

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Awikli 700 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 700 unità di insulina icodec* (equivalente a 26,8 mg di insulina icodec).

Ogni penna preriempita contiene 700 unità di insulina icodec in 1 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 1 050 unità di insulina icodec in 1,5 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 2 100 unità di insulina icodec in 3 mL di soluzione.

*prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (FlexTouch).

Soluzione isotonica, limpida e incolore con pH pari a ca. 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questo medicinale è un'insulina basale per somministrazione sottocutanea una volta alla settimana. Deve essere somministrato lo stesso giorno della settimana.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina icodec, è espressa in unità. Una (1) unità di insulina icodec corrisponde a 1 unità di insulina glargine (100 unità/mL), 1 unità di insulina detemir, 1 unità di insulina degludec o a 1 unità internazionale di insulina umana.

Awikli è disponibile in un unico dosaggio, 700 unità/mL. La dose necessaria è misurata in unità. Può essere somministrata una dose da 10-700 unità per iniezione con incrementi di 10 unità.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, questo medicinale deve essere combinato con insulina in bolo per coprire il fabbisogno di insulina prandiale.

In pazienti con diabete mellito di tipo 2, questo medicinale può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina

in bolo. Quando l'insulina icodec viene aggiunta alla terapia con sulfonilurea, si deve prendere in considerazione la sospensione o la riduzione della dose di sulfonilurea. Vedere i paragrafi 4.5 e 5.1.

Il dosaggio di Awiqli deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno.

A causa della lunga emivita dell'insulina icodec, non è consigliabile un aggiustamento della dose durante la malattia acuta né se i pazienti apportano cambiamenti a breve termine al loro livello di attività fisica o alla dieta abituale. In queste situazioni, i pazienti devono essere istruiti a consultare il proprio operatore sanitario per ricevere ulteriori indicazioni su altri aggiustamenti applicabili, ad es. l'assunzione di glucosio o modifiche ad altri farmaci ipoglicemizzanti.

Inizio del trattamento con Awiqli

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 (naïve all'insulina)

La dose iniziale settimanale totale raccomandata è di 70 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali una volta alla settimana.

Pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito di tipo 1

La sicurezza e l'efficacia di Awiqli in pazienti con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi naïve all'insulina non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Vedere paragrafo 4.4.

Passaggio da medicinali insulinici basali una o due volte al giorno a Awiqli nel diabete di tipo 2 e di tipo 1

La prima dose settimanale di Awiqli deve essere somministrata il giorno successivo all'ultima dose dell'insulina basale somministrata una o due volte al giorno.

Nel passaggio dei pazienti dall'insulina basale una o due volte al giorno, la dose raccomandata di Awiqli una volta alla settimana è la dose basale giornaliera totale moltiplicata per 7. Solo per la prima iniezione (dose della settimana 1), si raccomanda un'ulteriore dose aggiuntiva del 50% di Awiqli se si ricerca un raggiungimento più rapido del controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2. Per i pazienti affetti da diabete di tipo 1, questa dose aggiuntiva è sempre raccomandata (solo per la prima iniezione). Se viene somministrata la dose aggiuntiva una tantum di Awiqli del 50%, la dose della settimana 1 dovrebbe essere la dose di insulina basale giornaliera totale moltiplicata per 7 e poi moltiplicata per 1,5, arrotondata alle 10 unità più vicine (vedere Tabella 1).

La dose aggiuntiva una tantum non deve essere aggiunta a partire dalla seconda iniezione (vedere paragrafo 4.4). La seconda dose settimanale di Awiqli è la dose basale giornaliera totale moltiplicata per 7.

La terza dose settimanale e quelle successive devono basarsi sulle esigenze metaboliche del paziente, sui risultati del monitoraggio della glicemia e sull'obiettivo del controllo glicemico fino al raggiungimento della glicemia plasmatica a digiuno desiderata. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato sulla base dei valori di glucosio a digiuno automonitorati il giorno della titolazione e nei due giorni precedenti.

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il passaggio e nelle settimane seguenti. Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici in bolo o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

Tabella 1 Dose di Awiqli quando si passa da insulina basale una o due volte al giorno per pazienti con diabete di tipo 2 e diabete di tipo 1 nel caso in cui inizialmente (settimana 1) venga somministrata una dose aggiuntiva una tantum

Precedente dose giornaliera totale di insulina basale somministrata una o due volte al giorno (unità)	Dose raccomandata di Awiqli una volta alla settimana (unità) ^a	
	Settimana 1 ^b (unità)	Settimana 2 (unità) ^c
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1 050 ^d	700

^a Tutte le dosi sono arrotondate alle 10 unità più vicine

^b 1,5 volte la dose totale giornaliera precedente di insulina basale moltiplicata per 7. Si raccomanda una dose aggiuntiva una tantum somministrata nella settimana 1, se si ricerca un raggiungimento più rapido del controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2. Per i pazienti con diabete di tipo 1, questa dose è sempre raccomandata

^c dose giornaliera totale precedente di insulina basale moltiplicata per 7

^d quando la dose richiesta è superiore al livello di dose massima della penna preriempita (700 unità), può essere necessario suddividere la dose in due iniezioni

Dose dimenticata

Se una dose viene saltata, si raccomanda di somministrarla il prima possibile.

Pazienti con diabete di tipo 1

I pazienti con diabete di tipo 1 devono essere istruiti a continuare la somministrazione una volta alla settimana. Lo schema di dosaggio una volta alla settimana verrà quindi modificato per ripartire dal giorno della settimana in cui è stata somministrata la dose dimenticata. Deve essere effettuato il monitoraggio della glicemia a digiuno.

Se si vuole mantenere il giorno originale della somministrazione una volta alla settimana, l'intervallo di tempo tra le dosi successive può essere successivamente prolungato fino ad ottenere infine lo stesso giorno di somministrazione.

Pazienti con diabete di tipo 2

Se sono trascorsi meno di 3 giorni alla dose dimenticata, i pazienti con diabete di tipo 2 possono riprendere il programma di dosaggio originale una volta a settimana. Deve essere effettuato il monitoraggio della glicemia a digiuno.

Se sono trascorsi più di 3 giorni, la dose dimenticata deve essere comunque somministrata il prima possibile. Lo schema di dosaggio una volta alla settimana verrà quindi modificato per ripartire dal giorno della settimana in cui è stata somministrata la dose dimenticata. Se si vuole mantenere il giorno originale della somministrazione una volta alla settimana, l'intervallo di tempo tra le dosi successive può essere successivamente prolungato fino ad ottenere infine lo stesso giorno di somministrazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale, si raccomanda un monitoraggio glicemico più frequente (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione epatica, si raccomanda un monitoraggio glicemico più frequente (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Awiqli nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Awiqli non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie.

Questo medicinale non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento.

Questo medicinale non deve essere usato nei microinfusori.

Awiqli è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere istruiti ad utilizzare sempre un nuovo ago. Il riutilizzo degli aghi per penna preriempita aumenta il rischio di ostruzione degli aghi stessi, che può causare un dosaggio inferiore o un sovradosaggio. In caso di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo.

Awikli è disponibile in penna preriempita. La finestra della dose mostra il numero di unità di insulina icodec da iniettare. Non è necessario alcun ricalcolo della dose. La penna preriempita eroga 10-700 unità con incrementi di 10 unità.

Awikli non deve essere aspirato in una siringa dalla cartuccia della penna preriempita (vedere paragrafo 4.4).

Per ulteriori informazioni prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia severa può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia (ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata) devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data. Deve essere considerata la possibilità di episodi di ipoglicemia ricorrenti, non riconosciuti (soprattutto notturni).

L'aderenza del paziente alla dose e al regime alimentare, la corretta somministrazione di insulina e la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento.

Questi includono:

- cambiamento nell'area di iniezione
- migliorata sensibilità all'insulina (ad es. eliminando i fattori di stress)
- attività fisica aumentata o prolungata inusuale
- malattia intercorrente (ad es. vomito, diarrea, febbre)
- assunzione di cibo inadeguata e pasti saltati
- consumo di alcol

- alcune patologie endocrine non compensate (ad es. nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o corticosurrenalica)
- trattamento concomitante con determinati altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

L'effetto prolungato di Awiqli può ritardare il recupero dall'ipoglicemia. All'inizio di un episodio ipoglicemico, si raccomanda al paziente di misurare attentamente la glicemia fino al recupero.

Pazienti con diabete di tipo 1

Per i pazienti con diabete di tipo 1 trattati con insulina icodec si è verificato un rischio più elevato di ipoglicemia rispetto a quelli trattati con insulina degludec (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I pazienti con diabete di tipo 1 devono essere trattati con insulina icodec solo se si prevede un chiaro beneficio derivante dalla posologia una volta a settimana.

La sicurezza e l'efficacia dell'insulina icodec nei pazienti con diabete di tipo 1 naïve all'insulina di nuova diagnosi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Iperglicemia

In situazioni di iperglicemia severa si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida. Una posologia inadeguata e/o l'interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Anche l'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico.

I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. L'iperglicemia non trattata può condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Passaggio da altre insuline a insulina icodec

Il passaggio di un paziente da un altro medicinale insulinico all'insulina icodec deve essere effettuato sotto supervisione medica e può comportare la necessità di una modifica del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Durante il passaggio dall'insulina basale giornaliera all'insulina icodec settimanale, possono verificarsi errori terapeutici sotto forma di sovradosaggio, errori di dosaggio o dimenticanza rispetto alla rimozione della dose aggiuntiva una tantum raccomandata dopo la prima iniezione. Questi errori possono causare ipoglicemia, iperglicemia e/o altre conseguenze cliniche. Pertanto, i pazienti devono essere istruiti a controllare che la dose iniettata sia corretta, specialmente per la prima e la seconda iniezione (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

I pazienti che non sono sicuri della dose corretta devono essere istruiti a consultare il proprio medico per ulteriori indicazioni.

Lipodistrofia e amiloidosi cutanea

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare la glicemia dopo avere cambiato sito di iniezione da un'area interessata a un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Disturbi oculari

L'intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta della penna di insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali tra l'insulina icodec settimanale e altri prodotti insulinici. I pazienti che sono stati o sono attualmente trattati con altri medicinali antidiabetici iniettabili a somministrazione settimanale devono prestare particolare attenzione, poiché la selezione della dose prescritta di Awiqli è diversa rispetto a quella degli altri medicinali antidiabetici iniettabili a somministrazione settimanale. I pazienti devono controllare visivamente le unità sul contatore della dose della penna preriempita e non devono mai selezionare la dose singola massima (700U), a meno che questa non sia la dose a loro prescritta. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto / assistenza da un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo della penna preriempita.

Per evitare errori di dosaggio e potenziali sovradosaggi, i pazienti e gli operatori sanitari non devono mai usare una siringa per aspirare il medicinale dalla cartuccia della penna preriempita.

In caso di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo.

Immunogenicità

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e insulina icodec in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. Questo significa che è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Medicinali che possono ridurre il fabbisogno insulinico:

Medicinali antidiabetici, agonisti del recettore GLP-1, sulfanilurea, inibitori delle monoaminossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di insulina icodec in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale con l'insulina icodec non hanno rivelato alcun effetto relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità.

A causa della mancanza di esperienza durante la gravidanza, alle donne in età fertile deve essere consigliato di interrompere Awikli, se iniziano una gravidanza o desiderano iniziare una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'insulina icodec sia escreta nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione dell'insulina icodec nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con insulina icodec tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi con l'insulina icodec sulla riproduzione animale non hanno rivelato reazioni avverse per la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Awikli non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può essere compromessa a seguito di ipoglicemia, iperglicemia o, ad esempio, a seguito di compromissione della vista. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si usano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa segnalata più frequentemente durante le sperimentazioni cliniche con insulina icodec è l'ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza complessivo dell'insulina icodec si basa su sei sperimentazioni di fase 3 (ONWARDS 1-6) in cui un totale di 2 170 pazienti è stato esposto all'insulina icodec, 1 880 con diabete di tipo 2 e 290 con diabete di tipo 1.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità***	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia*			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione nel sito di iniezione Edema periferico**		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Lipodistrofia

* L'ipoglicemia è definita di seguito

** Termine raggruppato che copre gli eventi avversi correlati all'edema periferico.

*** Termine raggruppato che copre gli eventi avversi legati all'ipersensibilità.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è la reazione avversa al farmaco più comunemente osservata nei pazienti che assumono insulina icodec (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 con insulina icodec, l'ipoglicemia grave è stata definita come ipoglicemia associata a grave compromissione cognitiva, che ha richiesto assistenza esterna per il recupero e l'ipoglicemia clinicamente significativa è stata definita come valore glicemico plasmatico inferiore a 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Diabete di tipo 2

La percentuale di pazienti che hanno riferito episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per l'insulina icodec rispetto all'insulina basale giornaliera è stata dell'9%-12% rispetto al 6%-11% nei

pazienti con diabete di tipo 2 naïve all'insulina (ONWARDS 1, 3 e 5), del 14% rispetto al 7% nei pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale (ONWARDS 2) e del 51% rispetto al 56% nei pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente trattati con regime insulinico basale/bolo (ONWARDS 4).

I tassi di episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per anni paziente di esposizione (PYE) per l'insulina icodec rispetto all'insulina basale giornaliera sono stati i seguenti: ONWARDS 1: 0,30 vs 0,16; ONWARDS 3: 0,31 contro 0,15; ONWARDS 5: 0,19 vs 0,14 (pazienti con diabete di tipo 2 naïve all'insulina); ONWARDS 2: 0,73 vs 0,27 (pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale); e ONWARDS 4: 5,64 vs 5,62 (pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente trattati con un regime insulinico basal-bolus).

La fase principale dello studio ONWARDS 1 è stata seguita da una parte di estensione della durata del trattamento di 26 settimane al fine di valutare la sicurezza a lungo termine. Nello studio completo, la proporzione di pazienti con episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per insulina icodec rispetto a insulina glargine 100 unità/ml è stata del 12% rispetto al 14% e la percentuale è stata di 0,30 rispetto a 0,16 episodi per PYE.

Per informazioni sui comparatori di insulina basale giornalieri utilizzati in ciascuna sperimentazione, vedere paragrafo 5.1.

Diabete di tipo 1

La percentuale di pazienti che hanno segnalato episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per l'insulina icodec rispetto all'insulina degludec è stata dell'85% contro il 76% nei pazienti con diabete di tipo 1 precedentemente trattati con insulina basale. Il tasso di episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per PYE per l'insulina icodec rispetto all'insulina degludec è stato 19,93 vs 10,37.

Lo studio ONWARDS 6 è stato seguito da una fase di estensione della durata del trattamento di 26 settimane al fine di valutare la sicurezza a lungo termine. Nello studio completo, la proporzione di pazienti con episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per insulina icodec rispetto a insulina degludec è stata del 91% rispetto a 86% e la percentuale è stata di 17,00 rispetto a 9,16 episodi per PYE.

Vedere anche il paragrafo 5.1.

Nelle sperimentazioni ONWARDS, la maggior parte degli episodi ipoglicemici è stata osservata nei giorni 2-4 dopo la somministrazione settimanale.

Ipersensibilità

Come con altre insuline, con l'insulina icodec possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali.

Reazioni di ipersensibilità (come orticaria, tumefazione del labbro e tumefazione del viso) sono state segnalate nel programma di fase 3a con insulina icodec. Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate nello 0,4% dei pazienti trattati con insulina icodec rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con insulina basale giornaliera. Due dei 10 eventi segnalati dai pazienti trattati con insulina icodec sono stati severi (orticaria) e uno di questi è stato segnalato anche come serio.

Reazioni a livello del sito di iniezione

Negli studi di fase 3, reazioni di ipersensibilità sono state segnalate nell'1,6% dei pazienti trattati con insulina icodec rispetto all'1,4% dei pazienti trattati con insulina basale giornaliera. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione nei pazienti trattati con insulina icodec (75%) è stata segnalata nella sperimentazione in doppio cieco, a doppia simulazione, con controllo attivo (ONWARDS 3). Nei

pazienti trattati con insulina basale giornaliera, il 21% delle reazioni nel sito di iniezione è stato segnalato nello studio ONWARDS 3.

Complessivamente, negli studi di fase 3, i segni e i sintomi più comuni nelle reazioni nel sito di iniezione sono stati eritema e prurito. La gravità massima delle reazioni nel sito di iniezione per i pazienti trattati con insulina icodec è stata lieve (94%) o moderata (6%). Nessuna reazione nel sito di iniezione è stata grave.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (incluse lipoipertrofia, lipoatrofia) e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste reazioni (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche con insulina icodec, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano in generale alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione complessiva trattata con insulina icodec.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici severi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone somministrato per via intramuscolare, sottocutanea o intranasale da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

Gli eventi di sovradosaggio possono verificarsi durante il passaggio dall'insulina basale una o due volte al giorno all'insulina icodec, specialmente se la dose aggiuntiva è una tantum, contrariamente alle raccomandazioni, continua ad essere somministrata dopo la prima iniezione (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete, insuline e analoghi per iniezione a lunga durata d'azione, codice ATC: A10AE07.

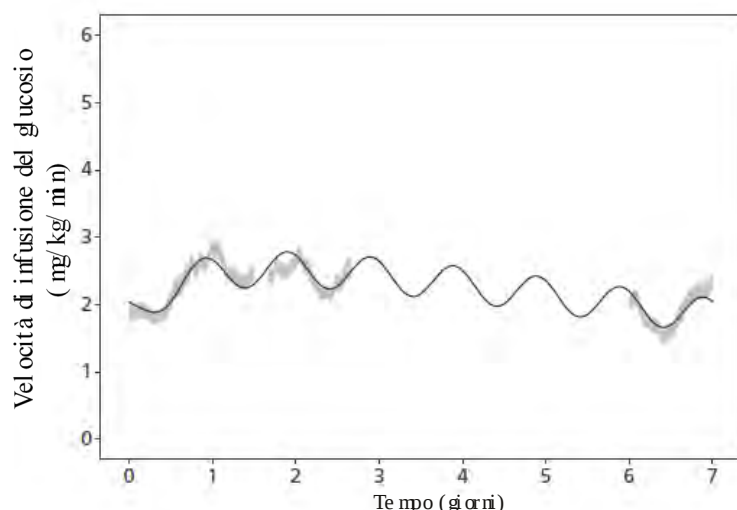
Meccanismo d'azione

Un effetto ipoglicemizzante lento e costante dell'insulina icodec è determinato dal legame dell'albumina nonché dalla riduzione del legame e della clearance dei recettori dell'insulina. L'emivita estesa dell'insulina icodec riflette un deposito di insulina icodec nella circolazione e nel compartimento interstiziale essenzialmente inattiva, da cui l'insulina icodec viene rilasciata lentamente e continuamente e si lega specificamente al recettore dell'insulina. L'insulina icodec si lega al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'azione primaria dell'insulina, compresa l'insulina icodec, è regolare il metabolismo del glucosio. L'insulina e i suoi analoghi riducono la glicemia attivando specifici recettori dell'insulina per stimolare l'assorbimento periferico del glucosio, specialmente da parte del muscolo scheletrico e del grasso, nonché per inibire la produzione epatica di glucosio. Inoltre, l'insulina inibisce la lipolisi e la proteolisi e intensifica la sintesi delle proteine.

Effetti farmacodinamici

Le proprietà farmacodinamiche allo stato stazionario dell'insulina icodec sono state studiate in una sperimentazione con pazienti affetti da diabete di tipo 2. Le proprietà farmacodinamiche parziali dell'insulina icodec sono state misurate in 3 clamp euglicemici (6,7 mmol/L) durante lo stato stazionario che coprivano 3,5 giorni dell'intervallo di somministrazione di 7 giorni. I profili di velocità di infusione del glucosio (GIR) per tutti e tre i clamp sono mostrati insieme ai dati derivati dal modello, e suggeriscono che la durata dell'effetto di riduzione del glucosio copra un'intera settimana (Figura 1).



Note: le aree ombreggiate sono un errore standard della media dei singoli profili di velocità di infusione del glucosio (GIR) (aggregati in tre settimane allo stato stazionario). La linea è la media dei profili GIR individuali previsti dal modello (per una settimana allo stato stazionario).

In base ai dati in cui l'insulina icodec è stata iniettata alle 20:00 (corrispondente al giorno 0).

Figura 1 Profilo della velocità di infusione del glucosio per l'intera settimana dell'insulina icodec allo stato stazionario nel diabete di tipo 2

Lo stato stazionario clinico è stato raggiunto dopo 2-4 settimane quando si è iniziata l'insulina icodec senza una dose aggiuntiva una tantum e dopo 2-3 settimane quando si inizia l'insulina icodec con una dose aggiuntiva una tantum del 50% insieme alla prima dose.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia dell'insulina icodec sono state valutate in cinque sperimentazioni cliniche di fase 3 multinazionali, randomizzate, controllate con controllo attivo, in aperto o in cieco, a gruppi paralleli, della durata di 26 o 52 settimane (ONWARDS 1-4 e 6). Gli studi hanno esposto 1 628 pazienti a insulina icodec (1 338 con diabete mellito di tipo 2 e 290 nel diabete mellito di tipo 1). Nelle sperimentazioni si è seguito un approccio treat-to-target. Il target glicemico era il glucosio plasmatico automisurato (SMPG) pre-colazione a digiuno di 4,4-7,2 mmol/L. In base agli ultimi 3 valori di SMPG pre-colazione, la dose di insulina icodec è stata mantenuta stabile o aggiustata per eccesso/difetto in base al calendario della sperimentazione (settimanalmente o a settimane alterne).

La sicurezza e l'efficacia dell'insulina icodec sono state valutate in pazienti con diabete mellito di tipo 2 naïve all'insulina (ONWARDS 1 e 3), in pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale (ONWARDS 2), in pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con regime basale/bolo (ONWARDS 4) e in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (ONWARDS 6). L'obiettivo primario delle sperimentazioni di fase 3 era dimostrare l'effetto sul controllo glicemico dell'insulina icodec somministrata una volta a settimana rispetto a un'insulina basale giornaliera (insulina degludec o insulina glargine) nella specifica popolazione diabetica studiata. Ciò ha incluso il confronto della variazione di HbA_{1c} dal basale alla fine del trattamento con il comparatore per confermare la non inferiorità. I pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) sono stati esclusi da ONWARDS 1-4 e 6.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

In uno studio in aperto di 52 settimane, con una fase di estensione di 26 settimane (ONWARDS 1), 984 pazienti con diabete di tipo 2 naïve all'insulina sono stati randomizzati a ricevere insulina icodec e insulina glargine (100 unità/mL). Al basale, i pazienti avevano una durata media del diabete di 11,5 anni, una HbA_{1c} media di 69 mmol/mol (8,5%), una glicemia plasmatica a digiuno (FPG) media di 10,3 mmol/L e un IMC medio di 30,1 kg/m² (Tabella 3).

In uno studio in doppio cieco di 26 settimane (ONWARDS 3), 588 pazienti con diabete di tipo 2 naïve all'insulina sono stati randomizzati a ricevere insulina icodec e insulina degludec (100 unità/mL). Al basale, i pazienti avevano una durata media del diabete di 11,3 anni, una HbA_{1c} media di 69 mmol/mol (8,5%), una FPG media di 10,1 mmol/L e un IMC medio di 29,6 kg/m². Lo studio è stato stratificato in base alla regione e al trattamento con sulfonilurea o glinidi (Tabella 3).

In uno studio in aperto di 26 settimane (ONWARDS 2), 526 pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basale sono stati randomizzati a ricevere insulina icodec e insulina degludec (100 unità/mL). Al basale, i pazienti avevano una durata media del diabete di 16,7 anni, una HbA_{1c} media di 65 mmol/mol (8,1%), una FPG media di 8,4 mmol/L e un IMC medio di 29,3 kg/m² (Tabella 4).

In uno studio in aperto di 26 settimane (ONWARDS 4), 582 pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basale/bolo sono stati randomizzati a ricevere insulina icodec e insulina glargine (100 unità/mL). Al basale, i pazienti avevano una durata media del diabete di 17,1 anni, una HbA_{1c} media di 67 mmol/mol (8,3%), una FPG media di 9,4 mmol/L e un IMC medio di 30,3 kg/m² (Tabella 5).

Le sperimentazioni con pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno consentito il mantenimento dell'attuale trattamento antidiabetico non insulinico allo stesso livello di dosaggio, ad eccezione dei glinidi o delle sulfoniluree. Per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, è stato necessario interrompere (ONWARDS 1-2 e 4) o ridurre di circa il 50% alla randomizzazione (ONWARDS 3) il trattamento con glinidi o sulfoniluree.

Tabella 3 Risultati delle sperimentazioni cliniche in doppio cieco (26 settimane) e in aperto (52 settimane) in adulti con diabete mellito di tipo 2 (naïve all'insulina) – ONWARDS 3 e ONWARDS 1

	26 settimane di trattamento – ONWARDS 3		52 settimane di trattamento – ONWARDS 1	
	Insulina icodec	Insulina degludec	Insulina icodec	Insulina glargine 100 unità/mL
N (Serie di analisi completa)	294	294	492	492
HbA _{1c} (mmol/mol)				
Basale	69,96	69,23	69,44	68,79
Fine della	52,42	54,71	52,21	54,34
Variazione rispetto al basale*	-17,18	-14,88	-16,91	-14,78
Differenza stimata	-2,30 [-3,73; -0,87] ^a		-2,13 [-3,93; -0,32] ^a	
HbA _{1c} (%)				
Basale	8,55	8,48	8,50	8,44
Fine della	6,95	7,16	6,93	7,12
Variazione rispetto al basale*	-1,57	-1,36	-1,55	-1,35
Differenza stimata	-0,21 [-0,34; -0,08] ^a		-0,19 [-0,36; -0,03] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA _{1c}				
< 7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3*	52,13	39,86	52,56	42,58
Odds ratio stimato	1,64 [1,16; 2,33] ^{b, c}		1,49 [1,15; 1,94] ^{b, c}	
Glicemia plasmatica a digiuno (mmol/L)				
Basale	10,37	9,78	10,28	10,31
Fine della	7,06	7,08	6,95	6,96
Variazione rispetto al basale*	-3,01	-2,99	-3,35	-3,33
Differenza stimata	-0.02 [-0,34; 0,29] ^b		-0,01 [-0,27; 0,24] ^b	
Tempo nell'intervallo (3,9-10,0 mmol/L) (%)				
Settimane 48-52	N/A		71,94	66,90
Differenza stimata	N/A		4,27 [1,92; 6,62]; p< 0,001 ^{a, d}	
Tasso di ipoglicemia per 100 PYE (percentuale di pazienti)				
Livello 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Rapporto stimato del	2,09 [0,99; 4,41] ^b		1,67 [0,99; 2,84] ^b	
Livello 3	0 (0)	0,01 (0,7)	<0,01 (0,2)	<0.01 (0,6)
Livello 2 o livello 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Rapporto stimato del	1,82 [0,87; 3,80] ^b		1,64 [0,98; 2,75] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione

L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in "[]"

* Media dei minimi quadrati (LS)

^a p< 0,05 per la superiorità, aggiustato per la molteplicità

^b nessuna correzione per la molteplicità

^c maggiori probabilità di raggiungere l'obiettivo di HbA_{1c} senza ipoglicemia di livello 3 o livello 2 nelle 12 settimane precedenti in pazienti trattati con insulina icodec

^d Il 4,27% corrisponde a circa 61 minuti in più al giorno all'interno dell'intervallo.

Tabella 4 Risultati di una sperimentazione clinica in aperto in adulti con diabete mellito di tipo 2 (pazienti precedentemente trattati solo con insulina basale) – ONWARDS 2

	26 settimane di trattamento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
N (Serie di analisi completa)	263	263
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Basale	65,76	65,02
Fine della sperimentazione*	55,19	57,64
Variazione rispetto al basale*	-10,20	-7,75
Differenza stimata	-2,45 [-4,05; -0,84] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Basale	8,17	8,10
Fine della sperimentazione*	7,20	7,42
Variazione rispetto al basale*	-0,93	-0,71
Differenza stimata	-0.22 [-0.37; -0,08] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c}		
< 7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3*	36,73	26,79
Odds ratio stimato	1,59 [1,07; 2,36] ^{b, c}	
Glicemia plasmatica a digiuno (mmol/L)		
Basale	8,45	8,36
Fine della sperimentazione*	6,83	6,79
Variazione rispetto al basale*	-1,58	-1,62
Differenza stimata	0,04 [-0,28; 0,36] ^b	
Tempo nell'intervallo (3,9-10,0 mmol/L) (%)		
Settimane 22-26	63,13	59,50
Differenza stimata	2,41 [-0,84; 5,65] ^{b, d}	
Tasso di ipoglicemia per 100 PYE (percentuale di pazienti)		
Livello 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Rapporto stimato del tasso	1,98 [0,95; 4,12] ^b	
Livello 3	0 (0)	<0,01 (0,4)
Livello 2 o livello 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Rapporto stimato del tasso	1,93 [0,93; 4,02] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione

L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in "[]"

* Media dei minimi quadrati (LS)

^a p < 0.05 per la superiorità, aggiustato per la molteplicità

^b nessuna correzione per la molteplicità

^c maggiori probabilità di raggiungere l'obiettivo di HbA_{1c} senza ipoglicemia di livello 3 o livello 2 nelle 12 settimane precedenti in pazienti trattati con insulina icodec

^d 2,41% corrisponde a circa 35 minuti in più di tempo trascorso nell'intervallo ogni giorno

Tabella 5 Risultati di una sperimentazione clinica in aperto in adulti con diabete mellito di tipo 2 (pazienti precedentemente trattati solo in regime basale-bolo) – ONWARDS 4

	26 settimane di trattamento	
	Insulina icodec	Insulina
N (Serie di analisi completa)	291	291
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Basale	67,11	67,35
Fine della sperimentazione*	54,58	54,35
Variazione rispetto al basale*	-12,65	-12,88
Differenza stimata	0,22 [-1,20; 1,65] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Basale	8,29	8,31
Fine della sperimentazione*	7,14	7,12
Variazione rispetto al basale*	-1,16	-1,18
Differenza stimata	0,02 [-0,11; 0,15] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c}		
< 7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3*	26,48	25,24
Odds ratio stimato	1,07 [0,73; 1,55] ^b	
Glicemia plasmatica a digiuno (mmol/L)		
Basale	9,24	9,60
Fine della sperimentazione*	7,67	7,81
Variazione rispetto al basale*	-1,75	-1,61
Differenza stimata	-0,14 [-0,59; 0,31] ^b	
Tempo nell'intervallo (3,9-10,0 mmol/L) (%)		
Settimane 22-26	66,88	66,44
Differenza stimata	0,29 [-2,52; 3,09] ^{b, c}	
Tasso di ipoglicemia per 100 PYE (percentuale di pazienti)		
Livello 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Rapporto stimato del tasso	0,99 [0,73; 1,34] ^b	
Livello 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Rapporto stimato del tasso	2,19 [0,20; 24,44] ^b	
Livello 2 o livello 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Rapporto stimato del tasso	0,99 [0,73; 1,33] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione

L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in "[]"

* Media dei minimi quadrati (LS)

^a p < 0.05 per la non inferiorità, aggiustato per la molteplicità. Per questo endpoint è stato scelto il margine di non inferiorità dello 0,3%

^b nessuna correzione per la molteplicità

^c Lo 0,29% corrisponde a circa 4 minuti in più al giorno all'interno dell'intervallo.

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

In uno studio in aperto di 26 settimane con una fase di estensione di 26 settimane (ONWARDS 6), 582 pazienti con diabete di tipo 1 trattati con insulina basale-bolo sono stati randomizzati a ricevere insulina icodec e insulina degludec (100 unità/mL). Al basale, i pazienti avevano una durata media del diabete di 19,5 anni, una HbA_{1c} media di 60 mmol/mol (7,6%), una FPG media di 9,8 mmol/L e un

IMC medio di 26,5 kg/m². Lo studio è stato stratificato in base al trattamento con insulina basale pre-sperimentazione (due volte al giorno/insulina glargine 300 unità/mL o una volta al giorno) e HbA_{1c} (< 8% o ≥ 8%) allo screening (Tabella 6).

Tabella 6 Risultati della sperimentazione clinica in aperto in adulti affetti da diabete mellito di tipo 1 – ONWARDS 6

	26 settimane di trattamento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
N (Serie di analisi completa)	290	292
HbA _{1c} (mmol/mol)		
Basale	59,46	59,95
Fine della sperimentazione*	54,62	54,09
Variazione rispetto al basale*	-5,08	-5,61
Differenza stimata	0,53 [-1,46; 2,51] ^a	
HbA _{1c} (%)		
Basale	7,59	7,63
Fine della sperimentazione*	7,15	7,10
Variazione rispetto al basale*	-0,47	-0,51
Differenza stimata	0,05 [-0,13; 0,23] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA _{1c}		
< 7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3*	9,55	16,74
Odds ratio stimato	0,52 [0,33; 0,85] ^{b, c}	
Glicemia plasmatica a digiuno (mmol/L)		
Basale	9,94	9,56
Fine della sperimentazione*	8,91	7,88
Variazione rispetto al basale*	-0,84	-1,87
Differenza stimata	1,03 [0,48; 1,59] ^b	
Tempo nell'intervallo (3,9-10,0 mmol/L) (%)**		
Settimane 22-26	59,10	60,85
Differenza stimata	-2,00 [-4,38; 0,38] ^{b, d}	
Tasso di ipoglicemia per 100 PYE (percentuale di pazienti)		
Livello 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Rapporto stimato del tasso	1,88 [1,53; 2,32] ^b	
Livello 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Rapporto stimato del tasso	2,08 [0,39; 10,96] ^b	
Livello 2 o livello 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Rapporto stimato del tasso	1,89 [1,54; 2,33] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione

L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in "[]"

* Media dei minimi quadrati (LS)

** i dati del CGM non in cieco sono stati acquisiti da una sperimentazione in pazienti con diabete mellito di tipo 1

^a p < 0.05 per la non inferiorità, aggiustato per la molteplicità. Per questo endpoint è stato scelto il margine di non inferiorità dello 0,3%

^b nessuna correzione per la molteplicità

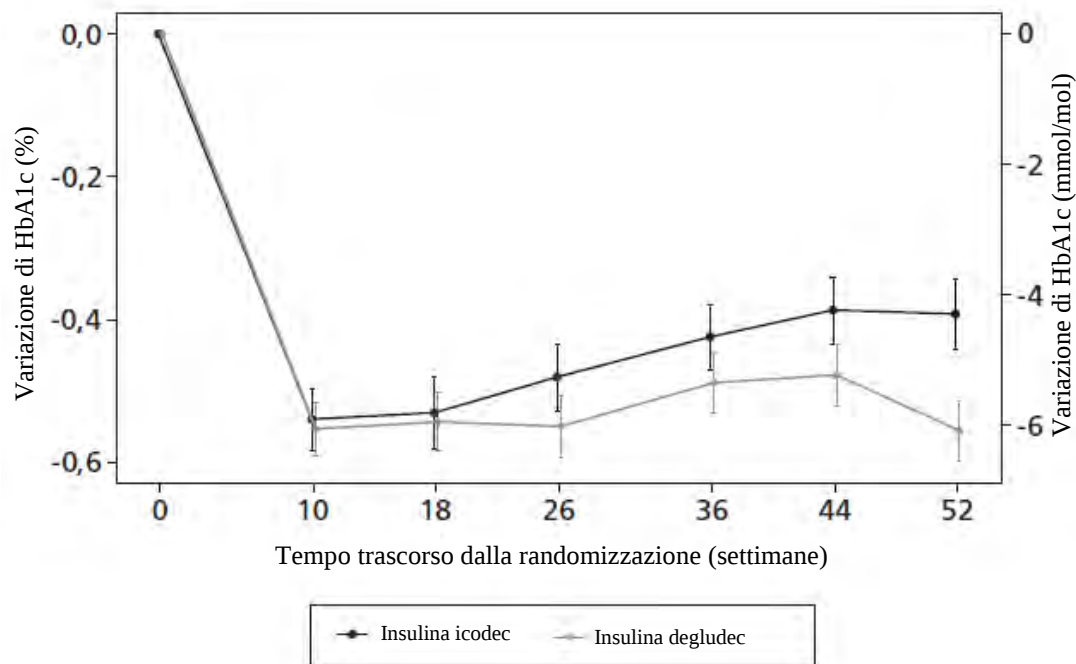
^c maggiori probabilità di raggiungere l'obiettivo di HbA_{1c} senza ipoglicemia di livello 3 o

livello 2 nelle 12 settimane precedenti in pazienti trattati con insulina degludec

^d -2,00% corrisponde a circa 29 minuti in meno di tempo trascorso nell'intervallo ogni giorno

Dati estensione per ONWARDS 6

Nello studio completo ONWARDS 6, inclusa la fase di estensione di 26 settimane, nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, la riduzione dell'HbA_{1c} dal basale per l'insulina icodec rispetto all'insulina degludec è stata di -0,37% vs -0,54% (media dei minimi quadrati [LS]; differenza di trattamento stimata 0,17 [0,02;0,31]).



Note: Dati osservati inclusi quelli ottenuti dopo la sospensione prematura del trattamento. Set completo di analisi.

Legenda: media (simbolo) ± errore standard rispetto alla media (barre di errore).

Figura 2 HbA_{1c} per settimana di trattamento in ONWARDS 6 – variazione dal basale fino alla settimana 52

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Awiglì in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (da 0 a 18 anni) per il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Immunogenicità

Nei pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con insulina icodec ha indotto lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) nel 77%-82% dei pazienti precedentemente naïve all'insulina (ONWARDS 3 e studio 4383), nel 54% dei pazienti precedentemente trattati con insulina basale giornaliera (ONWARDS 2) e nel 41% dei pazienti precedentemente trattati con bolo basale giornaliero di insulina (ONWARDS 4). Nella popolazione con diabete di tipo 1 (ONWARDS 6), il trattamento con insulina icodec ha indotto lo sviluppo di ADA nel 33%. I titoli degli ADA erano aumentati nel 37% dei pazienti con diabete di tipo 1 che erano ADA positivi al basale. La maggior parte dei pazienti positivi agli anticorpi icodec, sia nella popolazione con diabete di tipo 1 che in quella di tipo 2, presentava anche anticorpi con reazione crociata verso l'insulina umana. Nel complesso, i titoli degli anticorpi anti-insulina icodec non hanno influenzato l'efficacia clinica misurata o i parametri di sicurezza. Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.2.

Popolazioni speciali

Il miglioramento dell'HbA_{1c} non è stato influenzato da sesso, etnia, età, durata del diabete (< 10 anni e ≥ 10 anni), valore di HbA_{1c} al basale (< 8% o ≥ 8%) o indice di massa corporea (IMC) al basale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Complessivamente, le proprietà farmacocinetiche (PK) erano simili tra i gruppi valutati mediante analisi PK della popolazione nelle sperimentazioni di conferma, con una tendenza a una maggiore esposizione con titoli di anticorpi anti-farmaco (ADA) più elevati. L'effetto non è considerato clinicamente rilevante in quanto l'esposizione relativa (C_{avg}) era all'interno dell'intervallo 0,8-1,25 rispetto ai soggetti ADA-negativi. La prevalenza complessiva degli ADA era del 70-82%. Vedere il paragrafo 5.1.

Assorbimento

L'insulina icodec è un'insulina basale che si lega in modo reversibile all'albumina, determinando un lento rilascio di insulina icodec dal deposito essenzialmente inattivo in circolazione e nel compartimento interstiziale.

A seguito d'iniezione sottocutanea, lo stato stazionario clinico è stato raggiunto dopo 2-4 settimane quando si è iniziata l'insulina icodec senza una dose aggiuntiva una tantum e dopo 2-3 settimane quando si è iniziata l'insulina icodec con una dose aggiuntiva una tantum del 50% insieme alla prima dose.

Dopo l'iniezione sottocutanea di insulina icodec, la variabilità intra-individuale da settimana a settimana nell'esposizione totale è considerata bassa (il coefficiente di variazione per l'insulina icodec allo stato stazionario era del 5,90% nei pazienti con diabete di tipo 2).

Distribuzione

L'affinità dell'insulina icodec all'albumina sierica determina un legame alle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano. Non si osservano differenze clinicamente rilevanti nelle proprietà farmacocinetiche dell'insulina icodec tra i livelli di albumina sierica.

I risultati degli studi *in vitro* sul legame con le proteine dimostrano che non vi è alcuna interazione clinicamente rilevante tra insulina icodec e acidi grassi o altri medicinali legati alle proteine.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina icodec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione

L'emivita dopo la somministrazione sottocutanea è di circa una settimana indipendentemente dalla dose.

Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale.

Sesso, anziani, compromissione renale ed epatica

Complessivamente, le proprietà farmacocinetiche dell'insulina icodec sono state preservate e non vi è stata alcuna differenza clinicamente rilevante nell'esposizione tra soggetti di sesso femminile e

maschile, tra soggetti anziani e adulti più giovani (intervallo di età studiato: 18-86 anni) o tra soggetti sani e soggetti con compromissione renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina icodec è simile a quello dell'insulina umana.

I dati preclinici non rivelano preoccupazioni particolari per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Acetato di zinco
Cloruro di sodio
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Awikli non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura della penna

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 12 settimane. Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Può essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare. Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura o se portata come scorta

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1, 1,5 o 3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e uno strato laminato in gomma (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita multidose in polipropilene, policarbonato, poliossimetilene e acrilonitrilbutadienstirene. Il supporto del tappo per la cartuccia più lunga contenente 3 mL (la soluzione da 2 100 unità) presenta una caratteristica di progettazione in forma di clip sul cappuccio della penna per iniezione.

La penna preriempita è progettata per essere impiegata con gli aghi monouso di lunghezza fino a 8 mm.

Il corpo della penna è in verde mentre l'etichetta della penna è in verde scuro con una casella gialla che evidenzia il dosaggio. La confezione esterna è in verde con il dosaggio della formulazione indicata in una scatola di colore giallo.

Confezioni

Awikli penna preriempita contenente 700 unità di insulina icodec in 1 mL di soluzione.

- 1 penna preriempita (senza aghi).
- 1 penna preriempita e 9 aghi monouso NovoFine Plus.
- 1 penna preriempita e 14 aghi monouso NovoFine Plus.

Awikli penna preriempita contenente 1 050 unità di insulina icodec in 1,5 mL di soluzione.

- 1 penna preriempita (senza aghi).
- 1 penna preriempita e 13 aghi monouso NovoFine Plus.
- 1 penna preriempita e 14 aghi monouso NovoFine Plus.
- Confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite con 26 (2 confezioni da 13) aghi monouso NovoFine Plus.
- Confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite con 28 (2 confezioni da 14) aghi monouso NovoFine Plus.

Awikli penna preriempita contenente 2 100 unità di insulina icodec in 3 mL di soluzione.

- 1 penna preriempita (senza aghi).
- 2 penne preriempite (senza aghi).
- 1 penna preriempita e 13 aghi monouso NovoFine Plus.
- 1 penna preriempita e 14 aghi monouso NovoFine Plus.
- Confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite con 26 (2 confezioni da 13) aghi monouso NovoFine Plus.
- Confezione multipla contenente 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite con 28 (2 confezioni da 14) aghi monouso NovoFine Plus.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è ad uso personale.

Awikli non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore.

Awikli che è stato congelato, non deve essere utilizzato.

Prima di ogni iniezione deve essere sempre utilizzato un nuovo ago. Gli aghi non devono essere riutilizzati. Gli aghi devono essere smaltiti immediatamente dopo l'uso.

In caso di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Awigli 700 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/24/1815/001
EU/1/24/1815/002
EU/1/24/1815/003
EU/1/24/1815/004
EU/1/24/1815/005
EU/1/24/1815/006
EU/1/24/1815/007
EU/1/24/1815/008
EU/1/24/1815/009
EU/1/24/1815/010
EU/1/24/1815/011
EU/1/24/1815/012
EU/1/24/1815/013
EU/1/24/1815/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 maggio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- Ulteriori misure di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà un materiale educativo prima di lanciare il prodotto a tutti i pazienti che saranno trattati con Awiqli. Il materiale educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza sull'introduzione della dose aggiuntiva una tantum e di descrivere i punti chiave di utilizzo per ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici dovuti a scambi e durante il passaggio dall'insulina basale giornaliera all'Awiqli una volta alla settimana in diabete mellito.

Il materiale educativo contiene informazioni e istruzioni relative ai seguenti elementi chiave:

Errori terapeutici dovuti al passaggio dall'insulina basale giornaliera:

- Informazioni sull'uso di una dose aggiuntiva una tantum quando si inizia Awiqli.
- Differenze chiave tra la prima dose e la seconda dose di Awiqli.

Errori terapeutici dovuti ad associazione:

- Istruzioni per attenersi rigorosamente al regime posologico settimanale prescritto dall'operatore sanitario.
- Istruzioni per controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra Awiqli e altri prodotti.
- Istruzioni per utilizzare sempre la dose raccomandata dall'operatore sanitario.
- Istruzioni per utilizzare sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per selezionare la dose. Non contare i clic della penna per selezionare la dose.
- Istruzioni per verificare quante unità sono state selezionate prima di iniettare l'insulina settimanale.
- Istruzioni ai pazienti non vedenti o con problemi di vista affinché ricevano sempre aiuto/assistenza da un'altra persona dotata di buona vista e addestrata all'uso del dispositivo per la somministrazione di insulina.

Errori terapeutici con sovradosaggio accidentale dovuti al trasferimento errato delle abitudini di dosaggio da altri medicinali antidiabetici iniettabili a somministrazione settimanale:

- Informazioni per distinguere il dosaggio/la selezione della dose di Awiqli da quella di altri medicinali antidiabetici iniettabili a somministrazione settimanale.
- Istruzioni per comprendere a fondo le modalità di dosaggio e di utilizzo fornite dall'operatore sanitario o riportate nel foglio illustrativo prima di utilizzare il prodotto.
- Istruzioni per utilizzare sempre la dose raccomandata dall'operatore sanitario.
- Istruzioni per consultare la prescrizione o per rivolgersi all'operatore sanitario in caso di dubbi sulla dose settimanale di Awiqli.
- Istruzioni per utilizzare sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per la selezione della dose.
- Istruzioni per regolare con attenzione il selettore della dose per impostare la dose prescritta di Awiqli.
- Istruzioni per controllare quante unità sono state selezionate prima di iniettare l'insulina settimanale.
- Istruzioni per evitare di selezionare/somministrare la dose singola massima (700 U) a meno che non sia espressamente prescritta.
- Informazioni che indicano che la somministrazione di una dose eccessiva di Awiqli può causare ipoglicemia.
- Istruzioni per evitare iniezioni ripetute se la penna non funziona come previsto o si percepisce che non funziona come previsto, poiché ciò può talvolta portare a un sovradosaggio.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare il contenuto finale e la modalità di distribuzione del materiale educativo con un piano di comunicazione concordato con l'Autorità Nazionale Competente di ciascun stato, prima della distribuzione del materiale educativo nello Stato Membro.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (CONFEZIONI SINGOLE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Awigli 700 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina icodec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 mL della soluzione contiene 700 unità di insulina icodec* (equivalente a 26,8 mg).

Ogni penna preriempita contiene 700 unità di insulina icodec in 1 mL di soluzione
Ogni penna preriempita contiene 1 050 unità di insulina icodec in 1,5 mL di soluzione
Ogni penna preriempita contiene 2 100 unità di insulina icodec in 3 mL di soluzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, cloruro di sodio, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglietto illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile in penna preriempita
FlexTouch

1x1 mL penna preriempita (700 unità)
1x1 mL penna preriempita (700 unità) con 9 aghi monouso
1x1 mL penna preriempita (700 unità) con 14 aghi monouso

1x1,5 mL penna preriempita (1 050 unità)
1x1,5 mL penna preriempita (1 050 units) con 13 aghi monouso
1x1,5 mL penna preriempita (1 050 units) con 14 aghi monouso

1x3 mL penna preriempita (2 100 unità)
2x3 mL penna preriempita (2 100 unità)
1x3 mL penna preriempita (2 100 unità) con 13 aghi monouso
1x3 mL penna preriempita (2 100 unità) con 14 aghi monouso

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
uso sottocutaneo

una volta alla settimana
La penna indica la dose.
Un incremento equivale a 10 unità

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente
Per ogni iniezione, utilizzi sempre un nuovo ago
Gli aghi non sono inclusi

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la prima apertura: Usare entro 12 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare.
Dopo la prima apertura: Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Può essere conservato in frigorifero.
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago in modo sicuro dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1815/001 1 penna preriempita da 1 mL
EU/1/24/1815/002 1 penna preriempita da 1 mL (con 9 aghi)
EU/1/24/1815/003 1 penna preriempita da 1 mL (con 14 aghi)
EU/1/24/1815/004 1 penna preriempita da 1,5 mL
EU/1/24/1815/005 1 penna preriempita da 1,5 mL (con 13 aghi)
EU/1/24/1815/006 1 penna preriempita da 1,5 mL (con 14 aghi)
EU/1/24/1815/009 1 penna preriempita da 3 mL
EU/1/24/1815/011 1 penna preriempita da 3 mL (con 13 aghi)
EU/1/24/1815/012 1 penna preriempita da 3 mL (con 14 aghi)
EU/1/24/1815/010 2 penne preriempite da 3 mL

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Awigli 700

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON RIQUADRO BLU)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Awigli 700 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina icodec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 mL della soluzione contiene 700 unità di insulina icodec* (equivalente a 26,8 mg).

Ogni penna preriempita contiene 1 050 unità di insulina icodec in 1,5 mL di soluzione
Ogni penna preriempita contiene 2 100 unità di insulina icodec in 3 mL di soluzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, cloruro di sodio, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglietto illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile in penna preriempita
FlexTouch

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) 1,5 mL penne preriempite (1 050 unità) con 26 aghi monouso

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) 1,5 mL penne preriempite (1 050 unità) con 28 aghi monouso

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) 3 mL penne preriempite (2 100 unità) con 26 aghi monouso

Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) 3 mL pene preriempite (2 100 unità) con 28 aghi monouso

2x1,5 mL

2x3 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
uso sottocutaneo

una volta alla settimana
La penna indica la dose.
Un incremento equivale a 10 unità

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente
Per ogni iniezione, utilizzi sempre un nuovo ago

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la prima apertura: Usare entro 12 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare.
Dopo la prima apertura: Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Può essere conservato in frigorifero.
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago in modo sicuro dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1815/007 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 1,5 mL (con 26 aghi)
EU/1/24/1815/008 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 1,5 mL (con 28 aghi)
EU/1/24/1815/013 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 3 mL (con 26 aghi)
EU/1/24/1815/014 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 3 mL (con 28 aghi)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Awikli 700

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE INTERNA

SCATOLA INTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA RIQUADRO BLU)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Awigli 700 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina icodec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 mL di soluzione contiene 700 unità di insulina icodec* (equivalente a 26,8 mg)

Ogni penna preriempita contiene 1 050 unità di insulina icodec in 1,5 mL di soluzione
Ogni penna preriempita contiene 2 100 unità di insulina icodec in 3 mL di soluzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, cloruro di sodio, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglietto illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile
FlexTouch

1x1,5 mL penna preriempita (1 050 unità) con 13 aghi monouso. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

1x1,5 mL penna preriempita (1 050 unità) with 14 aghi monouso. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

1x3 mL penna preriempita (2 100 unità) con 13 aghi monouso. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

1x3 mL penna preriempita (2 100 unità) con 14 aghi monouso. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
uso sottocutaneo

una volta alla settimana
La penna indica la dose.
Un incremento equivale a 10 unità

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore
Uso per singolo paziente
Per ogni iniezione, utilizzi sempre un nuovo ago

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la prima apertura: Usare entro 12 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare.
Dopo la prima apertura: Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Può essere conservato in frigorifero.
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago in modo sicuro dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1815/007 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 1,5 mL (con 26 aghi)
EU/1/24/1815/008 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 1,5 mL (con 28 aghi)
EU/1/24/1815/013 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 3 mL (con 26 aghi)
EU/1/24/1815/014 2 (2 confezioni da 1) penne preriempite da 3 mL (con 28 aghi)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Awikli 700

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DA APPORRE SULLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Awikli 700 unità/mL soluzione iniettabile
insulina icodec
FlexTouch
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL
1,5 mL
3 mL

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Awikli 700 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita insulina icodec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Awikli e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Awikli
3. Come usare Awikli
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Awikli
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Awikli e a cosa serve

Awikli contiene 'insulina icodec' usata per trattare il diabete negli adulti. E' un tipo di insulina chiamata "insulina basale a lunga durata d'azione".

Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce abbastanza insulina (un ormone che controlla la quantità di zucchero nel sangue nel corpo). Il principio attivo di Awikli, l'insulina icodec, è un'insulina sostitutiva che agisce allo stesso modo dell'insulina prodotta naturalmente ma per un periodo di tempo più lungo. Ciò significa che produce un'azione ipoglicemizzante lunga e costante. Pertanto deve essere iniettato solo una volta alla settimana.

2. Cosa deve sapere prima di usare Awikli

Non usare Awikli

- se è allergico all'insulina icodec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Awikli.

Cose importanti da sapere prima di usare Awikli:

- L'ipoglicemia (bassi livelli di glucosio nel sangue) può verificarsi se la dose di Awikli è troppo alta o se salta un pasto o esegue un esercizio fisico intenso e non pianificato. Altri fattori che possono aumentare il rischio di ipoglicemia comprendono il cambiamento della zona di iniezione, malattie (come vomito, diarrea e febbre), consumo di alcol e uso di altri medicinali. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano solitamente all'improvviso (vedere le informazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo). Una grave ipoglicemia può portare a perdita di coscienza e/o convulsioni e può comportare una compromissione temporanea o

permanente delle funzioni cerebrali o addirittura la morte. Se manifesta ipoglicemia, segua le indicazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo per i bassi livelli di zucchero nel sangue.

- Se ha il diabete di tipo 1, il rischio di ipoglicemia potrebbe essere maggiore
- L'iperglicemia (alti livelli di glucosio nel sangue) può verificarsi se la dose di Awiqli è insufficiente e/o se il trattamento viene interrotto o se ha una malattia associata, in particolare un'infezione. I sintomi dell'iperglicemia solitamente si sviluppano gradualmente nell'arco di ore o giorni (vedere le informazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo). L'iperglicemia non trattata può portare alla chetoacidosi diabetica (una grave complicanza del diabete con alti livelli di chetoni nel sangue). Se manifesta iperglicemia, segua le indicazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo per i livelli elevati di zucchero nel sangue.
- Passaggio da altri medicinali insulinici: il medico potrebbe aver bisogno di regolare la dose di insulina se lei passa dall'insulina basale una o due volte al giorno a Awiqli una volta alla settimana. È importante controllare sempre di iniettare la dose corretta, in particolare per la prima e la seconda iniezione di Awiqli poiché il medico potrebbe prescrivere una dose maggiore per la prima iniezione seguita da una dose inferiore. Segua sempre le raccomandazioni del medico su quanto medicinale deve assumere. Consulti il paragrafo 3.
- Se sta assumendo pioglitazone con Awiqli, contatti il medico se presenta segni o sintomi di insufficienza cardiaca congestizia (quando il cuore non pompa il sangue come dovrebbe) come mancanza di respiro, stanchezza, ritenzione di liquidi, aumento di peso e gonfiore alle caviglie.
- Problemi agli occhi: il rapido miglioramento nel controllo della glicemia può portare a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica (una condizione oculare che può causare perdita della vista e cecità nelle persone affette da diabete). Se manifesta problemi agli occhi, si rivolga al medico.
- Si assicuri di usare il giusto tipo di insulina: controlli sempre l'etichetta sulla penna dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare di confonderla con altri medicinali insulinici. Se sta utilizzando o ha utilizzato un altro medicinale iniettabile a somministrazione settimanale per il diabete, presti particolare attenzione, poiché il metodo di selezione della dose con la penna Awiqli è diverso rispetto ad altri medicinali iniettabili settimanali. Si assicuri sempre di selezionare la dose corretta sulla penna Awiqli, come prescritta dal medico, per evitare errori di dosaggio e sovradosaggio accidentale. Se è non vedente o ha problemi di vista, si assicuri di ricevere assistenza da un'altra persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna preimpilata.
- Non selezioni mai la dose singola massima (700U) della penna Awiqli, a meno che questa non sia la dose che le è stata prescritta.

Alterazioni della pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione

Il sito di iniezione deve essere cambiato regolarmente per aiutare a prevenire cambiamenti nel tessuto adiposo sotto la pelle. Questi cambiamenti includono ispessimento o assottigliamento della pelle o noduli sottocutanei.

Questo medicinale potrebbe non funzionare correttamente se esegue l'iniezione in un'area con noduli, in un'area assottigliata o in un'area ispessita (vedere paragrafo 3, 'Come usare Awiqli'). Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se nota eventuali cambiamenti della pelle nel punto in cui viene effettuata l'iniezione e se sta attualmente effettuando l'iniezione in queste aree interessate prima di iniziare a praticare l'iniezione in un'altra area. Il medico, il farmacista o l'infermiere potrebbe invitarla a controllare più attentamente la glicemia e a regolare la dose di Awiqli o degli altri medicinali antidiabetici, se necessario.

Anticorpi anti-insulina

Il trattamento con Awiqli può indurre l'organismo a produrre anticorpi contro l'insulina (molecole che possono influenzare il trattamento con l'insulina). Molto raramente ciò potrebbe richiedere la modifica della dose di insulina.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni. Questo perché non vi è alcuna esperienza sull'uso di Awiqli nei bambini o negli adolescenti.

Altri medicinali e Awiqli

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue, questo potrebbe significare la necessità di un cambiamento della dose di Awiqli.

Di seguito sono elencati i medicinali più comuni che potrebbero influire sul trattamento con Awiqli.

Potrebbe avere bisogno di una dose più bassa/il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se usa:

- altri medicinali per il diabete (per bocca o iniezioni)
- sulfonammidi, per le infezioni
- steroidi anabolizzanti, ad esempio il testosterone
- beta-bloccanti, per la pressione sanguigna alta. Potrebbero rendere difficile riconoscere i segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso (vedere le informazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo. 'Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso')
- acido acetilsalicilico (e altri salicilati), per il dolore e la febbre lieve
- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), per la depressione
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), per alcune patologie cardiache o pressione sanguigna alta.

Potrebbe avere bisogno di una dose più alta/il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se usa:

- danazolo, per l'endometriosi
- contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- ormoni tiroidei, per i problemi della tiroide
- ormone della crescita, per il deficit di ormone della crescita
- glucocorticoidi, come il cortisone, per l'infiammazione
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, per l'asma
- tiazidi, per la pressione sanguigna alta o l'eccessiva ritenzione idrica.

Octreotide e lanreotide (per una malattia rara che comporta un eccesso di ormone della crescita (acromegalia)) possono aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (un farmaco antidiabetico somministrato per via orale per il diabete di tipo 2).

Alcuni pazienti affetti da diabete tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus trattati con pioglitazone e insulina, hanno sviluppato insufficienza cardiaca.

- Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come mancanza di respiro, stanchezza, ritenzione di liquidi, aumento di peso e gonfiore alle caviglie.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di iniettare Awiqli, poiché l'aggiustamento della dose di un'insulina settimanale in relazione all'interazione con altri medicinali potrebbe essere diverso.

Awiqli con alcol

Se beve alcolici, la dose di Awiqli di cui ha bisogno potrebbe cambiare. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare o diminuire. Ciò significa che è necessario controllare il livello di zucchero nel sangue più spesso del solito quando beve alcolici.

Gravidanza e allattamento

Non è noto se o come Awiqli possa influenzare il feto. Pertanto, se è una donna in età fertile che sta cercando di concepire, deve interrompere il trattamento con questo medicinale. Se rimane incinta mentre usa questo medicinale, contatti il medico per assistenza.

Non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno e non si può escludere un rischio per il bambino. Pertanto, Awiqli non deve essere usato durante l'allattamento e si deve decidere se interrompere il trattamento con questo medicinale o se evitare l'allattamento al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Awiqli non ha effetti o effetti trascurabili sulla capacità di guidare e di usare macchinari, ma modifica i livelli di zucchero nel sangue. Un livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia) o troppo alto (iperglicemia) può influire sulla capacità di guidare o utilizzare utensili o macchinari. Se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso o troppo alto, la capacità di concentrazione o di reazione potrebbe essere condizionata. Ciò potrebbe mettere in pericolo sé stesso o gli altri. Chieda consiglio al medico o infermiere se:

- il livello di zucchero nel sangue diventa spesso troppo basso
- ha difficoltà a riconoscere i segni di un livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Awiqli

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come usare Awiqli

Awiqli viene somministrato **una volta alla settimana**.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Awiqli è un'insulina a lunga durata d'azione. Può essere usato con insuline a breve durata di azione o ad azione rapida.

Nel diabete di tipo 2:

- Awiqli può essere usato insieme a compresse o iniezioni per il diabete, comprese le insuline a breve durata di azione o ad azione rapida.

Nel diabete di tipo 1:

- Awiqli deve sempre essere utilizzato insieme a insuline a breve durata di azione o ad azione rapida.
- Se le è stato diagnosticato di recente il diabete di tipo 1 (non è già in trattamento con insulina), Awiqli non è adatto a lei.

Se è un non vedente o ha problemi alla vista e non può leggere il contatore della dose sulla penna, non utilizzi questa penna senza aiuto. Chieda aiuto a una persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna preriempita.

Cosa contengono le penne

La penna preriempita può erogare in una iniezione una dose da 10 a 700 unità con incrementi di 10 unità.

- Awiqli 700 unità/mL (1 mL) contiene 700 unità
- Awiqli 700 unità/mL (1,5 mL) contiene 1 050 unità
- Awiqli 700 unità/mL (3 mL) contiene 2 100 unità

Il contatore della dose della penna preriempita indica il numero di unità di insulina da iniettare. Per questo motivo, non ricalcoli la dose. La penna preriempita da 700 unità/mL può erogare una dose da 10–700 unità in una iniezione con incrementi di 10 unità.

Quando utilizzare Awikli

Awikli è un'insulina basale da usare una **volta alla settimana**.

- L'iniezione di Awikli deve essere eseguita lo stesso giorno ogni settimana.
- Può prendere il medicinale in qualsiasi momento della giornata.

Quanto iniettare

Il medico deciderà insieme a lei:

- di quanto Awikli avrà bisogno ogni settimana.
- Quando controllare il livello di zucchero nel sangue
- Quando ha bisogno di una dose più alta o più bassa, in quanto il medico potrebbe modificare la dose in base al livello di zucchero nel sangue.
- Se il trattamento deve essere modificato quando usa altri medicinali.

Dose quando si passa da un'insulina basale assunta una o due volte al giorno

La dose settimanale di Awikli dipende dall'attuale dose di insulina basale. Il medico le prescriverà una dose che copra il suo fabbisogno settimanale di insulina basale.

- Solo per la prima iniezione, potrebbe essere necessario assumere una dose aumentata di Awikli. Questa dose è solo per la prima iniezione; non deve usare quella dose per la seconda iniezione e le successive. Si rivolga al medico riguardo la quantità da assumere per la prima iniezione
- La dose di Awikli deve basarsi sulle misurazioni della glicemia. Il medico deciderà insieme a lei la quantità di Awikli che riceverà ogni settimana.
- Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il passaggio e nelle settimane successive.

Uso negli anziani (65 anni e più)

Awikli può essere usato negli anziani.

Se ha problemi ai reni o al fegato

Se ha problemi ai reni o al fegato, potrebbe dover controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue.

Prima dell'iniezione Awikli

Prima di usare Awikli per la prima volta, leggere le istruzioni per l'uso fornite con questa confezione. Controlli il nome e l'etichetta sulla penna per essere sicuro che si tratti di Awikli 700 unità/mL.

Come iniettare

- Iniettare Awikli sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, le parti superiori delle braccia o la pancia (addome).
- Cambi ogni volta il punto in cui inietta questo medicinale. Ciò al fine di ridurre il rischio di sviluppare noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 2).
- Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione. Ciò riduce il rischio di contaminazioni, infezioni e aghi ostruiti, che potrebbero portare a dosi inaccurate. Getti via gli aghi con cura dopo ogni uso.
- Non usi una siringa per rimuovere la soluzione dalla penna, per evitare errori di dosaggio e potenziale sovradosaggio.

Sul retro di questo foglio illustrativo sono riportate istruzioni dettagliate per l'uso.

Non deve usare Awikli

- In microinfusori di insulina.
- Se la penna è danneggiata o non è stata conservata correttamente (vedere paragrafo 5).
- Se sono presenti particelle visibili - la soluzione deve essere limpida e incolore.

Se usa più Awikli di quanto deve

Se usa una quantità eccessiva di questo medicinale, il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi troppo (ipoglicemia). Vedere le indicazioni riportate nelle informazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo – Livello di zuccheri nel sangue troppo basso (ipoglicemia).

Se dimentica di usare Awikli

Se è un paziente affetto da diabete di tipo 1

- Lo inietti non appena se ne ricorda. Dovrebbe quindi iniettare Awikli una volta alla settimana dopo aver iniettato la dose dimenticata. Questo giorno diventerà il suo nuovo giorno di iniezione settimanale per Awikli. Successivamente continui ad iniettare una volta alla settimana.
- Se desidera tornare al giorno originale delle iniezioni, può farlo in accordo con il medico estendendo l'intervallo di tempo tra le dosi successive.
- Se non è sicuro su quando prendere il medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Se è un paziente affetto da diabete di tipo 2

- Se sono trascorsi 3 giorni o meno da quando avrebbe dovuto iniettare Awikli, lo inietti non appena se ne ricorda. Quindi inietti la dose successiva nel giorno abituale dell'iniezione.
- Se sono trascorsi più di 3 giorni dall'ultima volta in cui avrebbe dovuto iniettarsi Awikli, lo inietti non appena se ne ricorda. Deve iniettare la dose successiva di Awikli una settimana dopo aver iniettato la dose dimenticata. Se desidera tornare al giorno originale delle iniezioni, può farlo in accordo con il medico estendendo l'intervallo di tempo tra le dosi successive.
- Successivamente continui ad iniettare una volta alla settimana.
- Se non è sicuro su quando prendere il medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Awikli

Non interrompa il trattamento con Awikli senza averne parlato con il medico. Se interrompe l'uso di questo medicinale, potrebbero svilupparsi un livello di zucchero nel sangue molto alto (iperglicemia) e chetoacidosi (una condizione caratterizzata da troppo acido nel sangue). Vedere i consigli riportati nelle informazioni riportate nel riquadro alla fine di questo foglio - Livello troppo alto di zuccheri nel sangue (iperglicemia).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Ipoglicemia (livello di zucchero nel sangue troppo basso): molto comune (può interessare più di 1 persona ogni 10).

- Può diventare molto grave.
- Se il livello di zucchero nel sangue si abbassa molto, potrebbe perdere conoscenza.
- L'ipoglicemia grave può causare danni al cervello e mettere in pericolo di vita.

Se manifesta i segni di un basso livello di zucchero nel sangue, intervenga immediatamente per aumentarlo. Vedere i consigli nel paragrafo "Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)" sotto riportato.

Reazioni di ipersensibilità: non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

I segni di una reazione allergica grave sono:

- sentirsi male (stordimento)
- difficoltà respiratorie
- battito del cuore accelerato o sensazione di capogiri
- nausea e vomito
- reazioni locali come eruzione cutanea, gonfiore o prurito che si diffondono ad altre parti del corpo
- sudorazione e perdita di coscienza.

Se manifesta una grave reazione allergica ad Awiqli, interrompa l'uso di questo medicinale e si rivolga immediatamente a un medico. Una reazione allergica grave può essere pericolosa per la vita se il gonfiore della gola blocca le vie aeree.

Alterazioni cutanee nel sito di iniezione: rare (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Se inietta questo medicinale troppo spesso nello stesso punto, la pelle può assottigliarsi (lipoatrofia) o ispessirsi (lipoipertrofia).
- I noduli sotto la pelle possono essere causati anche dall'accumulo di una proteina denominata amiloide (amiloidosi cutanea) se si inietta spesso l'insulina nello stesso punto. La frequenza con cui si verifica non è nota.
- Questo medicinale potrebbe non funzionare bene come dovrebbe se esegue l'iniezione in un'area con noduli, in un'area assottigliata o in un'area ispessita.
- Cambi il sito di iniezione a ogni iniezione per prevenire questi cambiamenti della pelle.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Comune (può interessare fino a 1 persona ogni 10)

- Problemi cutanei nel sito di iniezione come lividi, sanguinamento, dolore o fastidio, arrossamento, gonfiore, prurito.
- Edema periferico (gonfiore soprattutto delle caviglie e dei piedi dovuto alla ritenzione di liquidi).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Awiqli

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima dell'apertura

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare. Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

Dopo la prima apertura o se portata come scorta

Può portare con sé come scorta la penna preriempita di Awiqli (FlexTouch) e tenerla a temperatura ambiente (al di sotto di 30 °C) o in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un massimo di 12 settimane.

Quando non è in uso, conservi la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Awikli

- Il principio attivo è l'insulina icodec. Ogni mL della soluzione contiene 700 unità di insulina icodec. Ogni penna preriempita contiene 700, 1 050 o 2 100 unità di insulina icodec rispettivamente in 1, 1,5 o 3 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono glicerolo, metacresolo, fenolo, acetato di zinco, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Awikli e contenuto della confezione

Awikli si presenta come una soluzione iniettabile limpida e incolore contenuta in una penna preriempita.

La confezione esterna è in verde con il dosaggio "700 unità/mL" indicato in una casella di colore giallo. Il corpo della penna è in verde mentre l'etichetta della penna è in verde scuro con una casella gialla che evidenzia il dosaggio della formulazione.

Confezioni

- Confezione da 1 penna preriempita da 1 mL (senza aghi).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1 mL (con 9 o 14 aghi monouso NovoFine Plus).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1,5 mL (senza aghi).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1,5 mL (con 13 o 14 aghi monouso NovoFine Plus).
- Confezione multipla da 2 penne preriempite da 1,5 mL (con 26 o 28 aghi monouso NovoFine Plus).
- Confezione da 1 penna preriempita da 3 mL (senza aghi).
- Confezione da 2 penne preriempite da 3 mL (senza aghi).
- Confezione da 1 penna preriempita da 3 mL (con 13 o 14 aghi monouso NovoFine Plus).
- Confezione multipla da 2 penne preriempite da 3 mL (con 26 o 28 aghi monouso NovoFine Plus).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA

Effetti generali del trattamento del diabete

Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)

Ciò può accadere se:

- beve alcol
- usa troppa insulina
- fa più attività fisica del solito
- mangia troppo poco o salta un pasto.

Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo basso, che possono verificarsi all'improvviso:

- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- sensazione di malessere o forte fame
- sudorazione fredda o pelle fredda e pallida
- disturbi visivi temporanei
- tremore oppure nervosismo o ansia
- stanchezza, debolezza e sonnolenza inusuali
- elquio disarticolato, sensazione di confusione, difficoltà di concentrazione.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso:

- mangi zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, come caramelle, biscotti, succo di frutta (porti sempre con sé zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, da utilizzare in caso di necessità).
- Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e si riposi. Potrebbe essere necessario misurare il livello di zucchero nel sangue più di una volta. Questo perché con insuline basali come Awiqli, l'aumento della glicemia può essere ritardato.
- Attenda che i segni del livello di zucchero nel sangue troppo basso siano scomparsi o che il livello di zucchero nel sangue si sia stabilizzato, quindi continui con l'insulina come di consueto.
- Se soffre di diabete di tipo 1 e manifesta episodi multipli di ipoglicemia, deve consultare il medico.

Cosa devono fare gli altri se lei sviene

Dica a tutte le persone con cui trascorre del tempo che è diabetico e quali potrebbero essere le conseguenze di un livello di zucchero nel sangue troppo basso, compreso il rischio di svenimento.

Spieghi loro che, nel caso in cui dovesse svenire, devono:

- girarla su un fianco
- richiedere l'immediato intervento di un medico
- **non** le devono somministrare cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Potrebbe riprendersi più rapidamente dallo svenimento con la somministrazione di glucagone, che può essere somministrato solo da qualcuno che sa come usarlo.

- Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di zucchero o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza.
- Se non risponde alla somministrazione di glucagone, dovrà essere trasportato/a in ospedale.

Se l'ipoglicemia grave non viene trattata nel tempo, può causare danni cerebrali, che possono essere di breve o lunga durata. Può persino causare il decesso.

Si rivolga al medico se:

- il livello di zucchero nel sangue è diventato così basso da farla svenire
- ha usato glucagone
- recentemente ha avuto più episodi di livello di zucchero nel sangue troppo basso.

Potrebbe essere necessario modificare la dose o gli orari delle iniezioni di insulina, l'alimentazione o l'esercizio fisico.

Livello di zucchero nel sangue troppo alto (iperglicemia)

Ciò può accadere se:

- beve alcol
- contrae un'infezione o ha la febbre
- non ha usato abbastanza insulina
- mangia di più o fa meno attività fisica del solito
- continua a usare meno insulina di quanto necessario
- dimentica di usare l'insulina o smette di usarla senza consultare il medico.

Segni premonitori di un livello di zucchero nel sangue troppo alto, che abitualmente si verificano gradualmente:

- sete
- pelle secca e arrossata
- perdita di appetito
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- aumento della frequenza di minzione
- bocca secca o alito fruttato (acetone)
- sensazione di malessere o malessere (nausea o vomito).

Questi possono essere i segni di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi. Si tratta di un accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero. Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo alto:

- misuri il livello di zucchero nel sangue.
- controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine o nel sangue.
richieda l'immediato intervento di un medico.

Istruzioni per l'uso

Prima di iniziare a usare l'ago e la penna Awiqli, **legga sempre attentamente queste istruzioni** e si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista per sapere come iniettare correttamente Awiqli.

La penna Awiqli è una penna monouso preriempita contenente insulina icodec 700 unità/mL. Può iniettare da 10 a 700 unità in una singola iniezione settimanale.

Inizia sempre controllando l'etichetta della penna per assicurarsi che contenga Awiqli 700 unità/mL.

La penna è progettata per l'uso gli aghi monouso NovoFine Plus, NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.

Una volta alla settimana

Awiqli penna

Nota: la penna potrebbe avere dimensioni diverse da quelle mostrate nella figura. Queste istruzioni si applicano a tutte le penne Awiqli.



Informazioni sugli aghi

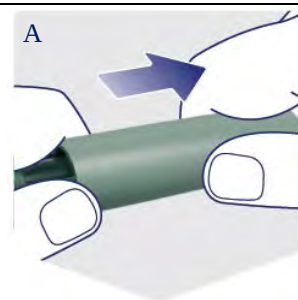
Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione. Controllare il flusso come descritto al 'Punto 2' e utilizzare un nuovo ago per ogni iniezione. Rimuovere sempre l'ago dopo ogni uso.

Ago NovoFine Plus (esempio)

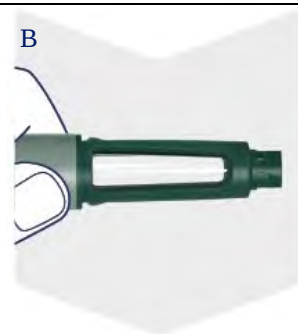


Punto 1 Preparare la penna con un nuovo ago

- **Controlli il nome e il dosaggio sull'etichetta della penna** per essere sicuro/a che la penna contenga insulina icodec 700 unità/mL.
- Tolga il cappuccio dalla penna. vedere Figura A.



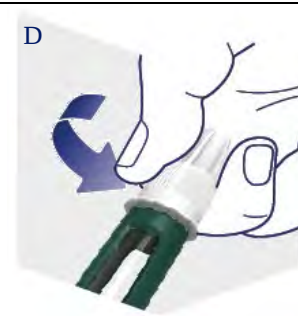
- **Controlli sempre che l'insulina nella penna sia limpida e incolore.**
- Guardi attraverso la finestra della penna. Se l'insulina appare opaca o contiene particelle non usi la penna. Vedere Figura B.



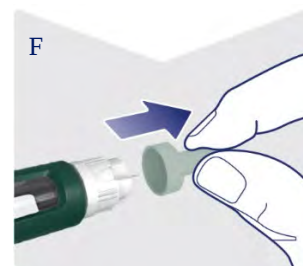
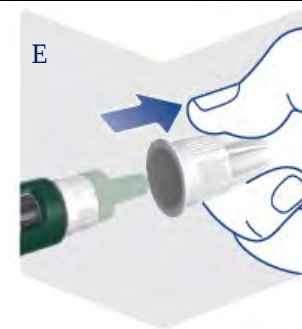
- **Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione.**
- Controlli il sigillo protettivo e il cappuccio esterno dell'ago per verificare eventuali danni che potrebbero influire sulla sterilità. Getti via l'ago e ne usi uno nuovo.
- Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.
- **Non attacchi un nuovo ago alla penna finché non è pronto/a a praticare l'iniezione.** Vedere Figura C.



- **Spinga l'ago dritto sulla penna. Lo ruoti finché non è ben stretto.** Vedere Figura D.
- **L'ago è coperto da due cappucci: è necessario rimuoverli entrambi.** Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, non inietterà Awiqli.

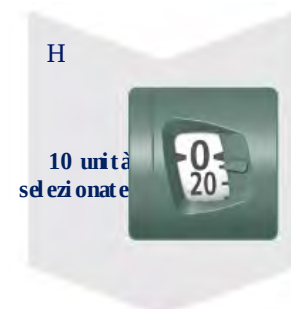


- Sfilì il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo. Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere in sicurezza l'ago dalla penna. Vedere Figura E.
- **Sfilì il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.** Vedere Figura F.
- Una goccia di Awiqli potrebbe comparire sulla punta dell'ago. Ciò è normale, ma è necessario comunque controllare il flusso di Awiqli prima di ogni iniezione. Vedere 'Punto 2'.
- **Non usi mai un ago curvato o danneggiato.**

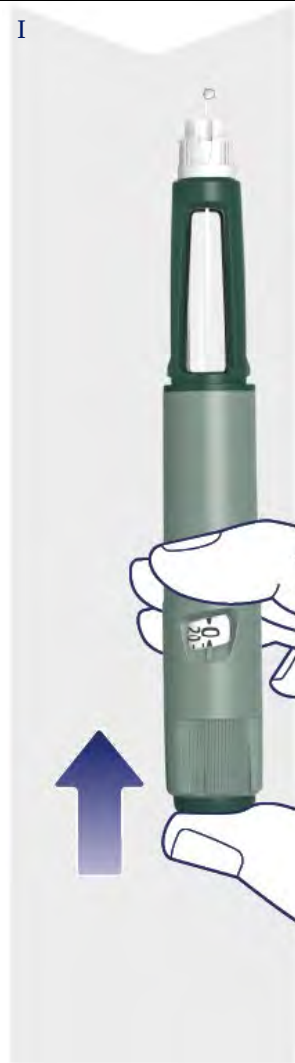


Punto 2 Controllare il flusso prima di ogni iniezione.

- **Controlli sempre il flusso prima di ogni iniezione.** Questo aiuta ad assicurare la somministrazione dell'intera dose di Awiqli.
- Ruoti il selettore della dose in senso orario fino a vedere il primo segno (10 unità) sul contatore della dose. Vedere Figura G.
- Si assicuri che il segno sia allineato con l'indicatore della dose. Vedere Figura H.



- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non mostra -0-.** Lo -0- deve allinearsi con l'indicatore della dose.
- Una goccia di Awikli dovrebbe comparire sulla punta dell'ago. Questa goccia indica che la penna è pronta per l'uso. Vedere Figura I.
- **Se non compare nessuna goccia, controlli nuovamente il flusso.** Ciò deve essere fatto solo sei volte in totale.
- **Se non vi è ancora alcuna goccia,** l'ago potrebbe essere bloccato. Cambi l'ago come descritto al '**Punto 5**' e al '**Punto 1**'.
- Quindi controlli nuovamente il flusso.
- **Non usi la penna** se non compare ancora nessuna goccia di Awikli.

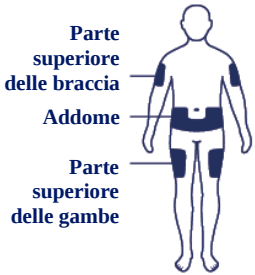


Punto 3 Impostare la dose

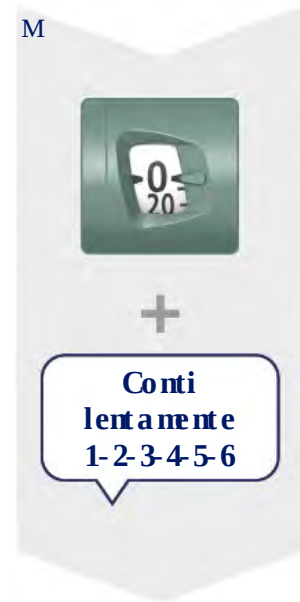
- Verifichi che l'indicatore della dose sia impostato su -0-. Vedere Figura J.
- Ruoti il selettore della dose per selezionare il numero di unità necessario per l'iniezione come indicato dal medico o dall'infermiere. Il contatore della dose mostra la dose misurata in unità.
- **Si assicuri di selezionare la dose prevista.**



- Le unità mostrate nel contatore della dose la guideranno alla sua dose. La dose può essere aumentata di **10 unità** alla volta.
- Sentirà un "clic" ogni volta che ruota il selettore della dose. Non imposti la dose contando il numero di clic udibili.
- Se seleziona una dose errata, può correggerla ruotando il selettore della dose avanti o indietro.

- Quando la dose è allineata all'indicatore della dose, è stata selezionata. Si assicuri di selezionare la dose prevista. - Le immagini mostrano esempi di come scegliere correttamente la dose. Vedere Figura K. - Se il contatore della dose si ferma prima che raggiunga la dose prescritta, consulti il paragrafo 'Dispone di una quantità sufficiente di Awiqli?' in fondo a queste istruzioni.	K 
Scelga il sito di iniezione - Scelga un sito di iniezione sull'addome (mantenga una distanza di 5 cm dall'ombelico), sulla parte superiore delle gambe o delle braccia. - Può praticare l'iniezione nella stessa area del corpo ogni settimana, ma si assicuri che non sia nello stesso punto usato per l'ultima iniezione.	
Punto 4 Iniettare la dose	
- Inserisca completamente l'ago nella pelle. Vedere Figura L. - Si assicuri di vedere il contatore della dose. Non copra il contatore della dose e non lo tocchi con le dita, altrimenti l'iniezione potrebbe bloccarsi.	L 

- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non mostra -0-.**
- **Continui a premere il pulsante di iniezione con l'ago inserito nella pelle e conti lentamente fino a 6.** Lo -0- deve allinearsi con l'indicatore della dose. Vedere Figura M. Quando il contatore della dose torna a -0- potrebbe sentire un clic.



- Rimuova l'ago dalla pelle, quindi rilasci il pulsante di iniezione. Vedere Figura N.
- Se l'ago viene rimosso prima, dalla punta dell'ago potrebbe uscire un flusso di Awiqli, e non sarà stata somministrata l'intera dose.
- Se compare del sangue nel sito di iniezione, prema leggermente sull'area per alcuni minuti per arrestare il sanguinamento.
- Dopo l'iniezione, potrebbe vedere una goccia di Awiqli sulla punta dell'ago. Ciò è normale e non ha alcun effetto sulla dose.



Punto 5 Dopo l'iniezione

- Inserisca delicatamente la punta dell'ago nel cappuccio esterno dell'ago appoggiato su una superficie piana, senza toccare l'ago o il cappuccio stesso. Vedere Figura O.
- Quando l'ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno con cautela.



- Sviti l'ago e lo getti con attenzione secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali. Vedere Figura P.
- Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell'ago. Potrebbe pungersi con l'ago.
- **Rimuova e smaltisca sempre l'ago immediatamente dopo ogni iniezione** per evitare contaminazioni, infezioni, aghi ostruiti e dosaggi inaccurati.
- Non conservi mai la penna con l'ago inserito.

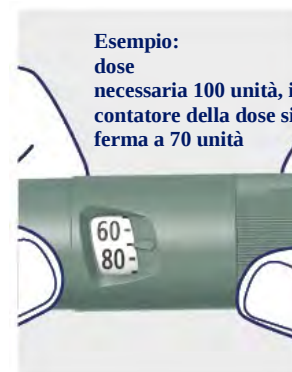


- **Inserisca nuovamente il cappuccio** sulla penna dopo ogni uso, per proteggere Awiqli dalla luce. Vedere Figura Q.
- Quando la penna è vuota, la smaltisca senza l'ago attaccato come da istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.
- Il foglio illustrativo e la scatola vuota possono essere smaltiti nei rifiuti domestici.



Dispone di una quantità sufficiente di Awiqli?

- Se il contatore della dose si ferma prima che raggiunga la sua dose, non vi è più abbastanza Awiqli per una dose completa. Il numero indicato nel contatore della dose è il numero di unità rimaste nella penna.
- **Se le occorre più Awiqli di quello rimasto nella penna**, può suddividere la dose tra due penne. In tal caso, si assicuri di eseguire il calcolo correttamente. In caso di dubbio, smaltisca la penna usata e somministri l'intera dose con una nuova penna.
- **Se suddivide la dose in modo errato, inietterà una dose troppo bassa o troppo alta di Awiqli, e ciò può portare a un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso.**



Informazioni importanti

- **Gli aghi sono esclusivamente monouso. Non riutilizzi mai gli aghi.** Questo riduce il rischio di contaminazione, infezione, perdita di insulina, ostruzione degli aghi e dosaggio errato.
- **Tratti la penna con cura.** Un uso incorretto o improprio può causare dosaggi errati, che possono portare ad un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso.
- **Chiunque assista il paziente deve essere estremamente attento/a quando maneggia gli aghi** per prevenire lesioni e infezioni da punture.
- **Non usi questa penna senza aiuto se ha problemi di vista e non può seguire queste istruzioni.** Si faccia aiutare da una persona con una buona vista che sia addestrata a usare la penna Awiqli.
- **Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini.**
- **Inietti Awiqli una volta alla settimana.**
- **Usi Awiqli come prescritto. Se non usa Awiqli come prescritto, potrebbe sviluppare un livello di zucchero nel sangue troppo alto o troppo basso.**
- **Se usa più di un tipo di medicinale iniettabile, è molto importante controllare il nome e la concentrazione dell'etichetta sulla penna prima dell'uso.**
- **Non condivida mai la penna e gli aghi con altre persone.**

Manutenzione della penna

- Non congeli Awiqli. Non usi Awiqli se è stato congelato. Smaltisca la penna.
- Non faccia cadere la penna e non la faccia urtare contro superfici dure.
- Eviti di esporre Awiqli alla luce solare diretta.
- Tenga Awiqli lontano da fonti di calore, microonde e dalla luce.
- Non cerchi di riparare o smontare la penna.
- Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.
- Non lavi, immerga in liquido né lubrifichi la penna. Se necessario, può essere pulita con un detergente neutro su un panno inumidito.
- Consulti il retro di questo foglio illustrativo per leggere le condizioni di conservazione della penna.