1,2 fois l'exposition humaine de l'insuline icodec administrée à 230 U/semaine, selon l'ASC).

Dans une étude de développement prénatal et postnatal, des rates Sprague-Dawley ont été traitées avec de l'insuline icodec du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation à raison de 3,3, 5,8 et 8,3 U/kg/jour. À la dose la plus élevée, certaines femelles F0 ont présenté une perte de poids corporel importante. Des signes cliniques d'hypoglycémie et une mortalité accrue ont été signalés chez les rats F1. La mortalité dans la génération F1 pourrait être due à un effet maternel de l'insuline icodec (p. ex., diminution de la production de lait maternel) et à des effets ultérieurs sur leur capacité à allaiter les rats. Cependant, on a décelé l'insuline icodec dans le plasma des rats au jour 11 de lactation. Le potentiel d'effets métaboliques directs de l'insuline icodec sur l'hypoglycémie néonatale ne peut être exclu. La DSENO développementale était de 5,8 U/kg/jour (sous l'exposition humaine à l'insuline icodec administrée à 230 U/semaine, selon l'ASC).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### AWIQLI®

#### insuline icodec injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Awikli®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Awikli®**.

#### 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 d'Awikli®.
- 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 le taux de sucre dans votre sang (glycémie).
- Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- Awikli® n'est pas destiné à une administration intraveineuse ou intramusculaire.
- Ne prenez pas Awikli® avec des pompes à perfusion d'insuline.
- Ne prenez pas Awikli® s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.
- Ne mélangez pas Awikli® avec une autre insuline
- N'utilisez pas Awikli® plus d'une fois par semaine.
- N'utilisez pas Awikli® avec d'autres insulines (basales) à action prolongée (p. ex., insuline détemir, insuline glargine ou insuline dégludec).

#### Pour quoi Awikli® est-il utilisé?

Awikli® est un type d'insuline appelée insuline basale à action prolongée.

Awikli® est utilisé pour maîtriser l'hyperglycémie chez les adultes atteints de diabète sucré. Il s'injecte **une fois par semaine**.

Dans le diabète de type 2 :

- Awikli® peut être utilisé en association avec des comprimés ou des injections pour le diabète, y compris les insulines à action rapide ou à courte durée d'action.

Dans le diabète de type 1 :

- Awikli® doit toujours être utilisé avec des insulines à courte durée d'action ou à action rapide.

#### Comment Awikli® agit-il?

Awikli® est semblable à l'insuline produite par votre organisme et aide votre corps à réduire votre glycémie et à la maintenir pendant 7 jours.

L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une grosse glande située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à votre corps pour utiliser correctement les aliments, en particulier le sucre. Le diabète apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour répondre aux besoins de votre organisme ou lorsque ce dernier ne peut pas utiliser correctement l'insuline que vous produisez normalement. Lorsque votre organisme ne produit pas suffisamment d'insuline, vous devez en obtenir d'une source externe, et c'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline.

Awikli® est semblable à l'insuline produite par votre organisme. Les injections d'insuline, comme Awikli®, jouent un rôle clé dans la maîtrise de votre diabète. En plus d'une insulinothérapie appropriée, il est important de maintenir un mode de vie sain, ce qui comprend une alimentation équilibrée, faire de l'exercice régulièrement ou pratiquer d'autres activités physiques, surveiller attentivement votre glycémie et suivre les recommandations de votre professionnel de la santé. Ces actions simples vont compléter votre insulinothérapie et vous aideront à mieux maîtriser votre diabète.

### **Quels sont les ingrédients de [Awikli®]?**

Ingrédients médicinaux : insuline icodec

Ingrédients non médicinaux : glycérol, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), métacrésol, phénol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour injection, acétate de zinc

### **Awikli® est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Awikli® se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore dans un stylo prérempli (700 unités par 1 mL). Il est disponible dans les formats suivants :

- Awikli® FlexTouch® : stylo prérempli de 1 mL (700 unités), format d'emballage de 1 (emballage d'échantillon seulement)
- Awikli® FlexTouch® : stylo prérempli de 1,5 mL (1 050 unités), format d'emballage de 1
- Awikli® FlexTouch® : stylo prérempli de 3 mL (2 100 unités), format d'emballage de 1

Il est possible que certains formats ne soient pas commercialisés.

Le stylo FlexTouch® est un stylo d'insuline prérempli jetable doté d'un bouton-doseur facile à utiliser.

### **Ne prenez pas Awikli® si :**

- vous pensez que votre glycémie est trop basse (ce qu'on appelle « hypoglycémie »);
- vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline icodec ou à tout autre ingrédient que contient ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Awikli®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous buvez de l'alcool (y compris du vin et de la bière), la quantité d'insuline dont vous avez besoin pourrait changer. Votre glycémie pourrait augmenter ou diminuer. Cela signifie que vous devez vérifier votre glycémie plus souvent que d'habitude;

- vous avez une infection, de la fièvre ou avez fait l'objet d'une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir temporairement besoin de plus d'insuline que d'habitude. Si vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline et discuter 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 une grossesse, ou vous allaitez. Awiqli® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Veuillez informer votre médecin, votre pharmacien ou votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou allaitez;
- vous conduisez, utilisez des outils ou faites fonctionner des machines. Un taux de sucre trop faible ou trop élevé dans le sang peut avoir une incidence sur votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous avez un taux de sucre trop faible ou trop élevé dans le sang, votre capacité à vous concentrer ou à réagir pourrait être altérée. Cela pourrait être dangereux pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère si vous pouvez conduire si :
  - vous présentez souvent une glycémie trop faible;
  - vous avez de la difficulté à reconnaître une glycémie trop faible.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

- Si votre glycémie est trop basse (hypoglycémie), suivez les directives de la section « *Effets généraux du traitement antidiabétique/Taux de sucre trop faible (hypoglycémie)* » ci-dessous.
- Si votre glycémie est trop élevée (hyperglycémie), suivez les directives de la section « *Effets généraux du traitement antidiabétique/Taux de sucre trop élevé (hyperglycémie)* » ci-dessous.
- Remplacement d'un autre médicament à base d'insuline : votre médecin pourrait devoir ajuster la dose d'insuline si vous changez de type ou de marque d'insuline. Si votre première dose est plus élevée que celles que vous receviez auparavant, n'utilisez pas cette dose pour la deuxième injection et les injections suivantes; demandez à votre médecin la quantité à prendre pour la deuxième dose de Awiqli®. Veuillez consulter la section « Dose habituelle » ci-dessous.
- La pioglitazone utilisée avec l'insuline nécessite une attention particulière : voir, ci-dessous, la section « *Pioglitazone* ».
- Trouble oculaire – une amélioration rapide de la maîtrise glycémique peut causer une aggravation temporaire des troubles oculaires liés au diabète. Si vous avez des troubles oculaires, parlez-en à votre médecin.
- Assurez-vous d'utiliser le bon type et la bonne dose d'insuline. Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo d'insuline avant chaque injection pour éviter de mélanger les produits avec d'autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, vous aurez besoin de l'aide d'une personne formée pour vous administrer les injections.

#### Problèmes cutanés au point d'injection

On doit changer régulièrement de point d'injection afin d'aider à prévenir les changements du tissu adipeux sous-cutané. Ces changements comprennent l'épaississement ou l'amincissement de la peau et la formation de bosses sous la peau.

Ce médicament pourrait ne pas fonctionner correctement si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, ou est amincie ou épaissie (voir la section « *Comment prendre Awiqli®* »).

- Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez des changements cutanés à l'endroit où l'injection est administrée et si vous effectuez actuellement des injections dans ces zones touchées avant de commencer à faire des injections dans une autre zone.

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pourrait vous dire de surveiller plus étroitement votre glycémie et d'ajuster votre dose d'Awiqli® ou des autres médicaments antidiabétiques si nécessaire.

#### Anticorps anti-insuline

Le traitement par Awiqli® peut amener l'organisme à produire des anticorps contre l'insuline (molécules pouvant affecter le traitement par l'insuline). Cela pourrait nécessiter que vous changiez votre dose d'insuline.

#### Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents âgés de 0 à 18 ans. On n'a pas d'expérience avec l'utilisation d'Awiqli® dans ce groupe d'âge.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

Certains médicaments ont un effet sur votre glycémie, ce qui pourrait vouloir dire qu'il faut modifier votre dose d'insuline.

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Awiqli® :**

Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie.

**Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible** si vous prenez :

- d'autres médicaments contre le diabète (par voie orale ou injections);
- des sulfamides (utilisés pour traiter les infections);
- des stéroïdes anabolisants (comme la testostérone);
- des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension par exemple). Ils peuvent rendre plus difficile la reconnaissance des signes avant-coureurs d'une hypoglycémie (voir la section « *Effets généraux du traitement antidiabétique/Taux de sucre trop faible (hypoglycémie)* » ci-dessous);
- de l'acide acétylsalicylique et autres salicylates (médicaments utilisés pour soulager la douleur et la fièvre légère);
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (utilisés pour le traitement de la dépression);
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (médicaments utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques et/ou l'hypertension).

**Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus élevée** si vous prenez :

- du danazol (médicament agissant sur l'ovulation);
- des contraceptifs oraux (la pilule);
- des hormones thyroïdiennes (pour les problèmes thyroïdiens);
- de l'hormone de croissance (pour le déficit en hormone de croissance);
- des glucocorticoïdes (notamment la cortisone, utilisée pour réduire l'inflammation);
- des substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme);
- des diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive).

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

- Octréotide et lanréotide (utilisés pour traiter un trouble hormonal rare caractérisé par un excès d'hormone de croissance, l'acromégalie).

**Pioglitazone**, un médicament contre le diabète administré par voie orale pour le diabète de type 2.

Certains patients atteints de diabète de type 2 depuis longtemps et d'une maladie cardiaque ou ayant subi un accident vasculaire cérébral antérieurement, qui ont été traités par la pioglitazone et l'insuline, ont présenté une insuffisance cardiaque.

- Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque, tels que l'essoufflement, la fatigue, la rétention d'eau, la prise de poids et l'enflure des chevilles.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Awiqli®.

**Comment prendre Awiqli® :**

Awiqli® est pris **une fois par semaine**.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre professionnel de la santé. Suivez attentivement ses conseils. Votre professionnel de la santé 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 professionnel de la santé vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Si vous êtes aveugle ou avez une mauvaise vue et ne pouvez pas lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans aide. Demandez l'aide d'une personne ayant une bonne vue qui est formée pour utiliser le stylo prérempli.

Le stylo prérempli peut fournir une dose de 10 à 700 unités en une seule injection par incréments de 10 unités.

Le compteur de doses du stylo prérempli indique le nombre d'unités d'insuline que vous devez injecter. Pour cette raison, n'effectuez aucun nouveau calcul de la dose.

#### Quand utiliser Awiqli®

Awiqli® est une insuline basale à action prolongée à prendre **une fois par semaine**.

- Vous devez injecter Awiqli® le même jour chaque semaine, avec ou sans nourriture.
- Vous pouvez vous administrer vous-même les injections à tout moment de la journée.

Lorsque vous passez d'une insuline basale une ou deux fois par jour à l'insuline une fois par semaine, injectez la première dose hebdomadaire d'Awiqli® le jour suivant votre dernière dose d'insuline basale une ou deux fois par jour.

#### Avant l'injection d'Awiqli®

Avant d'utiliser Awiqli® pour la première fois, lisez et comprenez le mode d'emploi fourni avec cet emballage. Vérifiez le nom sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il correspond à Awiqli® 700 unités/mL. Vérifiez toujours que le stylo prérempli n'est pas endommagé. Ne l'utilisez pas si vous constatez des dommages. Rapportez-le à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1 800 465-4334 pour obtenir de l'aide.

#### Comment injecter le médicament

- Injectez Awiqli® sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.
- Les meilleurs endroits pour l'injection sont les cuisses, le haut des bras ou le ventre (abdomen).
- Changez à chaque fois l'endroit où vous injectez ce médicament. Vous réduirez ainsi le risque de formation de bosses et de dépressions sur la peau.
- Utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection. Cela réduit le risque de contamination, d'infection et d'obstruction de l'aiguille, ce qui pourrait entraîner une dose inexacte. Jetez les aiguilles de façon sécuritaire après chaque utilisation.
- N'utilisez pas de seringue pour retirer la solution du stylo afin d'éviter les erreurs de dosage et les surdoses potentielles.

Des instructions détaillées sur l'utilisation sont fournies au verso du présent feuillet.

#### Vous ne devez pas utiliser Awiqli®

avec les pompes à perfusion d'insuline;  
si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (consultez la section « *Entreposage* »);  
si des particules sont visibles. La solution doit être limpide et incolore.

#### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera avec vous :  
quelle quantité d'Awiqli® vous devrez prendre chaque semaine et quand;  
quand vous devrez vérifier votre glycémie;  
quand vous aurez besoin d'une dose plus élevée ou plus faible, car votre médecin pourrait modifier votre dose en fonction de votre glycémie;  
si votre traitement doit être ajusté lorsque vous prenez d'autres médicaments.

Si vous souhaitez changer votre alimentation, consultez d'abord votre professionnel de la santé, car un changement de votre régime alimentaire peut entraîner le besoin de modifier la dose d'insuline.

#### Dose lors de la transition depuis une insuline basale une ou deux fois par jour

Votre dose une fois par semaine d'Awikli® dépend de votre dose actuelle d'insuline basale. Votre médecin vous prescrira la dose correspondant à votre besoin hebdomadaire en insuline basale. Pour la première injection seulement, vous pourriez devoir prendre une dose accrue d'Awikli®. Cette dose **est uniquement destinée à la première injection**; n'utilisez pas cette dose pour la deuxième injection et pour les injections suivantes. Veuillez discuter avec votre médecin de la dose que vous devez prendre pour votre première injection.

Votre dose doit dépendre de vos mesures de glycémie. Vous et votre médecin déciderez ensemble de la quantité d'Awikli® que vous recevrez chaque semaine.

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée au moment du changement d'insuline et au cours des semaines qui suivent.

#### Utilisation chez les personnes âgées (65 ans et plus)

Awikli® peut être utilisé chez les personnes âgées. Cependant, les patients âgés qui prennent de l'insuline pourraient devoir vérifier leur glycémie plus souvent.

#### Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, vous pourriez devoir vérifier votre glycémie plus souvent.

#### **Surdosage :**

Si vous prenez trop d'insuline, 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Awikli®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose, injectez-la au plus tôt.
- Continuez à prendre votre injection une fois par semaine par la suite. Vous pouvez continuer à prendre votre dose le jour de votre injection habituelle tant qu'un délai de 4 jours s'écoule entre deux doses. Si ce n'est pas le cas, continuez à prendre le médicament une fois par semaine à compter du jour d'injection suivant.

#### Si vous cessez d'utiliser Awikli®

N'arrêtez pas d'utiliser Awikli® sans en parler à votre médecin. Si vous cessez d'utiliser ce médicament, cela pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé (hyperglycémie) et une acidocétose (une affection caractérisée par une trop grande quantité d'acide dans le sang). Lisez les conseils dans la section « Effets généraux du traitement antidiabétique/Hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang) ».

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Awiqli®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Awiqli®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

**Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang)** – très courant : peut toucher plus d'1 personne sur 10

- Ce phénomène peut être très grave.
- Si votre glycémie descend trop, vous pourriez vous évanouir.
- Une hypoglycémie grave peut causer des lésions cérébrales et peut mettre la vie en danger.

Si vous présentez des signes d'hypoglycémie, essayez d'augmenter immédiatement votre glycémie. Voir les conseils de la section « Taux de sucre trop faible » ci-dessous.

**Réactions d'hypersensibilité** – peu fréquent : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

Un patient peut être allergique à un produit à base d'insuline, y compris Awiqli®. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre la vie en danger. Si vous présentez des signes ou des symptômes de réactions allergiques graves, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Les signes d'une réaction allergique grave sont les suivants :

- sensation de malaise (sensation de tête légère);
- difficulté à respirer;
- rythme cardiaque rapide ou étourdissements;
- réactions locales telles qu'une éruption cutanée, une enflure ou des démangeaisons qui se propagent à d'autres parties du corps;
- transpiration et perte de connaissance.

**Les autres effets secondaires comprennent les suivants :**

**Courants** : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10.

- problèmes cutanés au point d'injection, tels qu'ecchymoses, saignements, douleur ou inconfort, rougeur, enflure et démangeaisons;
- œdème périphérique (enflure, particulièrement des chevilles et des pieds, causée par la rétention d'eau).

## Effets généraux du traitement antidiabétique

### Taux de sucre dans le sang trop faible (hypoglycémie)

Ce symptôme peut se produire si :

- vous consommez de l'alcool;
- vous utilisez trop d'insuline;
- vous faites plus d'exercice que d'habitude;
- vous ne mangez pas assez ou sautez un repas.

Les signes précurseurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement :

- mal de tête;
- rythme cardiaque rapide;
- nausées et/ou faim excessive;
- sueurs froides ou peau pâle et froide;
- altération de courte durée de votre vue;

- tremblements, ou sensation de nervosité ou d'inquiétude;
- sensation inhabituelle de fatigue, faiblesse et somnolence;
- trouble de l'élocution, sensation de confusion, difficulté à se concentrer.

#### **Que faire si vous présentez une 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.
- Mesurez votre glycémie si possible et reposez-vous. Vous devrez peut-être mesurer votre glycémie plus d'une fois. En effet, avec les insulines basales comme Awiqli®, l'augmentation de la glycémie peut être retardée.
- Attendez ensuite que les signes d'hypoglycémie disparaissent ou que votre glycémie se stabilise. Prenez ensuite votre insuline comme d'habitude.
- Si vous êtes atteint de diabète de type 1 et que vous présentez plusieurs épisodes d'hypoglycémie, vous devriez consulter votre médecin.

#### **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;
- demander immédiatement une assistance médicale;
- **ne pas** vous donner de nourriture ni une boisson, car vous pourriez vous étouffer.

Vous pourriez reprendre connaissance plus rapidement avec une administration 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 sucrée dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne réagissez pas au glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales au fil du temps. Celles-ci peuvent être de courte ou de longue durée et peuvent même entraîner la mort.

#### **Parlez à votre médecin si :**

- votre glycémie devient tellement faible que vous perdez connaissance;
- vous avez pris du glucagon;
- vous avez présenté des épisodes d'hypoglycémie à quelques reprises dernièrement.

Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercice que vous faites.

#### **Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)**

Ce symptôme peut se produire si :

- vous consommez de l'alcool;
- vous contractez une infection ou avez de la fièvre;
- vous n'avez pas pris suffisamment d'insuline;
- vous mangez plus ou vous faites moins d'exercice que d'habitude;
- vous prenez des doses insuffisantes d'insuline de façon régulière;

- vous oubliez de prendre votre insuline ou cessez de la prendre sans en parler à votre médecin.

Les signes précurseurs d'une hyperglycémie surviennent généralement progressivement :

- soif;
- peau rouge ou sèche;
- perte d'appétit;
- somnolence ou fatigue;
- besoin d'uriner plus fréquent;
- bouche sèche ou haleine fruitée (acétone);
- 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. Si cette affection n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et aboutir au décès.

**Ce que vous devez faire en cas d'hyperglycémie :**

- mesurez votre glycémie;
- vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine ou votre sang;
- demandez immédiatement une assistance médicale.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Taux de sucre dans le sang trop faible (hypoglycémie)	√		√
<b>COURANT</b>			
Réaction au point d'injection		√	
Gonflement des bras et des jambes		√	
<b>PEU COURANT</b>			
Réaction allergique grave		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte (après « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

#### Avant la première utilisation

Conservez le produit au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne congélez pas le produit. Gardez-le loin de l'élément réfrigérant.

Laissez le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

#### Après une première ouverture du produit ou s'il est transporté comme produit de rechange

Vous pouvez transporter votre stylo prérempli Awiqli® (FlexTouch®) avec vous et le conserver à température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 12 semaines.

Gardez toujours le capuchon sur le stylo lorsque vous ne l'utilisez pas afin de le protéger de la lumière.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux d'égout ni dans les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien de vous expliquer comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet d'Awiqli® :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.novonordisk.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

*Awiqli® FlexTouch® et NovoFine® sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.*

© 2024

Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 2024

## Directives d'utilisation

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

Awiqli® est un stylo prérempli d'insuline muni d'un sélecteur de dose qui contient 700 unités/mL d'insuline icodec. Vous pouvez injecter de 10 à 700 unités en une seule injection hebdomadaire.

Awiqli® est pris **une fois par semaine**. Vous voudrez peut-être marquer votre calendrier pour vous rappeler quand prendre votre prochaine dose.

**Commencez toujours par vérifier l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Awiqli®.**

Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® Plus ou NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm.

### Injection une fois par semaine

## Stylo Awiqli® (exemple)

**Remarque :** la taille de votre stylo peut différer de celle du stylo illustré sur l'image. Ces instructions s'appliquent à tous les stylos Awiqli®.



## Aiguille NovoFine® Plus (exemple)

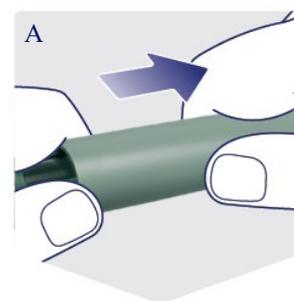
### À propos de vos aiguilles

Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection. Vérifiez l'écoulement comme décrit à l'étape 2 et utilisez une nouvelle aiguille pour chaque injection. Retirez toujours l'aiguille après chaque utilisation.

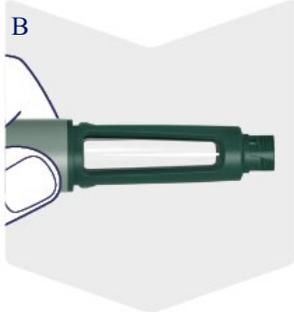
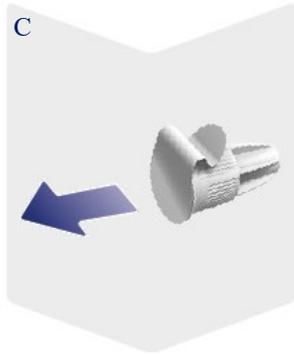


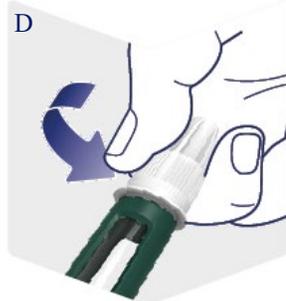
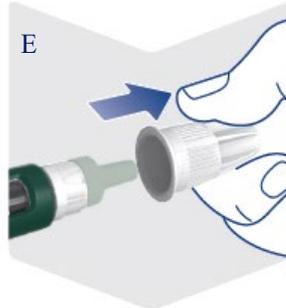
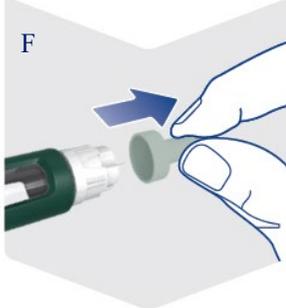
### Étape 1 Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve

- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette du stylo pour vous assurer que votre stylo contient 700 unités/mL d'insuline icodec.
- Retirez le capuchon du stylo. Voir la figure A.



- Vérifiez toujours que Awiqli® est transparent et incolore.
- Regardez la solution par la fenêtre du stylo. Si Awiqli® semble trouble ou contient des particules, n'utilisez pas le stylo. Voir la figure B.

	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.</b></li> <li>• Vérifiez que la languette de papier et le capuchon externe de l'aiguille ne sont pas endommagés. Si vous constatez des dommages, la stérilité pourrait être compromise. Jetez l'aiguille et utilisez-en une nouvelle.</li> <li>• Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier.</li> <li>• <b>Attendez d'être sur le point de faire l'injection avant de fixer une aiguille neuve au stylo.</b> Voir la figure C.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.</b> Voir la figure D.</li> <li>• <b>L'aiguille est recouverte par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons.</b> Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, vous ne pourrez pas vous injecter Awiqli®.</li> </ul>	

	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard. Vous en aurez besoin pour enlever l'aiguille du stylo en toute sécurité après l'injection. Voir la figure E.</li> <li>• <b>Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.</b> Voir la figure F.</li> <li>• Il est possible qu'une goutte d'Awikli® apparaisse à la pointe de l'aiguille. Ce phénomène est normal, mais vous devez tout de même vérifier le débit d'Awikli® avant chaque injection. Voir l'<b>étape 2</b>.</li> <li>• <b>N'utilisez jamais d'aiguille tordue ou endommagée.</b></li> </ul>	 
<p><b>Étape 2 Vérification de l'écoulement de l'insuline avant chaque injection</b></p>	

- **Vérifiez toujours l'écoulement de l'insuline avant chaque injection.** Ainsi, vous vous assurez de recevoir votre dose complète d'Awikli®.
- Tournez le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous voyiez la première marque (10 unités) sur l'afficheur de dose. Voir la figure G.
- Assurez-vous que la marque soit alignée avec l'indicateur de dose. Voir la figure H.



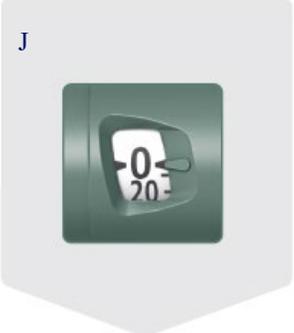
- Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.
- **Appuyez sur le bouton-doseur et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que l'afficheur de dose indique -0-.** Le symbole -0- doit être aligné avec l'indicateur de dose.
- Une goutte d'Awikli® doit apparaître à la pointe de l'aiguille. Cette goutte indique que votre stylo est prêt à l'emploi. Voir la figure I.
- **Si aucune goutte n'apparaît, vérifiez de nouveau l'écoulement.** Cela ne devrait être fait que six fois au total.

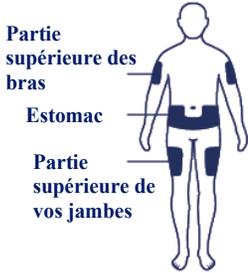
- **Si aucune goutte n'apparaît**, votre aiguille est peut-être obstruée. Changez l'aiguille comme décrit à l'étape 5 et à l'étape 1.
- Vérifiez ensuite une fois de plus si le liquide s'écoule.
- Si vous n'observez toujours pas de goutte d'Awikli® au bout de l'aiguille, **n'utilisez pas le stylo.**



### Étape 3 Réglage de votre dose

- Vérifiez que le pointeur de dose est réglé sur **0**. Voir la figure J.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tournez le sélecteur de dose et sélectionnez le nombre d'unités que vous devez injecter.</li> <li>• <b>Assurez-vous de sélectionner la dose prévue.</b> Voir la figure K.</li> </ul>	<p>J</p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les unités qui apparaissent sur l'afficheur de dose vous guideront vers votre dose. La dose peut être augmentée de 10 unités à la fois.</li> <li>• Vous entendrez un « clic » chaque fois que vous tournerez le sélecteur de dose. Ne réglez pas la dose en comptant le nombre de « clics » que vous entendez.</li> <li>• Si vous avez sélectionné une mauvaise dose, vous pouvez la corriger en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre.</li> </ul>	<p>K</p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La sélection de votre dose est confirmée lorsque votre dose est alignée avec l'indicateur de dose. <b>Assurez-vous de sélectionner la dose prévue.</b></li> <li>• Les images montrent des exemples de la façon de choisir correctement votre dose. Voir la figure L.</li> <li>• Si l'afficheur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez la dose prescrite, consultez la section « <b>Avez-vous suffisamment d'Awigli®?</b> » sous les présentes instructions.</li> </ul>	

	<p>L</p>  <p>70 unités sélectionnées</p> <p>270 unités sélectionnées</p>
<p><b>Choix de votre point d'injection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choisissez un point d'injection au niveau de votre estomac (l'injection doit être faite à au moins 5 cm de votre nombril), de la partie supérieure de vos jambes ou de la partie supérieure de vos bras.</li> <li>• Vous pouvez effectuer l'injection dans la même zone chaque semaine, mais assurez-vous que vous ne la faites pas au même point que lors de votre dernière injection.</li> </ul>	 <p>Partie supérieure des bras</p> <p>Estomac</p> <p>Partie supérieure de vos jambes</p>
<p><b>Étape 4 Injection de la dose</b></p>	

- Insérez entièrement l'aiguille dans votre peau. Voir la figure M.
- Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible. **Ne couvrez pas l'afficheur et ne le touchez pas avec vos doigts**, sinon l'injection pourrait être bloquée.

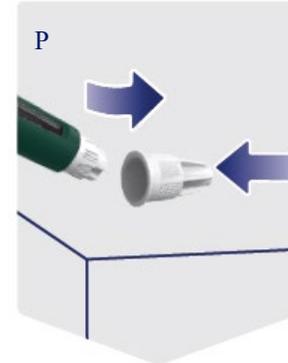


- Appuyez sur le bouton-doseur et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que l'afficheur de dose indique **0**.
- Continuez d'appuyer sur le bouton-doseur avec l'aiguille sous votre peau et comptez lentement jusqu'à 6. Le symbole **0** doit être aligné avec l'indicateur de dose. Voir la figure N. Vous pourriez entendre ou percevoir un « clic » lorsque l'afficheur de dose revient à **0**.

	<p>N</p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez l'aiguille de votre peau. Vous pouvez ensuite relâcher le bouton de dose. Voir la figure O.</li> <li>• Si l'aiguille est enlevée plus tôt, un jet d'Awikli® pourrait sortir de la pointe de l'aiguille et la dose complète ne sera pas administrée.</li> <li>• Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement sur la zone pour arrêter le saignement.</li> <li>• Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte d'Awikli® à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale et ne change pas la dose injectée.</li> </ul>	<p>O</p> 

### Étape 5 Après votre injection

- Insérez doucement la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe sur une surface plane, sans toucher à l'aiguille ni au capuchon externe. Voir la figure P.
- 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, en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales. Voir la figure Q.
- Ne tentez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille après l'avoir enlevé. Vous risqueriez de vous piquer.
- **Retirez et jetez toujours l'aiguille immédiatement après chaque injection** pour éviter toute contamination, infection, aiguille bloquée et dose inexacte.
- Ne rangez jamais votre stylo si une aiguille y est fixée.



- **Remettez le capuchon sur votre stylo** après chaque utilisation afin de protéger Awiqli® de la lumière. Voir la figure R.
- Une fois que le stylo est vide et que l'aiguille a été enlevée, mettez le stylo au rebut en suivant les directives fournies par votre médecin, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.
- Le feuillet et la boîte vide peuvent être jetés dans vos ordures ménagères.



#### Avez-vous suffisamment d'Awiqli®?

- Si l'afficheur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez votre dose, cela signifie qu'il ne reste pas assez d'Awiqli® pour l'administration d'une dose complète. Le nombre indiqué sur l'afficheur de dose correspond au nombre d'unités restantes dans le stylo.
- **Si vous avez besoin d'injecter une dose d'Awiqli® supérieure à la quantité d'unités restantes dans le stylo**, vous pouvez répartir votre dose entre deux stylos. Si vous divisez votre dose, assurez-vous de faire le calcul correctement. En cas de doute, jetez le stylo utilisé et prenez la dose complète avec un nouveau stylo.
- **Si vous divisez la dose incorrectement, vous injecterez trop ou pas assez d'Awiqli®, ce qui peut augmenter ou diminuer votre glycémie.**





### Renseignements importants

- **Les aiguilles sont conçues pour être utilisées une seule fois. Ne réutilisez jamais vos aiguilles.** Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, de blocage des aiguilles et de dose inexacte.
- **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.
- **Les aidants doivent faire très attention en manipulant les aiguilles** afin d'éviter les piqûres accidentelles et les infections.
- **Si vous avez un problème de vue et que vous ne pouvez pas suivre ces instructions, n'utilisez pas le stylo sans aide.** Demandez l'aide d'une personne ayant une bonne vue qui est formée pour utiliser le stylo Awiqli®.
- **Gardez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée des autres, surtout des enfants.**
- **Injectez Awiqli® une fois par semaine.** Si vous ne prenez pas votre Awiqli® comme prescrit, cela peut entraîner une glycémie trop élevée ou trop faible.
- **Si vous prenez plus d'un type de médicament injectable, il est très important de vérifier le nom et la concentration** sur l'étiquette de votre stylo avant de l'utiliser.
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres.

### 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.
- **Ne congelez pas** Awiqli®. N'utilisez pas Awiqli® s'il a été congelé. Jetez le stylo.
- Évitez d'exposer Awiqli® à la lumière directe du soleil.
- Gardez Awiqli® à l'abri de la chaleur, des micro-ondes et de la lumière.
- **Ne faites pas tomber le stylo** et ne le cognez pas contre une surface dure.
- **N'essayez pas de réparer** le stylo ou de le démonter.
- **Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.**
- **N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo.** Au besoin, nettoyez-le à l'aide d'un chiffon humecté d'un détergent doux.
- Consultez le verso de ce feuillet pour lire les conditions d'entreposage de votre stylo.