

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml.
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec* (équivalent à 3,66 mg d'insuline dégludec).

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml.
1 ml de solution contient 200 unités d'insuline dégludec* (équivalent à 7,32 mg d'insuline dégludec).

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml.
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec* (équivalent à 3,66 mg d'insuline dégludec).

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml.
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec* (équivalent à 3,66 mg d'insuline dégludec).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Solution injectable

Solution neutre, incolore et limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

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

Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus (voir rubrique 5.1).

Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas.

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

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml et 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Tresiba est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament.

- Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité.
- Avec Tresiba 200 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml.

Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et **aucune** conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient.

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

- Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 60 unités par injection, par paliers de 1 unité.

Flexibilité de l'heure d'administration de la dose

Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline (voir rubrique 5.1). Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents.

Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour.

Initiation

Patients diabétiques de type 2

La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels.

Patients diabétiques de type 1

Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels.

En remplacement d'autres insulines

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants.

Patients diabétiques de type 2

Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels.

Une réduction de la dose de 20 % basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas :

- de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba

- de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba

Patients diabétiques de type 1

Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20 % basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique.

Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2

Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels.

Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20 % afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

Troubles rénaux ou hépatiques

Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an (voir rubrique 5.1). Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère.

Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée.

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

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

Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.

- Le stylo prérempli de 100 unités/ml permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité.
- Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités.

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Tresiba est présenté dans une cartouche conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist.

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. Tresiba FlexPen permet d'injecter de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypoglycémie

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

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

Chez les enfants, il conviendra d'ajuster les doses d'insuline (plus particulièrement dans un schéma de type basal-bolus) en fonction de la prise alimentaire et des activités physiques de manière à diminuer le risque d'hypoglycémie.

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

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Comme avec les autres insulines basales, l'effet prolongé de Tresiba peut retarder la récupération après une hypoglycémie.

Hyperglycémie

L'administration d'une insuline d'action rapide est recommandée dans les situations d'hyperglycémie sévère.

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

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

En remplacement d'autres insulines

En cas de changement de type, de marque ou de fabricant d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical, et un changement de posologie pourra être nécessaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Association de la pioglitazone et des insulines

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

Affection oculaire

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

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre les deux concentrations de Tresiba ainsi qu'avec les autres insulines.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités sélectionnées sur le compteur de dose du stylo. Pour pouvoir réaliser eux-mêmes leurs injections, les patients doivent donc être en mesure de lire le compteur de dose du stylo. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'utilisation du dispositif injecteur d'insuline.

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

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

Anticorps anti-insuline

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

Sodium

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

Traçabilité

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

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

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

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline

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

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline

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

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de Tresiba chez la femme enceinte diabétique a été étudiée dans un essai interventionnel (voir rubrique 5.1). Une quantité modérée de données issues d'essai clinique et de données après commercialisation chez les femmes enceintes (plus de 400 grossesses) indique aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale. Les études de reproduction animale n'ont pas révélé de différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine concernant l'embryotoxicité et la tératogénicité.

Le traitement par Tresiba peut être envisagé pendant la grossesse, s'il est nécessaire sur le plan clinique.

Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse. Une surveillance étroite du contrôle glycémique est recommandée et la dose d'insuline doit être ajustée individuellement.

Allaitement

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Tresiba pendant l'allaitement. Chez les rats, l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait ; la concentration dans le lait était plus faible que dans le plasma.

On ne sait pas si l'insuline dégludec est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-

dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité Urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypoglycémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Lipodystrophie
	Fréquence indéterminée	Amyloïdose cutanée†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection
	Peu fréquent	Œdèmes périphériques

† El provennat de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec Tresiba.

Hypoglycémie

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

Population pédiatrique

Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale (voir rubrique 5.1).

Autres populations particulières

D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action lente, code ATC : A10AE06.

Mécanisme d'action

L'insuline dégludec se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine et a donc les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine.

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Effets pharmacodynamiques

Tresiba est une insuline basale qui forme des multi-hexamères solubles après injection sous-cutanée, ce qui entraîne un dépôt à partir duquel l'insuline dégludec est lentement absorbée en continu dans la circulation, avec pour résultat un effet hypoglycémiant stable et plat de Tresiba (voir figure 1). Sur une période de 24 heures avec un traitement une fois par jour, l'effet hypoglycémiant de Tresiba, contrairement à l'insuline glargine, se distribue de manière égale entre les 12 premières heures et les 12 heures suivantes ($ASC_{VP,0-12h,EE}/ASC_{VP,total,EE} = 0,5$).

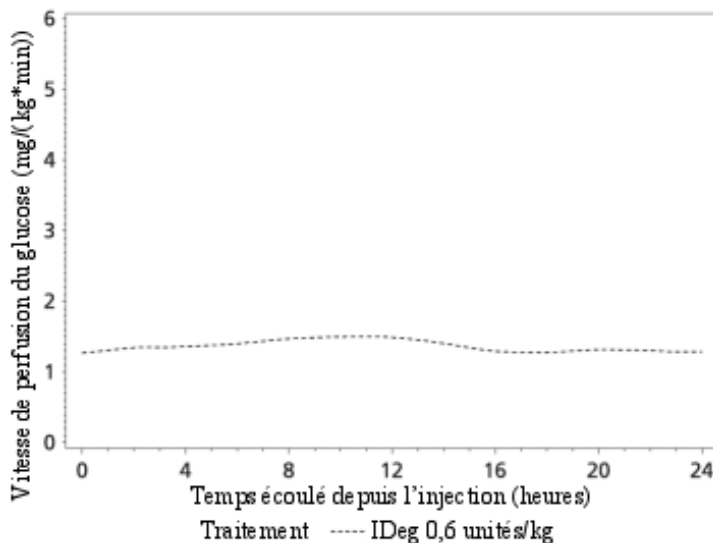


Figure 1 Profil lissé de la vitesse de perfusion du glucose à l'état d'équilibre - Profil moyen 0-24 heures - IDeg 100 unités/ml 0,6 unités/kg - Etude 1987

La durée d'action de Tresiba est supérieure à 42 heures aux doses thérapeutiques.

L'état d'équilibre sera atteint au bout de 2 à 3 jours d'administration de la dose.

La variabilité quotidienne, exprimée par le coefficient de variation, de l'effet hypoglycémiant pendant un intervalle de dose de 0 à 24 heures à l'état d'équilibre (ASC_{VP,G,T,EE}) est de 20 % pour l'insuline dégludec, ce qui est significativement inférieure à celle de l'insuline glargine (100 unités/ml).

L'effet hypoglycémiant total de Tresiba augmente linéairement avec la dose.

L'effet hypoglycémiant total est comparable pour Tresiba 100 unités/ml et 200 unités/ml après l'administration d'une même dose des deux produits.

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacodynamique de ce médicament n'a été observée entre les patients jeunes et âgés.

Efficacité et sécurité clinique

11 essais cliniques multi-nationaux, randomisés, contrôlés, en ouvert, en parallèle, « treat-to-target » d'une durée de 26 ou 52 semaines ont été menés, exposant à Tresiba un total de 4 275 patients (1 102 diabétiques de type 1 et 3 173 un diabète de type 2).

L'effet de Tresiba a été évalué dans des essais cliniques en ouvert chez des patients diabétiques de type 1 (tableau 2), chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline (initiation de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2, tableau 3) et chez des patients sous insuline (intensification de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2, tableau 4) avec des horaires d'administration aussi bien fixes que flexibles (tableau 5). La non-infériorité de la réduction de l'HbA_{1c} entre le début et la fin de l'étude a été confirmée dans tous les essais menés versus tous les comparateurs (insuline détémir et insuline glargine (100 unités/ml)). Alors que les améliorations de l'HbA_{1c} étaient non-inférieures comparativement aux autres insulines, Tresiba était statistiquement supérieur par rapport à la sitagliptine, en termes de réduction de l'HbA_{1c} (tableau 4).

Dans une méta-analyse prospective prédéfinie portant sur sept essais en ouvert, confirmatoires « treat-to-target » chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2, Tresiba était supérieur à l'insuline glargine (100 unités/ml) (administré conformément à l'AMM) en termes de diminution du nombre d'épisodes d'hypoglycémie confirmée apparaissant sous traitement (s'expliquant par un bénéfice dans le diabète de type 2, voir tableau 1) et d'épisodes d'hypoglycémie nocturne confirmée. La réduction des hypoglycémies a été obtenue avec une glycémie à jeun moyenne plus basse avec Tresiba qu'avec l'insuline glargine.

Tableau 1 Résultats de la méta-analyse sur l'hypoglycémie

Rapport du risque estimé (insuline dégludec/insuline glargine)	Hypoglycémie confirmée ^a	
	Total	Nocturne
Diabète de type 1 + diabète de type 2 (poolés)	0,91*	0,74*
Période d'entretien ^b	0,84*	0,68*
Patients gériatriques ≥ 65 ans	0,82	0,65*
Diabète de type 1	1,10	0,83
Période d'entretien ^b	1,02	0,75*
Diabète de type 2	0,83*	0,68*
Période d'entretien ^b	0,75*	0,62*
Insuline basale seule chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline	0,83*	0,64*

* Statistiquement significatif ^a. L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin. ^b Épisodes à partir de la semaine 16.

Il n'y a pas de développement cliniquement pertinent d'anticorps dirigés contre l'insuline après un traitement à long terme avec Tresiba.

Tableau 2 Résultats des essais cliniques en ouvert dans le diabète de type 1

	52 semaines de traitement		26 semaines de traitement	
	Tresiba ¹	Insuline glargine (100 unités/ml) ¹	Tresiba ¹	Insuline détémir ¹
n	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Fin de l'essai	7,3	7,3	7,3	7,3
Variation moyenne	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	<i>Différence : -0,01 [-0,14 ; 0,11]</i>		<i>Différence : -0,09 [-0,23 ; 0,05]</i>	
Glycémie à jeûn (mmol/l)				
Fin de l'essai	7,8	8,3	7,3	8,9
Variation moyenne	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	<i>Différence : -0,33 [-1,03 ; 0,36]</i>		<i>Différence : -1,66 [-2,37 ; -0,95]</i>	
Taux d'hypoglycémie (par patient-année d'exposition)				
Sévère	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmée ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	<i>Ratio : 1,07 [0,89 ; 1,28]</i>		<i>Ratio : 0,98 [0,80 ; 1,20]</i>	
Nocturne confirmée ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	<i>Ratio : 0,75 [0,59 ; 0,96]</i>		<i>Ratio : 0,66 [0,49 ; 0,88]</i>	

¹ Dans un schéma d'administration en une fois par jour + insuline asparte pour couvrir les besoins en insuline nécessaires pour les repas

² L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

Tableau 3 Résultats des essais cliniques en ouvert chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline (initiation de l'insulinothérapie)

	52 semaines de traitement		26 semaines de traitement	
	Tresiba ¹	Insuline glargine (100 unités/ml) ¹	Tresiba ¹	Insuline glargine (100 unités/ml) ¹
n	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Fin de l'essai	7,1	7,0	7,0	6,9
Variation moyenne	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Différence : 0,09 [-0,04 ; 0,22]</i>		<i>Différence : 0,04 [-0,11 ; 0,19]</i>	
Glycémie à jeûn (mmol/l)				
Fin de l'essai	5,9	6,4	5,9	6,3
Variation moyenne	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Différence : -0,43 [-0,74 ; -0,13]</i>		<i>Différence : -0,42 [-0,78 ; -0,06]</i>	
Taux d'hypoglycémie (par patient-année d'exposition)				
Sévère	0	0,02	0	0
Confirmée ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Ratio : 0,82 [0,64 ; 1,04]</i>		<i>Ratio : 0,86 [0,58 ; 1,28]</i>	
Nocturne confirmée ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Ratio : 0,64 [0,42 ; 0,98]</i>		<i>Ratio : 0,64 [0,30 ; 1,37]</i>	

¹ Schéma d'administration en une fois par jour + metformine ± inhibiteur de la DPP-4

² L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

Tableau 4 Résultats des essais cliniques en ouvert dans le diabète de type 2 : à gauche – patients sous insuline basale, à droite – patients n'ayant jamais reçu d'insuline

	52 semaines de traitement		26 semaines de traitement	
	Tresiba ¹	Insuline glargine (100 unités/ml) ¹	Tresiba ²	Sitagliptine ²
n	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Fin de l'essai	7,1	7,1	7,2	7,7
Variation moyenne	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Différence : 0,08 [-0,05 ; 0,21]</i>		<i>Différence : -0,43 [-0,61 ; -0,24]</i>	
Glycémie à jeûn (mmol/l)				
Fin de l'essai	6,8	7,1	6,2	8,5
Variation moyenne	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Différence : -0,29 [-0,65 ; 0,06]</i>		<i>Différence : -2,17 [-2,59 ; -1,74]</i>	
Taux d'hypoglycémie (par patient-année d'exposition)				
Hypoglycémie sévère	0,06	0,05	0,01	0
Confirmée ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Ratio : 0,82 [0,69 ; 0,99]</i>		<i>Ratio : 3,81 [2,40 ; 6,05]</i>	
Nocturne confirmée ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Ratio : 0,75 [0,58 ; 0,99]</i>		<i>Ratio : 1,93 [0,90 ; 4,10]</i>	

¹ Schéma d'administration en une fois par jour + insuline asparte pour couvrir les besoins en insuline nécessaires pour les repas ± metformine ± pioglitazone

² Schéma d'administration en une fois par jour ± metformine sulfamides/glinide ± pioglitazone

³ L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

Tableau 5 Résultats d'un essai clinique en ouvert avec un horaire d'administration flexible de Tresiba dans le diabète de type 2

	26 semaines de traitement		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	Insuline glargine (100 unités/ml) ³
n	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Fin de l'essai	7,3	7,2	7,1
Variation moyenne	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Différence : -0,13 [-0,29 ; 0,03]⁵</i>		<i>Différence : 0,04 [-0,12 ; 0,20]</i>
Glycémie à jeûn (mmol/l)			
Fin de l'essai	5,8	5,8	6,2
Variation moyenne par rapport à l'inclusion	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Différence : -0,05 [-0,45 ; 0,35]⁵</i>		<i>Différence : -0,42 [-0,82 ; -0,02]</i>
Taux d'hypoglycémie (par patient-année d'exposition)			
Sévère	0,02	0,02	0,02
Confirmée ⁴	3,63	3,64	3,48
	<i>Ratio : 1,10 [0,79 ; 1,52]⁶</i>		<i>Ratio : 1,03 [0,75 ; 1,40]</i>
Nocturne confirmée ⁴	0,56	0,63	0,75
	<i>Ratio : 1,18 [0,66 ; 2,12]⁶</i>		<i>Ratio : 0,77 [0,44 ; 1,35]</i>

¹ Schéma d'administration en une fois par jour (avec le repas principal du soir) + un ou deux des antidiabétiques oraux suivants : sulfamides, metformine ou inhibiteur de la DPP-4

² Schéma d'administration flexible en une fois par jour (intervalles d'environ 8-40 heures entre les injections) + un ou deux antidiabétiques oraux suivants : sulfamides, metformine ou inhibiteur de la DPP-4

³ Schéma d'administration en une fois par jour + un ou deux des antidiabétiques oraux suivants : sulfamides, metformine ou inhibiteur de la DPP-4

⁴ L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin

⁵ La différence correspond à Tresiba Flex – Tresiba

⁶ Le ratio correspond à Tresiba Flex/Tresiba.

Dans un essai clinique de 104 semaines, 57 % des patients diabétiques de type 2, traités par Tresiba (insuline dégludec) en association avec la metformine, ont atteint la cible d'HbA_{1c} < 7,0 %. Les patients restants ont poursuivi dans un essai clinique en ouvert de 26 semaines et ont été randomisés pour recevoir, en plus de leur traitement, soit le liraglutide soit une seule injection d'insuline asparte (lors du repas le plus copieux). Dans le bras insuline dégludec + liraglutide, la dose d'insuline a été réduite de 20 % afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. L'ajout du liraglutide a entraîné une réduction significativement et statistiquement plus importante de l'HbA_{1c} (-0,73 % pour le liraglutide vs -0,40 % pour le comparateur, moyennes estimées) et du poids corporel (-3,03 kg vs 0,72 kg, moyennes estimées). Le taux d'épisodes hypoglycémiques (par patient-année d'exposition) était statistiquement et significativement plus bas lors de l'ajout du liraglutide par rapport à l'ajout d'une seule injection d'insuline asparte (1,0 vs 8,15 ; ratio : 0,13 ; IC 95 % : 0,08 à 0,21).

Par ailleurs, deux essais « treat-to-target » de 64 semaines, randomisés en double-aveugle, contrôlés en cross over, ont été menés chez des patients présentant au moins un facteur de risque d'hypoglycémie et présentant un diabète de type 1 (501 patients) ou un diabète de type 2 (721 patients). Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du Tresiba soit de l'insuline glargine (100 unités/ml), suivi d'un cross over. Les essais ont évalué le taux d'hypoglycémie du traitement par Tresiba par rapport à l'insuline glargine (100 unités/ml) (voir Tableau 6).

Tableau 6 Résultats d'essais cliniques cross-over en double-aveugle dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2

	Diabète de type 1		Diabète de type 2	
	Tresiba ¹	Insulin glargine (100 unités/ml) ¹	Tresiba ²	Insulin glargine (100 unités/ml) ²
n	501		721	
HbA_{1c} (%)				
Début du traitement	7,6		7,6	
Fin du traitement	6,9	6,9	7,1	7,0
Glycémie à jeûn (mmol/L)				
Début du traitement	9,4		7,6	
Fin du traitement	7,5	8,4	6,0	6,1
Taux d'hypoglycémies sévères³				
Par période de maintenance ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	<i>Ratio : 0,65 [0,48 ; 0,89]</i>		<i>Ratio : 0,54 [0,21 ; 1,42]</i>	
Taux d'hypoglycémie sévère ou d'hypoglycémie symptomatiques confirmées^{3,5}				
Par période de maintenance ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	<i>Ratio : 0,89 [0,85 ; 0,94]</i>		<i>Ratio : 0,70 [0,61 ; 0,80]</i>	
Taux d'hypoglycémie sévère ou d'hypoglycémies nocturnes symptomatiques confirmées^{3,5}				
Par période de maintenance ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	<i>Ratio : 0,64 [0,56 ; 0,73]</i>		<i>Ratio : 0,58 [0,46 ; 0,74]</i>	

¹ Dans un schéma posologique en une fois par jour + insuline asparte pour couvrir les besoins en insuline au moment des repas

² Dans un schéma posologique en une fois par jour + ADO (toute association de metformine, inhibiteur de la DDP-4, inhibiteur de l'alpha-glucosidase, thiazolidinediones et d'inhibiteur de SGLT-T2)

³ Par patient-année d'exposition

⁴ Épisodes à partir de la semaine 16 dans chaque période de traitement

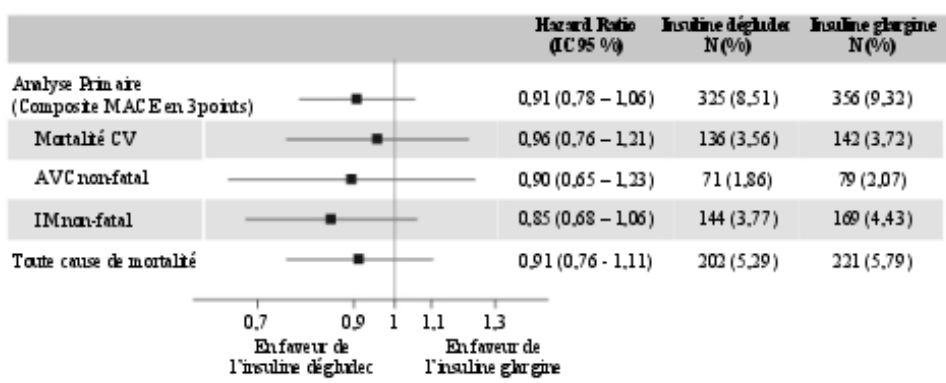
⁵ L'hypoglycémie symptomatique confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

Évaluation cardiovasculaire

DEVOTE est un essai clinique randomisé, en double-aveugle et mené en fonction des événements avec une durée moyenne de 2 ans comparant la sécurité cardiovasculaire de Tresiba versus l'insuline glargine (100 unités/ml) chez 7 637 patients présentant un diabète de type 2 avec un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

L'analyse primaire était le délai de survenue, depuis la randomisation, du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) composé de 3 points définis par mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. L'essai a été conçu comme un essai de non-infériorité afin d'exclure une marge de risque pré-spécifiée de 1,3 pour le hazard ratio du MACE comparant Tresiba à l'insuline glargine. La sécurité cardiovasculaire de Tresiba en comparaison à l'insuline glargine a été confirmée (Hazard Ratio 0,91 [0,78 ; 1,06]) (Figure 2).

Les résultats des analyses en sous-groupe (par exemple : le sexe, l'ancienneté du diabète, le niveau de risque cardiovasculaire et le traitement d'insuline précédent) étaient alignés avec l'analyse primaire.



n : nombre de sujets avec un premier événement confirmé pendant l'essai par le EAC (Comité d'arbitrage d'événements) . % : Pourcentage de sujets avec un premier événement confirmé par le EAC relatif au nombre de sujets randomisés. EAC : comité d'arbitrage d'événements. CV : Cardiovasculaire. IM : Infarctus du myocarde. IC : Intervall de confiance à 95 %.

Figure 2 Graphique en foret de l'Analyses du critère composite MACE en 3 points et des critères d'évaluation cardiovasculaires individuels dans DEVOTE

La valeur de l'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8,4 % dans les deux sous groupes de traitement et après deux ans l'HbA_{1c} était de 7,5 % avec Tresiba et l'insuline glargine.

Tresiba était supérieur à l'insuline glargine sur les événements hypoglycémiques sévères avec un taux et une proportion plus faibles de sujets présentant une hypoglycémie sévère. Le taux d'hypoglycémie sévère nocturne était significativement plus faible pour Tresiba par rapport à l'insuline glargine (Tableau 7).

Tableau 7 Résultats de DEVOTE

	Tresiba ¹	Insuline glargine (100 unités/ml) ¹
n	3,818	3,819
Taux d'hypoglycémie (par 100 patients-année d'observation)		
Sévère	3,70	6,25
	<i>Taux de ratio : 0,60 [0,48 ; 0,76]</i>	
Nocturne sévère ²	0,65	1,40
	<i>Taux de ratio : 0,47 [0,31 ; 0,73]</i>	
Proportions de patients avec une hypoglycémie (pourcentage de patients)		
Sévère	4,9	6,6
	<i>Odds ratio : 0,73 [0,60 ; 0,89]</i>	

¹ En ajout à une prise en charge standard du diabète et de la maladie cardiovasculaire.

² Les hypoglycémies nocturnes sévères ont été définies comme des épisodes survenant entre minuit et 6 heures du matin.

Grossesse

Tresiba a été étudié lors d'un essai clinique en ouvert, randomisé, avec comparateur actif, dans lequel des femmes enceintes diabétiques de type 1 ont été traitées dans le cadre d'un schéma thérapeutique de type basal-bolus par Tresiba (92 femmes) ou par insuline détémir (96 femmes) comme insuline basale, tous deux associés à l'insuline aspartate pour couvrir les besoins en insuline prandiale (EXPECT).

Concernant le taux d'HbA_{1c} lors de la dernière visite avant l'accouchement après la 16^{ème} semaine de gestation, Tresiba était non inférieur à l'insuline détémir. De plus, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes en termes de contrôle glycémique (variation de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale) pendant la grossesse.

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre Tresiba et l'insuline détémir au niveau des critères d'évaluation de la sécurité maternelle : hypoglycémie, accouchement avant le terme et événements indésirables au cours de la grossesse. Une pré-éclampsie a été rapportée chez 12 sujets traités par Tresiba (13,2 %) et chez 7 sujets (7,4 %) traités par l'insuline détémir. Une césarienne non planifiée a été rapportée chez 23 sujets (25,3 %) traités par Tresiba et chez 15 sujets (16,0 %) traités par l'insuline détémir. La majorité des événements indésirables rapportés dans les deux bras étaient non graves, d'intensité légère, peu susceptibles d'être liés au produit de l'essai et étaient « rétabli/résolu ». Aucun décès n'a été rapporté chez les sujets randomisés dans l'essai.

Aucun décès périnatal ou néonatal n'a été rapporté. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre Tresiba et l'insuline détémir au niveau des critères d'évaluation de la grossesse (mort fœtale précoce, présence d'anomalies majeures, hypoglycémie néonatale, mortalité périnatale, mortalité néonatale, macrosomie fœtale, grand pour l'âge gestationnel et événements indésirables chez le nourrisson au cours des 30 jours suivant la naissance).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés avec Tresiba chez :

- les nouveau-nés et les nourrissons, de la naissance jusqu'à moins de 12 mois, diabétiques de type 1 et les enfants, de la naissance jusqu'à moins de 10 ans, diabétiques de type 2, au motif que la maladie ou l'affection à laquelle ce médicament est destiné ne survient pas dans le sous-groupe pédiatrique spécifié (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'efficacité et la sécurité de Tresiba ont été étudiés dans un essai clinique contrôlé, randomisé en 1:1, de 26 semaines chez des enfants et des adolescents diabétiques de type 1 (n = 350), suivi d'une période d'extension de 26 semaines (n = 280). Le bras Tresiba comprenait 43 enfants âgés de 1 à 5 ans, 70 enfants âgés de 6 à 11 ans et 61 adolescents âgés de 12 à 17 ans. L'administration de Tresiba une fois par jour a montré une réduction similaire du taux d'HbA_{1c} à la semaine 52 et une diminution plus importante de la glycémie à jeun par rapport à l'inclusion versus le comparateur, l'insuline détémir administrée une à deux fois par jour. Les doses journalières de Tresiba étaient de 30 % inférieures à celles de l'insuline détémir. Les taux (événements par patient-année d'exposition) d'hypoglycémie sévère (définition ISPAD ; 0,51 vs 0,33), d'hypoglycémie confirmée (57,71 vs 54,05) et d'hypoglycémie nocturne confirmée (6,03 vs 7,60) étaient comparables entre Tresiba et l'insuline détémir. Dans les deux bras de traitement, les enfants âgés de 6 à 11 ans avaient un taux numériquement plus élevé d'hypoglycémie confirmée par rapport aux autres tranches d'âge. Un taux numériquement plus élevé d'hypoglycémie sévère a été observé chez les enfants âgés de 6 à 11 ans dans le bras Tresiba. Le taux d'épisodes hyperglycémiques associés à une cétose était significativement plus faible avec Tresiba par rapport à l'insuline détémir (0,68 et 1,09 respectivement). Aucun problème de sécurité n'a été identifié avec Tresiba en ce qui concerne les effets indésirables et les paramètres standards de sécurité. Le développement des anticorps était limité et n'a eu aucun impact clinique. Les données d'efficacité et de sécurité chez les patients adolescents diabétiques de type 2 ont été extrapolées à partir de données de patients adolescents et adultes diabétiques de type 1 et de patients adultes diabétiques de type 2. Les résultats confortent l'utilisation de Tresiba chez les patients adolescents diabétiques de type 2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée, des multi-hexamères solubles et stables se forment, créant un dépôt d'insuline dans le tissu sous-cutané. Les monomères d'insuline dégludec se séparent progressivement des multi-hexamères, ce qui permet une libération lente et continue d'insuline dégludec dans la circulation.

La concentration sérique à l'état d'équilibre est atteinte au bout de 2 à 3 jours d'administration quotidienne de Tresiba.

Sur une période de 24 heures avec un traitement en une fois par jour, l'exposition à l'insuline dégludec était distribuée de manière égale entre les 12 premières heures et les 12 heures suivantes. Le rapport entre l'ASC_{IDeg,0-12h,EE} et l'ASC_{IDeg,T,EE} était de 0,5.

Distribution

L'affinité de l'insuline dégludec pour l'albumine sérique correspond à une liaison aux protéines plasmatiques > 99 % dans le plasma humain.

Biotransformation

La dégradation de l'insuline dégludec est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

Élimination

La demi-vie après une administration sous-cutanée de Tresiba est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie de Tresiba est d'environ 25 heures indépendamment de la dose.

Linéarité

Un effet proportionnel de la dose à l'exposition totale est observé après injection sous-cutanée aux doses thérapeutiques. Lors de la comparaison directe, les conditions de bioéquivalence sont satisfaites avec Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml (basé sur ASC_{IDeg,T,EE} et C_{max, IDeg,EE}).

Sexe

Aucune différence liée au sexe n'a été observée au niveau des propriétés pharmacocinétiques de ce médicament.

Patients âgés, origine ethnique, insuffisance rénale ou hépatique

Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes, entre les différentes origines ethniques ou entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec chez des enfants (de 1 à 11 ans) et des adolescents (de 12 à 18 ans) étaient comparables, à l'état d'équilibre, à celles observées chez les adultes diabétiques de type 1. L'exposition totale après l'administration d'une dose unique était, cependant, plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes avec un diabète de type 1.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

Des substances mélangées à Tresiba peuvent entraîner une dégradation de l'insuline dégludec.

Tresiba ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Tresiba FlexTouch/FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pour une durée maximale de 8 semaines. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas conserver au réfrigérateur. Conserver les cartouches dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Tresiba FlexTouch/FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Avant la première utilisation :

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

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Avant la première utilisation :

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

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.
Conserver les cartouches dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille en caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène.

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) (sans aiguilles) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille en caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène.

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 2 (sans aiguilles), 3 (sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et emballage multiple contenant 6 (2 boîtes de 3) (sans aiguilles) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille en caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans une boîte.

Boîtes de 5 ou 10 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille en caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène.

Boîtes de 5 stylos préremplis de 3 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est réservé à l'utilisation par un seul patient. Le stylo prérempli ne doit pas être rempli.

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

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

Une aiguille neuve doit toujours être fixée avant chaque utilisation. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

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

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

Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

Tresiba en stylo prérempli est disponible en deux concentrations. « Tresiba 100 unités/ml » ou « Tresiba 200 unités/ml » est clairement mentionné sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage.

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

L'emballage et l'étiquette de Tresiba 100 unités/ml sont vert clair.

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm.

Il délivre de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. Les instructions détaillées qui accompagnent le stylo prérempli doivent être respectées.

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

L'emballage et l'étiquette de Tresiba 200 unités/ml sont rayés de vert foncé avec un cadre rouge mettant en évidence la concentration.

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm.

Il délivre de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. Les instructions détaillées qui accompagnent le stylo prérempli doivent être respectées.

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

La cartouche est conçue pour être utilisée avec les systèmes d'administration Novo Nordisk (dispositifs durables pour utilisations répétées non fournis dans l'emballage) et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. Les instructions détaillées qui accompagnent le système d'administration doivent être respectées.

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

L'emballage et l'étiquette de Tresiba 100 unités/ml sont vert clair.

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. Il délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. Les instructions détaillées qui accompagnent le stylo prérempli doivent être respectées.

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002
EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004
EU/1/12/807/005

Tresiba FlexTouch 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015
EU/1/12/807/016

Tresiba FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/12/807/017

Tresiba Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

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

Date de première autorisation : 21 janvier 2013

Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2025

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