

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

**Tresiba®**

insuline dégludec injection

Tresiba® Penfill® à 100 U/mL, solution injectable dans une cartouche

Tresiba® FlexTouch® à 100 U/mL, solution injectable dans un stylo prérempli

Tresiba® FlexTouch® à 200 U/mL, solution injectable dans un stylo prérempli

Administration sous-cutanée

Agent antidiabétique

Analogue de l'insuline basale à action prolongée

Code ATC : A10AE06

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

Date d'approbation initiale :  
25 AOÛT 2017

Date de révision :  
27 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258642

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	2021-03
7 Mises en garde et précautions, 7.11 Femmes enceintes	2022-10

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	23
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants.....	23
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>24</b>

9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment .....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie .....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>31</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>32</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>32</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>33</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	33
14.2	Résultats de l'étude.....	35
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>47</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>47</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>49</b>

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

### 1 INDICATIONS

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants (≥ 2 ans) :** Tresiba® est aussi indiqué dans le traitement des enfants (≥ 2 ans) atteints de diabète sucré de type 1.

Tresiba® n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants atteints de diabète sucré de type 2. L'innocuité et l'efficacité de Tresiba® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de deux ans atteints de diabète sucré de type 1.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune différence clinique globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients adultes.

#### Limites d'utilisation

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'insuline dégludec est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Durant les épisodes d'hypoglycémie (voir [5 SURDOSAGE](#)).

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

#### Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline, y compris de Tresiba®. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec tous les produits à base d'insuline. Il faut procéder à une surveillance de la glycémie pour tous les patients atteints de diabète sucré sous Tresiba® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/métabolisme, Hypoglycémie).

- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas corrigée peut entraîner un évanouissement, un coma et la mort.
- Des changements au schéma d'insulinothérapie consistant à passer d'autres insulines à Tresiba® peuvent entraîner de graves cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie; ces changements doivent être faits avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Inspecter visuellement Tresiba® avant l'administration. Utiliser Tresiba® seulement si la solution est limpide et incolore.

- Ne jamais mélanger Tresiba<sup>®</sup> avec une autre insuline.
- Ne jamais administrer Tresiba<sup>®</sup> par voie intraveineuse (i.v.) ou au moyen d'une pompe à perfusion d'insuline.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Tresiba<sup>®</sup> doit être administré par voie sous-cutanée uniquement.
- NE PAS administrer Tresiba<sup>®</sup> par voie intraveineuse, car une telle administration peut entraîner une hypoglycémie grave.
- NE PAS administrer Tresiba<sup>®</sup> par voie intramusculaire, car une telle administration peut modifier l'absorption.
- NE PAS administrer Tresiba<sup>®</sup> au moyen d'une pompe à perfusion d'insuline.
- Inspecter visuellement le produit pour relever la présence de particules ou une coloration anormale. N'utiliser Tresiba<sup>®</sup> que si la solution a une apparence limpide et incolore.
- Avant chaque injection, les patients doivent inspecter visuellement l'étiquette de Tresiba<sup>®</sup> et vérifier que les unités à administrer ont été correctement saisies sur le dispositif d'injection, afin d'éviter des erreurs de médication accidentelles (p. ex., surdosage ou hypoglycémie). Aviser les patients qui sont aveugles ou qui ont une mauvaise vision de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vision et ayant reçu une formation sur l'utilisation du dispositif d'injection.
- La puissance des analogues de l'insuline, y compris de l'insuline dégludec, est exprimée en unités (U). Une (1) unité (U) d'insuline dégludec correspond à une (1) unité internationale (UI) d'insuline humaine, à une (1) unité d'insuline glargine à 100 U/mL ou à une (1) unité d'insuline détémir.
- Tresiba<sup>®</sup> est injecté par voie sous-cutanée dans la cuisse, la partie supérieure du bras ou la paroi abdominale. Toujours alterner les points d'injection dans une même région afin de ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée. Tresiba<sup>®</sup> ne doit pas être injecté dans des zones présentant une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée localisée voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Faire preuve de prudence lors de l'utilisation de Tresiba<sup>®</sup> chez des patients qui présentent une déficience visuelle et qui peuvent se fier aux « clics » qu'ils entendent pour sélectionner leur dose.
- NE PAS procéder à une conversion de la dose lors de l'utilisation des stylos Tresiba<sup>®</sup> FlexTouch<sup>®</sup> à 100 unités/mL (U-100) ou à 200 unités/mL (U-200). La fenêtre de la dose montre le nombre d'unités d'insuline à administrer; aucune conversion n'est requise.

Tresiba<sup>®</sup> est une insuline basale à action prolongée, qui s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée.

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

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

Toutes les associations d'ADO avec Tresiba® n'ont pas fait l'objet d'études (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 1, Tresiba® doit être administré en association avec une insuline à action rapide ou à courte durée d'action, pour répondre aux besoins en insuline prandiale.

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

Injecter Tresiba® par voie sous-cutanée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée.

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

Une surveillance de la glycémie est essentielle chez tous les patients qui reçoivent une insulinothérapie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

##### Personnes âgées (> 65 ans) :

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

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

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

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

#### Patients atteints d'insuffisance rénale :

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

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique :

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

### **Instauration du traitement par Tresiba® chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline**

#### Adultes et enfants atteints de diabète sucré de type 1

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

#### Adultes atteints de diabète sucré de type 2

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

### **Instauration du traitement par Tresiba® chez les patients qui changent d'insulinothérapie**

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

#### Adultes et enfants atteints de diabète sucré de type 1

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

#### Adultes atteints de diabète sucré de type 2

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

#### 4.4 Administration

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

Pour Tresiba® Penfill®, consulter les directives fournies avec le guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.

#### 4.5 Dose oubliée

Les patients qui oublient une dose de Tresiba® doivent être avisés de s'injecter leur dose quotidienne dès qu'ils se rendent compte de l'oubli. Il faut aviser les patients de s'assurer qu'un intervalle d'au moins 8 heures s'est écoulé entre deux injections consécutives de Tresiba®.

### 5 SURDOSAGE

On ne peut pas déterminer précisément la dose d'insuline qui risque de causer un surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut se développer en plusieurs stades successifs si un patient reçoit une dose d'insuline plus élevée que requise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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



fourni.

**Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

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

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

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

\* Dans le cas de Penfill® : la dose maximale et le palier d'augmentation de la dose dépendent du dispositif d'injection d'insuline utilisé avec la cartouche Penfill® de 3 mL.

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

Toutes les cartouches Tresiba® Penfill® et tous les stylos Tresiba® FlexTouch® sont sans latex.

**Emballage :** La cartouche Penfill® de 3 mL est faite de verre (de type 1) et comprend un bouchon en caoutchouc halogénobutyle en forme de piston. Cette cartouche se ferme à l'aide d'un laminé en caoutchouc polyisoprène/halogénobutyle. Les cartouches sont emballées dans une boîte.

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

## Description

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

## Généralités

Lorsque Tresiba® (insuline dégludec injection) est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux (ADO), veuillez consulter la monographie des ADO en question pour connaître les [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

Les thiazolidinédiones (TZD), utilisées seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (y compris l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète sucré de type 2. Lorsque la prise d'une TZD en association avec une insuline, y compris TRESIBA®, est envisagée, il faut consulter la monographie de cette TZD pour connaître les [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

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

## Endocrinien/métabolisme

**Hypoglycémie** : L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de toutes les préparations d'insuline, y compris de Tresiba® (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une hypoglycémie grave peut entraîner des crises convulsives, mettre la vie en danger ou causer la mort. L'hypoglycémie peut entraver la capacité de concentration et le temps de réaction, ce qui constitue un risque pour le patient et les autres personnes dans les situations où ces capacités sont importantes (p. ex., au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machine). Ni Tresiba®, ni aucune autre insuline, ne doit être utilisé durant des épisodes d'hypoglycémie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'hypoglycémie peut survenir de façon soudaine. Les symptômes peuvent varier d'une personne à l'autre et changer au fil du temps chez une même personne. La conscience des symptômes d'hypoglycémie peut être moins prononcée chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps, chez les patients qui présentent une neuropathie diabétique, chez les patients qui prennent des médicaments inhibant le système nerveux sympathique (p. ex., des bêta-bloquants) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) ou chez les patients qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents.

### Facteurs de risque d'hypoglycémie

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

au point d'injection).

Parmi les autres facteurs qui peuvent accroître le risque d'hypoglycémie, notons des changements apportés aux habitudes alimentaires (p. ex., le contenu en macronutriments ou l'heure des repas), au niveau d'activité physique ou aux médicaments administrés en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent être plus susceptibles de présenter une hypoglycémie.

#### Stratégies de réduction des risques d'hypoglycémie

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

#### Hypoglycémie causée par des erreurs de médication

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

Ne pas transférer la solution Tresiba® du stylo Tresiba® dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline ne permettent pas de mesurer la dose correctement, ce qui peut entraîner un surdosage et une hypoglycémie grave.

#### Hypoglycémie en raison de changements apportés au schéma d'insulinothérapie

Les changements d'insuline, de fabricant, de type ou de méthode d'administration peuvent influencer sur la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hypoglycémie. Ces changements doivent s'effectuer avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et la glycémie doit être surveillée plus fréquemment. Chez les patients atteints de diabète de type 2, on devra peut-être faire des ajustements au traitement antidiabétique oral administré en concomitance (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

Les changements d'insuline, de fabricant, de type ou de méthode d'administration peuvent influencer sur la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hyperglycémie. Ces changements doivent s'effectuer avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et la glycémie doit être surveillée plus fréquemment. Chez les patients atteints de diabète de type 2, on devra

peut-être faire des ajustements au traitement antidiabétique oral administré en concomitance (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Hypokaliémie** : L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques potentiels associés à l'utilisation de toute insulinothérapie. Cet effet indésirable clinique potentiel peut être pertinent chez les patients qui prennent des médicaments pour abaisser le taux de potassium ou qui perdent du potassium d'une autre façon (p. ex., diarrhée) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si l'hypokaliémie n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et la mort. Une surveillance des taux de potassium s'impose chez les patients susceptibles de présenter une hypokaliémie, si indiqué (p. ex., les patients qui prennent des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Tresiba® peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme pour tous les produits à base d'insuline, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Système immunitaire**

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

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

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

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

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

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Comme pour toute insulinothérapie, on doit surveiller la réponse thérapeutique à Tresiba® au

moyen de tests périodiques de la glycémie. L'hémoglobine glycosylée doit être mesurée tous les 3 ou 4 mois chez tous les patients qui prennent de l'insuline.

## **Système rénal**

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

Dans le cadre d'un essai clinique sur les résultats en matière d'innocuité (DEVOTE), 1 429 des 3 818 patients atteints de diabète de type 2 sous Tresiba® présentaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (soit 37,4 % des patients), et 108 des sujets présentaient un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (soit 2,8 % des patients). Aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée dans le cadre des analyses de sous-groupes.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il est possible d'envisager l'utilisation de Tresiba® pendant la grossesse si l'avantage escompté justifie les risques possibles et s'il est nécessaire sur le plan clinique. L'utilisation de Tresiba® chez les femmes enceintes atteintes de diabète a fait l'objet d'un essai clinique interventionnel (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les données disponibles de l'étude ne montrent pas de risque de malformation majeure en lien avec le médicament. Chez environ les deux tiers des nouveau-nés dans l'essai interventionnel sur Tresiba, l'insuline dégludec a été détectée dans le sang du cordon ombilical du nourrisson à des niveaux supérieurs au niveau de quantification le plus faible de l'essai.

Aucun décès périnatal ou néonatal n'a été signalé au cours de l'étude clinique. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre Tresiba® et l'insuline détémir pour les paramètres de la grossesse (mort prématurée du fœtus, présence d'anomalies majeures, hypoglycémie néonatale, mortalité périnatale, mortalité néonatale, macrosomie fœtale, grande taille pour l'âge gestationnel et événements indésirables chez le nouveau-né au cours des 30 jours suivant la naissance) (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Des études de toxicité sur le développement des animaux indiquent que les effets de l'insuline dégludec concordent avec ceux de l'insuline humaine. En effet, les deux insulines ont entraîné des pertes pré-implantation et post-implantation ainsi que des variations et anomalies squelettiques chez les rats à une dose d'insuline dégludec d'environ 5 fois l'exposition humaine (ASC) et chez les lapins à une dose d'environ 10 fois l'exposition humaine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain. En général, l'intensification de la maîtrise glycémique et la surveillance attentive des femmes enceintes diabétiques sont recommandées durant la grossesse et lorsque les femmes envisagent de devenir enceintes. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent habituellement rapidement aux valeurs d'avant grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

Il n'y a aucune expérience clinique dans le cadre d'études bien contrôlées avec Tresiba® durant l'allaitement. On ignore si l'insuline dégludec passe dans le lait maternel humain. Chez les

rates, l'insuline dégludec a été sécrétée dans le lait; la concentration dans le lait était inférieure à celle dans le plasma.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de Tresiba® dans l'amélioration de la maîtrise glycémique ont été établies chez les enfants de deux ans ou plus atteints de diabète sucré de type 1 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude, Diabète sucré de type 1). L'innocuité et l'efficacité de Tresiba® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de deux ans atteints de diabète sucré de type 1.

Afin de minimiser le risque d'hypoglycémie lors du changement d'insuline basale pour Tresiba®, une réduction de la dose d'insuline basale et en bolus doit être envisagée sur une base individuelle. On recommande une réduction de 20 % de la dose lors de l'instauration de Tresiba® chez les enfants afin de minimiser le risque d'hypoglycémie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

Dans le cadre d'essais thérapeutiques de confirmation, contrôlés et menés chez des adultes, 77 des 1 102 sujets atteints de diabète de type 1 sous Tresiba® étaient âgés de 65 ans ou plus (soit 7 % des sujets); parmi ceux-ci, 9 sujets étaient âgés de 75 ans ou plus (soit 1 % des sujets). Au total, 670 des 2 713 patients atteints de diabète de type 2 sous Tresiba® étaient âgés de 65 ans ou plus (soit 25 % des patients), et 80 patients étaient âgés de 75 ans ou plus (soit 3 % des patients). On n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité dans le cadre des analyses de sous-groupes qui comparaient des sujets âgés de plus de 65 ans avec des sujets plus jeunes.

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

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

L'innocuité de Tresiba® a été évaluée principalement dans 11 essais cliniques de phase IIIa : 3 essais chez des patients atteints de diabète sucré de type 1, et 8 essais chez des patients atteints de diabète sucré de type 2. Dans le programme clinique de phase III, 6 206 sujets ont été exposés à Tresiba®, alors que 2 717 sujets ont été exposés au comparateur (5 345 et 2 054 années-patients d'exposition, respectivement). La plupart des sujets exposés à Tresiba®

(n = 5 104; 82 %) ont été considérés comme des sujets atteints de diabète sucré de type 2; la proportion de sujets n'ayant jamais reçu d'insuline (n = 2 911; 57 %) était légèrement plus élevée que la proportion des autres sujets sous insuline (n = 2 193; 43 %) atteints de diabète sucré de type 2.

L'hypoglycémie était l'événement indésirable le plus fréquemment observé; toutefois, seuls les événements hypoglycémiques qu'on jugeait graves et qui nécessitaient l'aide d'une autre personne ont été signalés comme étant un effet indésirable. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés étaient les suivants : infection virale des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête et diarrhée. Les événements hypoglycémiques étaient les effets indésirables sérieux et graves le plus fréquemment signalés. Les erreurs de médication – y compris les événements sérieux et/ou graves – ont été signalées plus souvent chez les patients exposés à Tresiba® que chez ceux sous comparateur. Parmi les effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement, notons ceux qui ont été signalés le plus fréquemment : hypoglycémie, gain de poids et événements cardiovasculaires indésirables majeurs. La plupart des effets indésirables ont été jugés tolérables, réversibles et spontanément résolutifs.

### **Diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents :**

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

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent donc ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en situation réelle.

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

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

Parmi les sujets atteints de diabète sucré de type 2, 3 173 ont été exposés à Tresiba®, tandis que 1 802 ont été exposés aux comparateurs (2 101,4 et 1 044,2 années-patients d'exposition,

respectivement). Les sujets étaient le plus souvent de race blanche (73,1 %) et de sexe masculin (56,5 %); leur âge moyen était de 57,9 ans. Les sujets avaient un IMC moyen de 30,9 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne du diabète de 10,2 ans, un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial moyen de 8,3 %, et une glycémie initiale moyenne à jeun de 9,4 mmol/L.

L'innocuité cardiovasculaire de Tresiba® a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique à double insu guidé par les événements d'une durée médiane de 2 ans. Cet essai a été mené chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque cardiovasculaire élevé (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité de Tresiba® a également été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert, contrôlé par traitement actif visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles chez 91 femmes adultes atteintes de diabète de type 1 entre 8 et 13 semaines de grossesse ou qui avaient l'intention de devenir enceintes.

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

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

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

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



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

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

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

Terme privilégié	Enfants (52 semaines)	
	Tresiba® (n = 174) (%)	Insuline détémir (n = 175) (%)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Douleur auriculaire	10 (5,7 %)	5 (2,9 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	12 (6,9 %)	8 (4,6 %)
Gêne abdominale	8 (4,6 %)	4 (2,3 %)
Constipation	5 (2,9 %)	6 (3,4 %)
Caries dentaires	2 (1,1 %)	4 (2,3 %)
Dyspepsie	2 (1,1 %)	17 (9,7 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'injection</b>		
Réaction au point d'injection	7 (4,0 %)	3 (1,7 %)
Malaise	6 (3,4 %)	3 (1,7 %)
Douleur au point d'injection	4 (2,3 %)	
<b>Infections et infestations</b>		
Infection de l'oreille	9 (5,2 %)	11 (6,3 %)
Amygdalite	8 (4,6 %)	9 (5,1 %)
Rhinopharyngite	7 (4,0 %)	7 (4,0 %)
Gastro-entérite virale	6 (3,4 %)	1 (0,6 %)
Pharyngite	6 (3,4 %)	10 (5,7 %)
Infection virale	6 (3,4 %)	10 (5,7 %)
Otite moyenne	5 (2,9 %)	4 (2,3 %)
Conjonctivite	4 (2,3 %)	3 (1,7 %)
Paronychie	4 (2,3 %)	2 (1,1 %)
Éruption cutanée virale	4 (2,3 %)	

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

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

Terme privilégié	Tresiba® (n = 3 173) (%)	Comparateur (n = 1 802) (%)
<b>Troubles de la vue</b>		
Rétinopathie diabétique	69 (2,2 %)	37 (2,1 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	197 (6,2 %)	129 (7,2 %)
Nausées	105 (3,3 %)	74 (4,1 %)
Vomissements	79 (2,5 %)	51 (2,8 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'injection</b>		
Fatigue	73 (2,3 %)	42 (2,3 %)
Œdème périphérique	71 (2,2 %)	27 (1,5 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection virale des voies respiratoires supérieures	382 (12,0 %)	175 (9,7 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	242 (7,6 %)	127 (7,0 %)
Bronchite	113 (3,6 %)	49 (2,7 %)
Grippe	105 (3,3 %)	44 (2,4 %)
Infection urinaire	80 (2,5 %)	38 (2,1 %)
Sinusite	76 (2,4 %)	40 (2,2 %)
Gastro-entérite	70 (2,2 %)	40 (2,2 %)
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>		

Dorsalgie	153 (4,8 %)	83 (4,6 %)
Douleurs aux extrémités	108 (3,4 %)	59 (3,3 %)
Arthralgie	105 (3,3 %)	56 (3,1 %)
Spasmes musculaires	64 (2,0 %)	24 (1,3 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Maux de tête	278 (8,8 %)	121 (6,7 %)
Étourdissements	66 (2,1 %)	57 (3,2 %)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	136 (4,3 %)	56 (3,1 %)
Douleur oropharyngée	79 (2,5 %)	35 (1,9 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	105 (3,3 %)	43 (2,4 %)

### Hypoglycémie

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

Les épisodes hypoglycémiques signalés comme des événements indésirables se limitaient à des événements d'hypoglycémie grave. Dans ces essais thérapeutiques de confirmation ouverts menés chez des adultes atteints de diabète sucré de type 1 ou de type 2, une hypoglycémie grave a été définie comme un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation. Dans l'essai mené chez des enfants, l'hypoglycémie grave a été définie comme suit : un épisode caractérisé par un état mental altéré où l'enfant ne pouvait pas participer à ses propres soins, était semi-conscient ou inconscient, ou dans le coma (avec ou sans convulsions) et pouvait avoir besoin d'un traitement parentéral (glucagon ou glucose par voie intraveineuse). Les événements d'hypoglycémie confirmée ont été définis comme des épisodes hypoglycémiques graves ou des épisodes hypoglycémiques confirmés par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/L sans égard aux symptômes.

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

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

	<b>Essai A + insuline aspartate 52 semaines</b>	<b>Essai B + insuline aspartate 26 semaines</b>	<b>Essai C + insuline aspartate 26 semaines</b>		<b>Essai D Enfants + insuline aspartate 52 semaines</b>	<b>EXPECT (4300) – Adultes enceintes + insuline aspartate</b>
	Tresiba® (N = 472)	Tresiba® (N = 301)	Tresiba® à la même heure chaque jour (N = 165)	Tresiba® à différentes heures (N = 164)	Tresiba® (N = 174)	Tresiba® (N = 91)
<b>Hypoglycémie grave*</b>						
Pourcentage de patients	12,3 %	10,6 %	12,7 %	10,4 %	17,8 %	5,5 %
Événements par année- patient	0,21	0,31	0,37	0,34	0,51	0,22
<b>Hypoglycémie confirmée**</b>						
Pourcentage de patients	95,6 %	93,0 %	99,4 %	93,9 %	98,3 %	86,8 %
Événements par année- patient	42,54	45,83	88,25	82,38	65,60	43,84

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

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

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

	<b>Essai E + 1-2 ADO** Sujets n'ayant jamais reçu d'insuline 52 semaines</b>	<b>Essai F + 1-2 ADO** Sujets n'ayant jamais reçu d'insuline 26 semaines</b>	<b>Essai G Diabète de type 2 ± 0-3 ADO** 26 semaines</b>		<b>Essai H Diabète de type 2 ± 0-2 ADO** + insuline aspartate 26 semaines</b>
	Tresiba® (N = 766)	Tresiba® (N = 228)	Tresiba® (N = 226)	Tresiba® (à différentes heures) (N = 230)	Tresiba® (N = 753)
<b>Hypoglycémie grave</b>					
Pourcentage de patients	0,3 %	0	0,9 %	0,4 %	4,5 %
Événements par année- patient	0	0	0,02	0,02	0,06

<b>Hypoglycémie confirmée*</b>					
Pourcentage de patients	46,5 %	28,5 %	43,8 %	50,9 %	80,9 %
Événements par année-patient	1,52	1,52	3,63	3,64	11,09

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

\*\* ADO : antidiabétiques oraux

### Réactions allergiques

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

### Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

L'utilisation à long terme d'insuline, y compris de Tresiba<sup>®</sup>, peut causer de la lipodystrophie au point d'injections d'insuline répétées. La lipodystrophie (y compris la lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux), la lipoatrophie (amaigrissement du tissu adipeux) et l'amyloïdose cutanée peuvent retarder l'absorption de l'insuline (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes, des cas de lipodystrophie et de lipohypertrophie ont été rarement signalés, soit chez 0,3 % des patients sous Tresiba<sup>®</sup>.

### Réactions au point d'injection

Les patients sous Tresiba<sup>®</sup> peuvent présenter des réactions au point d'injection, y compris les suivantes : hématomes, douleur, hémorragie, érythème, nodules, enflure, coloration anormale, prurit, sensation de chaleur et masse au point d'injection. Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes et les enfants, des réactions au point d'injection sont survenues rarement chez les patients sous Tresiba<sup>®</sup>.

### Gain de poids

Une insulinothérapie, y compris le traitement par Tresiba<sup>®</sup>, peut entraîner un gain de poids qui a été attribué aux effets anaboliques de l'insuline. Dans les essais thérapeutiques de confirmation chez les adultes, les patients atteints de diabète de type 1 sous Tresiba<sup>®</sup> ont présenté un gain de poids moyen de 1,8 kg, tandis que les patients atteints de diabète de type 2 sous Tresiba<sup>®</sup> ont présenté un gain de poids moyen de 3,0 kg après 52 semaines.

### Œdème périphérique

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

## Immunogénicité

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

Dans les études menées chez des patients atteints de diabète de type 1, 95,9 % des patients ayant reçu Tresiba® une fois par jour ont obtenu au moins un résultat positif au test de détection d'anticorps anti-insuline (AAI) lors des études; parmi ces patients, 89,7 % ont obtenu un résultat positif au départ. Dans les études menées chez des patients atteints de diabète de type 2, 31,5 % des patients ayant reçu Tresiba® une fois par jour ont obtenu au moins un résultat positif au test de détection d'AAI lors des études; parmi ces patients, 14,5 % ont obtenu un résultat positif au départ. Les taux d'incidence d'anticorps pourraient être sous-déclarés chez les patients atteints de diabète de type 2. Une telle sous-déclaration résulterait d'une interférence possible avec l'insuline endogène lors du dosage sur les échantillons chez ces patients. La présence d'anticorps qui influent sur l'efficacité clinique peut nécessiter un ajustement de la dose pour corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

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

## Utilisation pendant la grossesse

Tresiba® a été étudié dans le cadre d'un essai clinique ouvert, randomisé et contrôlé par traitement actif (EXPECT) dans lequel des femmes enceintes atteintes de diabète sucré de type 1 ont été traitées selon un schéma thérapeutique de type basal-bolus avec Tresiba® (n = 92) ou de l'insuline détémir (n = 96) comme insuline basale, tous deux en association avec de l'insuline aspartate comme insuline prandiale (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée moyenne d'exposition pendant la grossesse était de 182,5 jours (intervalle de 7 à 266 jours) pour Tresiba® et de 175,0 jours (intervalle de 11 à 270 jours) pour l'insuline détémir. Les grossesses ont donné lieu à des naissances vivantes chez 86 sujets (93,5 %) traités par Tresiba® et 85 sujets (88,5 %) traités avec de l'insuline détémir.

Il n'y avait aucune différence cliniquement pertinente entre les groupes prenant Tresiba® et l'insuline détémir en ce qui concerne l'hypoglycémie maternelle (11 383,0 événements par 100 années-patients d'exposition avec Tresiba® par rapport à 14 501,9 événements par 100 années-patients d'exposition avec l'insuline détémir; Tableau 1-4) ou néonatale (23,3 % avec Tresiba®, 22,4 % avec l'insuline détémir), les événements indésirables pendant la grossesse (85,7 % avec Tresiba®, 80,9 % avec l'insuline détémir), les événements indésirables néonataux (59,3 % avec Tresiba®, 60,6 % avec l'insuline détémir), la mort prématurée du fœtus (5,4 % avec Tresiba®, 7,3 % avec l'insuline détémir), ou des anomalies congénitales majeures (8,7 % avec Tresiba®, 8,3 % avec l'insuline détémir). Il n'y a eu aucun décès maternel, périnatal ou néonatal.

Les femmes enceintes traitées par Tresiba® ont présenté une incidence plus élevée d'événements indésirables sérieux (41,8 % avec Tresiba®, 34,0 % avec l'insuline détémir), d'événements indésirables graves (11,0 % avec Tresiba®, 6,4 % avec l'insuline détémir), de

réduction de la dose en raison des événements indésirables (13,2 % pour Tresiba<sup>®</sup>, 8,5 % pour l'insuline détémir), de prééclampsie (13,2 % pour Tresiba<sup>®</sup>, 7,4 % pour l'insuline détémir), d'accouchement prématuré (37,0 % pour Tresiba<sup>®</sup>, 27,1 % pour l'insuline détémir) et de césarienne non planifiée (25,3 % pour Tresiba<sup>®</sup>, 16,0 % pour l'insuline détémir). Il n'est pas clair si l'incidence plus élevée de ces événements était attribuable aux différences entre les groupes en ce qui concerne la complexité de la grossesse ou les caractéristiques maternelles.

Chez environ les deux tiers des nouveau-nés, l'insuline dégludec a été détectée dans le sang du cordon ombilical du nourrisson à des niveaux supérieurs au niveau de quantification le plus faible de l'essai.

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

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

Sujets adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 :

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** Vertiges

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

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

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

**Lésions, intoxication et complications liées à l'intervention :** Administration de la mauvaise dose, surdosage accidentel

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

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

**Troubles psychiatriques :** Insomnie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Dyspnée

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

#### **8.3.1 Réactions indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques – enfants**

Enfants atteints de diabète de type 1 :

**Troubles gastro-intestinaux :** Vomissements

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

**Troubles du système immunitaire** : Allergie saisonnière

**Lésions, intoxication et complications liées à l'intervention** : Administration d'une dose incorrecte

**Examens** : Augmentation de la glycémie

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

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : Dorsalgie, douleur musculosquelettique

**Troubles du système nerveux** : Maux de tête, présyncope

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

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Toux, respiration sifflante

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des erreurs de médication (y compris des confusions accidentelles entre Tresiba<sup>®</sup> et d'autres produits à base d'insuline, et entre différentes concentrations de Tresiba<sup>®</sup>) ont été signalées après la commercialisation de Tresiba<sup>®</sup>. Vu que les données de pharmacovigilance sont signalées spontanément par une population dont la taille est inconnue, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec le médicament.

Erreur de médication (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hypoglycémie causée par des erreurs de médication)

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

#### **Médicaments pouvant augmenter l'effet hypoglycémiant de Tresiba<sup>®</sup> et la prédisposition à l'hypoglycémie :**

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



### **Médicaments pouvant réduire l'effet hypoglycémiant de Tresiba® :**

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

### **Médicaments ou substances pouvant augmenter ou réduire l'effet hypoglycémiant de Tresiba® :**

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

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

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

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

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

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

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

## **Interactions médicament-style de vie**

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie (voir [5 SURDOSAGE](#)).

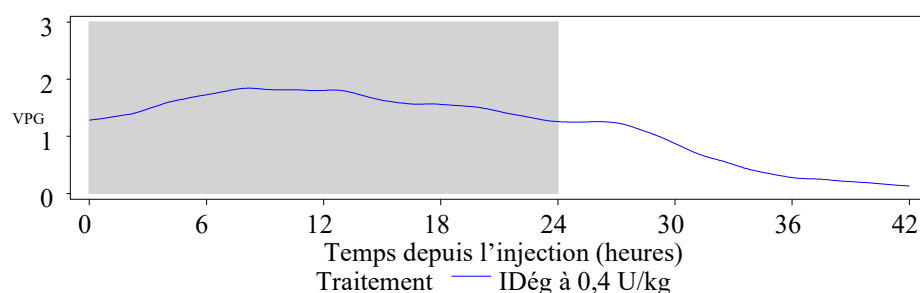
## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

La principale activité de l'insuline, y compris de Tresiba®, est la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues abaissent la glycémie en stimulant l'absorption périphérique du glucose, particulièrement dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe aussi la lipolyse et la protéolyse, et améliore la synthèse des protéines. Tresiba® forme des multi-hexamères après l'injection dans le tissu sous-cutané, ce qui entraîne un dépôt sous-cutané d'insuline dégludec. Le profil d'action prolongée de Tresiba® est principalement dû à l'absorption retardée de l'insuline dégludec (à partir du tissu sous-cutané jusque dans la circulation générale) et, dans une moindre mesure, à la liaison de l'insuline dégludec à l'albumine dans la circulation.

## 10.2 Pharmacodynamie

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



**Figure 1-1 : Profil de la vitesse de perfusion du glucose moyenne (état d'équilibre) avec Tresiba® à 0,4 U/kg chez les patients atteints de diabète sucré de type 1**

Chez les patients atteints de diabète de type 1, les effets hypoglycémiant totaux de Tresiba® sur 24 heures ont augmenté plus ou moins en proportion des doses sous-cutanées entre 0,4 U/kg et 0,8 U/kg. À l'état d'équilibre, la variabilité intra-sujet d'un jour sur l'autre (mesurée comme le coefficient de variation [CV] intra-sujet de l'effet hypoglycémiant total [ASC<sub>VPG,T,ÉÉ</sub>]) était de 20 % avec Tresiba®.

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

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

Après la première de 8 injections unquotidiennes de Tresiba® à 0,4 U/kg administrées par voie sous-cutanée à des patients atteints de diabète de type 1, le délai d'apparition de l'insuline dégludec sérique était d'environ une heure; de plus, la concentration maximale moyenne de 2 076 pmol/L a été atteinte entre 11 et 13 heures. La concentration sérique à l'état d'équilibre a été atteinte après 3 à 4 jours d'administration unquotidienne de Tresiba® par voie sous-cutanée. Après l'administration de la dernière dose à l'état d'équilibre, des concentrations maximales d'insuline dégludec de 4 472 pmol/L ont été atteintes après une médiane de 9 heures. À une dose de 0,4 à 0,8 U/kg, l'exposition totale à l'insuline dégludec et la concentration maximale d'insuline dégludec ont augmenté proportionnellement à la dose après l'administration sous-cutanée. L'exposition à l'insuline dégludec à l'état d'équilibre était comparable entre Tresiba® à 100 unités/mL et Tresiba® à 200 unités/mL lorsque la même dose en U/kg a été administrée.

### Distribution

L'affinité de l'insuline dégludec pour la sérumbumine correspond à un taux de liaison aux

protéines plasmatiques supérieur à 99 % dans le plasma humain. Selon les résultats des études de liaison aux protéines in vitro, il n'y a aucune interaction cliniquement pertinente entre l'insuline dégludec et d'autres médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques.

### Élimination

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

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

### Populations particulières et états pathologiques

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

- **Enfants** : Les propriétés pharmacocinétiques de Tresiba® ont été examinées chez 12 enfants ( $\geq 6$  à 11 ans), 13 adolescents (12 à 17 ans) et 12 adultes (18 à  $\leq 65$  ans). Dans cette étude, l'exposition totale à Tresiba® après l'administration d'une dose unique était plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes atteints de diabète sucré de type 1. On a mené une analyse pharmacocinétique de population sur Tresiba® à l'aide des données tirées de cette étude, ainsi que d'un échantillonnage peu abondant de données sur la concentration sérique à l'état d'équilibre provenant de 169 enfants (1 à 17 ans) atteints de diabète de type 1 participant à l'essai 3561 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Chez les enfants et les adolescents, lorsque la dose était fixée par kilogramme de poids corporel, les profils de concentration en fonction du temps de Tresiba® fondés sur le modèle étaient comparables à l'état d'équilibre à ceux observés chez les adultes atteints de diabète sucré de type 1.
- **Personnes âgées** : Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Tresiba® ont été examinées chez 13 jeunes adultes (18 à 35 ans) et 14 sujets âgés ( $\geq 65$  ans) atteints de diabète de type 1; cet examen a été mené après deux périodes de six jours d'administration unique sous-cutanée de Tresiba® à 0,4 U/kg ou d'insuline glargine. En moyenne, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Tresiba® à l'état d'équilibre étaient semblables chez les sujets âgés et les jeunes adultes, bien qu'on ait observé une plus grande variabilité inter-sujets entre les patients âgés.
- **Sexe** : L'effet du sexe sur la pharmacocinétique de Tresiba® a été examiné lors d'une analyse qui utilisait des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de plusieurs essais. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant aux propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec entre les sujets de sexe féminin et les sujets de sexe masculin.
- **Grossesse et allaitement** : L'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Tresiba® n'a pas fait l'objet d'études (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières, Femmes enceintes). Un essai clinique mené auprès de femmes enceintes a évalué l'efficacité et l'innocuité de Tresiba® comparativement à l'insuline détémir (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)); environ les deux tiers des nouveau-nés exposés à Tresiba® pendant la gestation présentaient des taux quantifiables d'insuline dégludec dans le sang du cordon ombilical à la naissance. Aucune étude sur l'utilisation de Tresiba pendant l'allaitement n'a été menée.

- **Origine ethnique :** Tresiba® a été étudié dans le cadre d'un essai pharmacocinétique et pharmacodynamique mené chez des sujets de race noire ou afro-américains n'étant pas d'origine hispanique ou latine (n = 18), des sujets de race blanche étant d'origine hispanique ou latine (n = 22) et des sujets de race blanche n'étant pas d'origine hispanique ou latine (n = 23) atteints de diabète sucré de type 2. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les divers groupes raciaux et ethniques examinés.
- **Insuffisance hépatique :** Tresiba® a été étudié dans le cadre d'un essai pharmacocinétique mené chez 24 sujets (n = 6/groupe) ayant une fonction hépatique normale ou atteints d'une insuffisance hépatique (légère, modérée et grave) après l'administration d'une dose unique (0,4 U/kg) de Tresiba®. La fonction hépatique a été définie au moyen des scores sur l'échelle de Child-Pugh allant de 5 (insuffisance hépatique légère) à 15 (insuffisance hépatique grave). Aucune différence quant aux propriétés pharmacocinétiques de Tresiba® n'a été observée entre les sujets en bonne santé et ceux atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de Tresiba® a été examinée chez 32 sujets (n = 4 à 8/groupe) présentant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale au stade terminal après l'administration d'une dose sous-cutanée unique (0,4 U/kg) de Tresiba®. La fonction rénale a été définie au moyen de la clairance de la créatinine (ClCr), comme suit : ≥ 90 mL/min (fonction normale), 60 à 89 mL/min (insuffisance légère), 30 à 59 mL/min (insuffisance modérée) et < 30 mL/min (insuffisance grave)
- Les sujets ayant besoin d'une dialyse ont été considérés comme des sujets atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal (IRT). L'exposition totale (ASCIDég, 0-120 h, DU) et maximale à Tresiba® était en moyenne 10 à 25 % et 13 à 27 % plus élevée, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à grave, à l'exception des sujets atteints d'une IRT chez qui l'exposition était semblable à celle des sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune tendance systématique n'a été notée quant à cette exposition accrue dans les différents sous-groupes de patients atteints d'insuffisance rénale. L'hémodialyse n'a eu aucun effet sur la clairance de Tresiba® (Cl/FIDég, DU) chez les sujets atteints d'une IRT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Obésité :** Après correction en fonction du poids corporel chez les sujets atteints de diabète sucré de type 1, on n'a observé aucune relation significative entre l'exposition à Tresiba® et l'IMC lorsque la dose a été fixée par kilogramme de poids corporel. Chez les sujets atteints de diabète sucré de type 2, l'exposition s'est accrue et l'effet hypoglycémiant a diminué à mesure qu'augmentait l'IMC.

## Pharmacologie détaillée

**Études pharmacologiques sur l'efficacité :** Des études pharmacologiques in vitro ont été menées afin de caractériser les propriétés biologiques moléculaires et l'efficacité de l'insuline dégludec. Parmi ces études, notons les suivantes : des études de liaison aux récepteurs et de signalisation, et plusieurs essais cellulaires fonctionnels concernant l'action de l'insuline sur le métabolisme dans les cellules adipeuses, hépatiques et musculaires. En outre, le potentiel mitogène de l'insuline dégludec a été évalué dans quatre types de cellules différents. L'efficacité pharmacologique in vivo de l'insuline dégludec a été déterminée chez des rats

normaux et des rats insulino-résistants. De plus, des données validant l'action prolongée de l'insuline dégludec ont été obtenues auprès d'autres études menées chez des porcs.

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

Sur le plan de l'innocuité, on a montré que l'insuline dégludec se lie au récepteur de l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) chez les rats, les chiens et les humains avec une plus faible affinité que l'insuline humaine, et que le rapport entre l'affinité de liaison au récepteur de l'IGF-1 et au récepteur de l'insuline est plus faible pour l'insuline dégludec que pour l'insuline humaine. De plus, la cinétique de liaison de l'insuline dégludec au récepteur de l'insuline humaine et la diminution de la signalisation sont semblables à celles de l'insuline humaine. L'activité mitogène de l'insuline dégludec s'est avérée plus faible que celle de l'insuline humaine lorsqu'elle a été testée sur des cellules d'adénocarcinome du côlon humain (COLO-205), des cellules épithéliales mammaires humaines (HMEC) primaires, des myoblastes de rats L6 surexprimant le récepteur de l'insuline humaine (L6-hIR) et des cellules d'adénocarcinome mammaire humain (MCF-7), ce qui reflète sa plus faible affinité de liaison au récepteur de l'insuline par rapport à celle de l'insuline humaine. Le rapport global entre l'activité mitogène et l'activité métabolique est semblable à celui de l'insuline humaine; ce résultat indique que l'équilibre entre l'activité métabolique et l'activité proliférative est comparable à celui de l'insuline humaine.

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

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

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

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### Avant la première utilisation :

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), mais éloigné de la partie congélateur du réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

**Penfill®** : Ne pas réfrigérer le produit. Ce dernier peut être conservé à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) jusqu'à 8 semaines. Garder les cartouches dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

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

**Tableau 1-6 : Conditions d'entreposage du stylo Tresiba® FlexTouch® et de la cartouche Penfill®**

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

**Penfill®** : Les cartouches sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection de Novo Nordisk (dispositifs durables permettant une utilisation répétée) et les aiguilles NovoTwist®, NovoFine® et/ou NovoFine® Plus. Il faut suivre les instructions détaillées fournies avec le dispositif d'injection.

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les cartouches Penfill® et/ou les stylos FlexTouch® ainsi que les aiguilles ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau. Tresiba® ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore. Tresiba® ne doit pas être utilisé s'il a été congelé. Le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

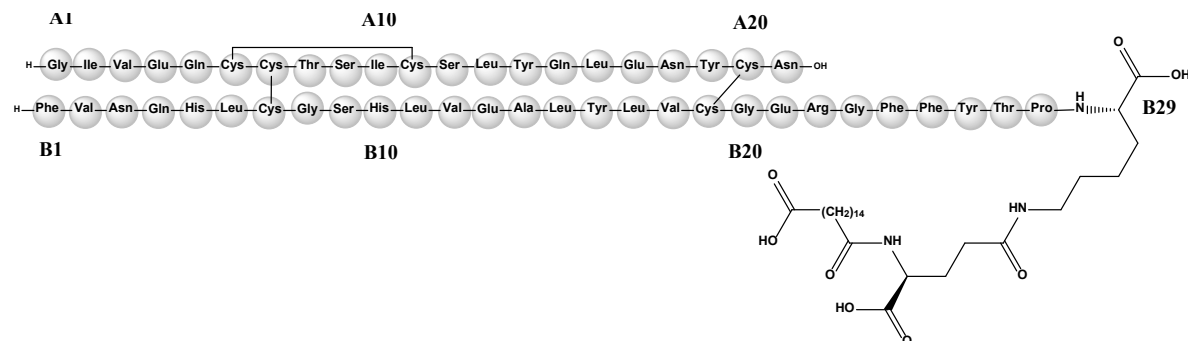
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Insuline dégludec injection

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$  et 6 103,97

Formule de structure :



**Figure 2-1 : Formule de structure de l'insuline dégludec**

Propriétés physicochimiques : l'insuline dégludec est différente de l'insuline humaine en ce sens que l'acide aminé thréonine à la position B30 a été supprimé et une chaîne latérale constituée d'acide glutamique et d'un acide gras C16 a été ajoutée.

#### Caractéristiques du produit :

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

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

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

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



## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

#### Diabète sucré de type 1

Chez les patients adultes atteints de diabète de type 1, l'efficacité de Tresiba® administré une fois par jour, soit à la même heure, soit à une heure différente chaque jour, en association avec une insuline prandiale a été évaluée dans le cadre de trois essais de phase IIIa randomisés, ouverts et contrôlés par témoin actif, qui visaient à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles. Dans ces essais regroupés (n = 1 577), l'âge moyen était de 43 ans, la durée moyenne du diabète était de 17,3 ans, et l'IMC moyen était de 25,8 kg/m<sup>2</sup>; 56,3 % des patients étaient de sexe masculin, 80,4 % étaient de race blanche, 1,5 % étaient de race noire ou afro-américains, et 4,4 % étaient d'origine hispanique; au total, 7,0 % des patients présentaient un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

L'efficacité de Tresiba® chez les femmes atteintes de diabète de type 1 entre 8 et 13 semaines de grossesse ou qui avaient l'intention de devenir enceintes a été évaluée dans le cadre d'un essai de phase IIIb multicentrique, randomisé et ouvert.

#### Diabète sucré de type 2

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

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

**Tableau 2-1 : Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur le diabète de type 1 (adultes et enfants)**

N° de l'étude	Conception de l'essai et durée	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (É-T) et tranche	Sexe
<b>Essai A (3583)</b>	52 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (3:1), ouvert et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	Tresiba® (1 f.p.j.)* : voie s.c.  Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	629  Tresiba® : 472  Insuline glargine à 100 U/mL : 157	Âge moyen : 43,0 (13,6)  Tranche : 18,4; 78,2	H : 368 F : 261

N° de l'étude	Conception de l'essai et durée	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (É-T) et tranche	Sexe
<b>Essai B (3585)</b>	26 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (2:1), ouvert et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	Tresiba® (1 f.p.j.)* : voie s.c.  Insuline détémir (1 f.p.j.) : voie s.c.	455  Tresiba® : 302  Insuline détémir : 153	Âge moyen : 41,3 (14,7)  Tranche : 18,1; 80,9	H : 236 F : 219
<b>Essai C (3770)</b>	26 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (1:1:1), ouvert et à trois groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	Tresiba® (administré à différentes heures) : voie s.c.  Tresiba® (1 f.p.j.)* : voie s.c.  Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	493  Tresiba® (administré à différentes heures) : 164  Tresiba® (1 f.p.j.) : 165  Insuline glargine à 100 U/mL : 164	Âge moyen : 43,7 (13,1)  Tranche : 19,3; 82,4	H : 284 F : 209
<b>Essai D (3561)</b>	26 semaines; essai multicentrique, multinational, ouvert, randomisé et à deux groupes parallèles, visant à traiter les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	Tresiba® (1 f.p.j.) : voie s.c.  Insuline détémir (1 f.p.j. ou 2 f.p.j., au besoin) : voie s.c.	350  Tresiba® : 174  Insuline détémir : 176	Âge moyen : 10,0 (4,4)  Tranche : 1,5; 18,4 <sup>+</sup>	H : 194 F : 156
<b>EXPECT (4300)</b>	25 mois (maximum); essai multicentrique, randomisé (1:1), ouvert, à groupes parallèles, contrôlé par traitement actif, visant à évaluer les patients jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles.	Tresiba® (1 f.p.j.) : voie s.c.  Insuline détémir (1 f.p.j. ou 2 f.p.j.) : voie s.c.	188  Tresiba® : 92  Insuline détémir : 96	Âge moyen : 30,8 (5,15)  Tranche : 18,0; 42,0	H : 0 F : 188

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

\* Tresiba® était administré une fois par jour le soir

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

<sup>+</sup> La date de naissance des sujets allemands (14 dans l'ensemble d'analyse intégral) a été fixée au 1<sup>er</sup> janvier pour protéger leur anonymat. En raison de cette mesure, l'âge d'un des sujets sous Tresiba® une fois par jour est devenu 18,4 ans au moment de la sélection. En réalité, ce sujet était âgé de moins de 18 ans au moment de la sélection.

**Tableau 2-2 : Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur le diabète de type 2 (adultes)**

N° de l'étude	Conception de l'essai et durée	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (É-T) et tranche	Sexe
<b>Essai E (3579)</b>	52 semaines; essai multicentrique, multinational, randomisé (3:1), ouvert et à trois groupes parallèles, visant à traiter les patients	Tresiba® (1 f.p.j.)* : voie s.c.  Insuline glargine (1 f.p.j.)** : voie s.c.	1 030  Tresiba® : 773  Insuline glargine à 100 U/mL : 257	Âge moyen : 59,1 (9,8)  Tranche : 21,9; 87,0	H : 638 F : 392

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

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

\* Tresiba® était administré une fois par jour le soir

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

## 14.2 Résultats de l'étude

### Diabète de type 1 – Adulte

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

#### Essai A

L'efficacité de Tresiba® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 52 semaines, mené chez 629 patients atteints de diabète sucré de type 1 (essai A). Les patients ont été randomisés pour recevoir Tresiba® une fois par jour avec le repas du soir ou de l'insuline glargine à 100 U/mL une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Une dose d'insuline aspartate a été administrée avant chaque repas dans les deux groupes de

traitement. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de Tresiba® par rapport à l'insuline glargine (100 U/mL) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le départ et la semaine 52 (marge de non-infériorité de 0,4 %).

À la semaine 52, Tresiba® s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-3, essai A) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ.

### Essai B

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

À la semaine 26, Tresiba® s'est avéré non inférieur à l'insuline détémir (tableau 2-3, essai B) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ.

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

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

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun

<sup>1</sup> À la semaine 52

<sup>2</sup> À la semaine 26

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

### Essai C

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

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

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

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

	Tresiba® à la même heure chaque jour + insuline aspartate	Tresiba® à différentes heures + insuline aspartate	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline aspartate
<b>N</b>	165	164	164
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Départ	7,7	7,7	7,7
Fin de l'essai*	7,3	7,3	7,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales*	-0,41	-0,40	-0,57
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] Tresiba® à différentes heures – insuline glargine à 100 U/mL		0,17 [0,04; 0,30]	

<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % à la fin de l'essai</b>	37,0 %	37,2 %	40,9 %
<b>GPJ (mmol/L)</b>			
Départ	10,0	9,6	9,7
Fin de l'essai*	7,4	8,4	8,4
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-2,32	-1,37	-1,33
<b>Dose quotidienne d'insuline basale</b>			
Moyenne initiale	28 U	29 U	29 U
Dose moyenne à la fin de l'essai	33 U	35 U	35 U
<b>Dose quotidienne du bolus d'insuline</b>			
Moyenne initiale	29 U	33 U	32 U
Dose moyenne à la fin de l'essai	27 U	29 U	35 U

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun

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

## **Diabète de type 1 – Enfant**

### Essai D

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

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

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

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

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

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

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

\* La variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le départ et la fin du traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait le traitement, la région, le sexe et le groupe d'âge comme facteurs fixes, et le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> comme covariable. Chez 2,9 % des sujets sous Tresiba® et 6,3 % des sujets sous insuline détémir, le taux d'HbA<sub>1c</sub> était manquant à la semaine 26. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, en reportant les valeurs initiales et en ajoutant un terme d'erreur.

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun

## **Diabète de type 2 – Adulte**

### **Essai E**

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

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

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

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

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

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; met = metformine; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; \*\* ADO : antidiabétiques oraux

La variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ après 52 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une analyse de la variance. Cette analyse comprenait le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection comme effets fixes, et l'âge et le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> comme covariables. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 21 % de sujets sous insuline dégludec et 22 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA<sub>1c</sub> étaient manquantes à la semaine 52.

### Essai F

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

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

À la semaine 26, Tresiba® s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-7) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ.



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

	Tresiba® à 200 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4	Insuline glargine à 100 U/mL + met ± inhibiteur de la DPP-4
<b>N</b>	228	229
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Départ	8,3	8,2
Fin de l'essai*	7,1	7,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,18	-1,22
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] Tresiba® - insuline glargine à 100 U/mL	0,04 [-0,11; 0,19]	
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % à la fin de l'essai</b>	52,2 %	55,9 %
<b>GPJ (mmol/L)</b>		
Départ	9,6	9,7
Fin de l'essai*	5,7	6,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-3,94	-3,52
<b>Dose quotidienne d'insuline</b>		
Moyenne initiale	10 U	10 U
Dose moyenne après 26 semaines	62 U	63 U

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; met = metformine; GPJ = glycémie plasmatique à jeun;

\*\* ADO = antidiabétiques oraux

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

### Essai G

*Tresiba® administré à la même heure ou à une heure différente chaque jour comme traitement d'appoint à au moins un des agents oraux suivants (maximum de trois) : metformine, sulfonylurée, glinides ou pioglitazone*

L'efficacité de Tresiba® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 26 semaines, mené chez 687 patients atteints de diabète sucré de type 2, dont la glycémie était mal maîtrisée avec une insuline basale administrée seule, des antidiabétiques oraux (ADO) administrés seuls ou une insuline basale et un ADO administrés en association. L'insuline basale seule était prise par 3,1 % des patients; au total, 57,9 % recevaient un ou plusieurs ADO seuls, et 38,7 % étaient traités par de l'insuline basale en association avec un ou plusieurs ADO. Les patients ont été randomisés pour recevoir Tresiba® injecté une fois par jour à la même heure chaque jour (avec le repas principal du soir), Tresiba® injecté une fois par jour à une heure différente chaque jour, ou de l'insuline glargine à 100 U/mL injectée une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Le groupe recevant Tresiba® à une heure différente chaque jour a été conçu pour simuler le pire scénario en ce qui concerne le moment des injections, comprenant des intervalles longs et courts entre l'administration des doses unquotidiennes (c.-à-d. des intervalles variant de 8 à 40 heures entre les doses). Dans ce

groupe, une dose de Tresiba® a été administrée le lundi, le mercredi et le vendredi en matinée ainsi que le mardi, le jeudi, le samedi et le dimanche en soirée. Jusqu'à trois des antidiabétiques oraux indiqués entre parenthèses (metformine, sulfonyles, glinides ou thiazolidinédiones) ont continué d'être utilisés comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement, chez les sujets qui recevaient ces antidiabétiques oraux avant leur participation à l'essai. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de Tresiba® par rapport à l'insuline glargine à 100 U/mL, les deux étant ajoutés à un ou plusieurs antidiabétiques oraux le cas échéant, en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le départ et la semaine 26, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %.

À la semaine 26, Tresiba® s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-8) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ.

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

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

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; ADO = antidiabétiques oraux

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

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

## Essai H

*Tresiba® administré à la même heure chaque jour en association avec un analogue de l'insuline*

à action rapide au moment des repas

L'efficacité de Tresiba® a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé, ouvert et multicentrique de 52 semaines. Cet essai a été mené chez 992 patients atteints de diabète sucré de type 2, dont la glycémie était mal maîtrisée avec un schéma d'insulinothérapie (insuline prémélangée, bolus d'insuline administré seul, insuline basale administrée seule, ou toute association de ces produits) ± des antidiabétiques oraux (ADO). Au total, 49 % des patients ont reçu une insulinothérapie basale-bolus ± des ADO, 24,4 % ont reçu une insuline prémélangée ± des ADO, et 21,2 % ont reçu une insuline basale ± des ADO. Les patients ont été randomisés pour recevoir Tresiba® une fois par jour avec le repas principal du soir ou de l'insuline glargine à 100 U/mL une fois par jour selon l'étiquette approuvée. Une dose d'insuline asparte a été administrée avant chaque repas dans les deux groupes de traitement. Jusqu'à deux des antidiabétiques oraux indiqués entre parenthèses (metformine et pioglitazone) ont continué d'être utilisés comme traitement de fond dans les deux groupes de traitement chez les sujets qui recevaient ces antidiabétiques oraux avant leur participation à l'essai. Le principal objectif de cette étude était le suivant : démontrer la non-infériorité de Tresiba® par rapport à l'insuline glargine à 100 U/mL, les deux étant ajoutés à l'insuline asparte au moment des repas et, le cas échéant, à la metformine et/ou à la pioglitazone, en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le départ et la semaine 26, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %.

À la semaine 52, Tresiba® s'est avéré non inférieur à l'insuline glargine à 100 U/mL (tableau 2-9) en ce qui concerne la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ.

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

	Tresiba® + insuline asparte ± met ± pio	Insuline glargine à 100 U/mL + insuline asparte ± met ± pio
<b>N</b>	<b>744</b>	<b>248</b>
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Départ	8,3	8,4
Fin de l'essai	7,2	7,1
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-1,10	-1,18
Différence estimée entre les traitements [IC à 95 %] Tresiba® – insuline glargine à 100 U/mL	0,08 [-0,05; 0,21]	
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % à la fin de l'essai</b>	49,5 %	50,0 %
<b>GPJ (mmol/L)</b>		
Départ	9,2	9,2
Fin de l'essai*	7,0	7,2
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-2,25	-1,96
<b>Dose quotidienne d'insuline basale</b>		
Moyenne initiale	42 U	41 U
Dose moyenne après 52 semaines	72 U	66 U
<b>Dose quotidienne du bolus d'insuline</b>		
Moyenne initiale	33 U	33 U
Dose moyenne après 52 semaines	70 U	72 U

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

Abréviations : HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine A1c; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; ADO = antidiabétiques oraux; met = metformine; pio = pioglitazone

\*\* ADO = antidiabétiques oraux

La variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ après 52 semaines de traitement a été évaluée au moyen d'une

analyse de la variance. Cette analyse comprenait le traitement, la région, le sexe et le traitement antidiabétique au moment de la sélection comme effets fixes, et l'âge et le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> comme covariables. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Il y avait 16 % de sujets sous insuline dégludec et 15 % de sujets sous insuline glargine pour qui les mesures du taux d'HbA<sub>1c</sub> étaient manquantes à la semaine 52.

### **Essai sur les résultats cardiovasculaires**

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

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

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

Au départ, les patients traitaient leur diabète au moyen d'antidiabétiques oraux (72 %) et d'un schéma d'insulinothérapie (84 %). Les types d'insuline utilisés comprenaient les suivants : insuline à action prolongée (60 %), insuline à action intermédiaire (14 %), insuline à courte durée d'action (37 %) et insuline prémélangée (10 %). En outre, 16 % des patients n'avaient jamais reçu d'insuline. Les antidiabétiques oraux les plus fréquemment utilisés comme traitement de fond au départ étaient les suivants : metformine (60 %), sulfonylurées (29 %) et inhibiteurs de la DPP-4 (12 %).

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

Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé entre la randomisation et la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM) à 3 éléments confirmé par le comité d'examen des événements (CEE) : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel. La non-infériorité de Tresiba® par rapport à l'insuline glargine était considérée comme étant confirmée si la limite supérieure

de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport de risques instantanés (RRI) pour l'ECIM était inférieure à 1,3.

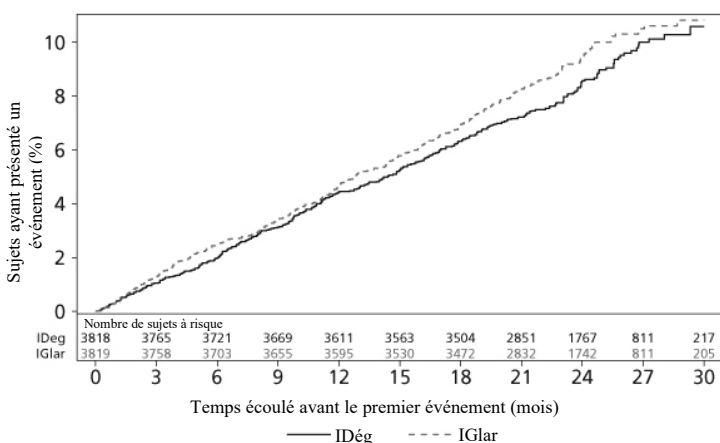
Le temps écoulé avant la première survenue d'un ECIM avec Tresiba® par rapport à l'insuline glargine à 100 unités/mL (U-100) s'est avérée non inférieure (RRI : 0,91; IC à 95 % [0,78; 1,06]; voir la figure 2-3). Les résultats concernant le critère d'évaluation principal composé des différents ECIM et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

**Tableau 2-10 : Analyse du critère d'évaluation des ECIM composé de 3 éléments et des critères d'évaluation cardiovasculaires individuels dans l'essai DEVOTE**

	Tresiba®		Insuline glargine à 100 unités/mL (U-100)		
N	3 818		3 819		
	Nombre de patients (%)	Taux par 100 APO*	Nombre de patients (%)	Taux par 100 APO*	Rapport de risques instantanés# (IC à 95 %)
<b>Critère composé de la première survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non mortel ou d'un accident vasculaire cérébral non mortel (ECIM à 3 éléments)</b>	325 (8,5)	4,41	356 (9,3)	4,86	0,91 [0,78; 1,06]
Décès d'origine cardiovasculaire	136 (3,6)	1,80	142 (3,7)	1,88	
Infarctus du myocarde non mortel	144 (3,8)	1,94	169 (4,4)	2,28	
Accident vasculaire cérébral non mortel	71 (1,9)	0,95	79 (2,1)	1,06	

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

# Le rapport des risques instantanés et l'IC à 95 % sont fondés sur une régression à risque proportionnel de Cox.



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

Les critères d'évaluation secondaires de confirmation comprenaient le nombre d'épisodes d'hypoglycémie grave confirmés par le CEE et la survenue d'au moins un épisode d'hypoglycémie grave confirmé par le CEE chez un sujet (oui/non). Une hypoglycémie grave a

été définie comme étant un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides ou du glucagon ou prendre d'autres mesures correctives. La glycémie plasmatique n'était peut-être pas disponible durant un événement, mais le rétablissement neurologique suivant le retour à la normale de la glycémie plasmatique a été considéré comme une preuve suffisante que l'événement avait été induit par une faible glycémie plasmatique. Les résultats quant aux critères d'évaluation secondaires de confirmation sont présentés dans le tableau 2-11.

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

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

<sup>1</sup> En association avec le traitement de référence contre le diabète et la maladie cardiovasculaire.

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

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

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

### **Essai EXPECT (4300) mené pendant la grossesse**

L'efficacité de Tresiba® a été étudiée dans le cadre d'un essai clinique ouvert, randomisé, contrôlé par traitement actif, dans lequel des femmes enceintes atteintes de diabète sucré de type 1 ont été traitées selon un schéma thérapeutique de type basal-bolus avec Tresiba® ou de l'insuline détémir comme insuline basale, tous deux en association avec de l'insuline aspartate comme insuline prandiale. La durée moyenne d'exposition pendant la grossesse était de 182,5 jours (intervalle de 7 à 266 jours) pour Tresiba® et de 175 jours (intervalle de 11 à 270 jours) pour l'insuline détémir.

L'âge moyen était de 31,2 ans et 96,0 % des sujets étaient âgés de 18 à 40 ans. La durée moyenne du diabète était de 14,4 ans. Au total, 95,1 % des patients étaient de race blanche, 0,4 % étaient de race noire ou afro-américaine et 16,9 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était d'environ 25,3 kg/m<sup>2</sup>.

Tresiba® s'est révélé non inférieur à l'insuline détémir en ce qui concerne le taux d'HbA<sub>1c</sub> à la dernière visite planifiée de mesure du taux d'HbA<sub>1c</sub> avant l'accouchement après la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse. Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement quant à la maîtrise de la glycémie (variation du taux d'HbA<sub>1c</sub>, GPJ et GPP) pendant la grossesse. À la dernière visite planifiée avant l'accouchement, la différence en ce qui concerne la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ entre Tresiba® et l'insuline détémir était de -0,11 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [-0,31 %; 0,08 %], et respectait la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4 %). Au début, le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> était de 6,73 % avec Tresiba® et de 6,56 % avec l'insuline détémir. À la semaine de grossesse 36, le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> était de 6,30 % pour Tresiba® et de 6,26 % pour l'insuline détémir.

La GPJ était numériquement inférieure chez les sujets traités par Tresiba® à la dernière visite prévue avant l'accouchement (6,17 mmol/L avec Tresiba®, 6,79 mmol/L avec l'insuline détémir).

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité d'une dose unique

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

### Toxicité à doses répétées

Les études de toxicité à doses répétées sur l'administration sous-cutanée d'insuline dégludec (études de 4 et de 26 semaines) à des rats et à des chiens n'ont suscité aucune préoccupation d'innocuité concernant l'utilisation prolongée ou à court terme chez les humains. La dose sans effet nocif observé était de 10 U/kg de poids corporel/jour chez les rats et de 1,3 U/kg/jour chez les chiens. De l'insuline dégludec a été administrée à des animaux en bonne santé, chez qui la concentration sanguine de glucose était normale. Cette administration a fait diminuer la glycémie à des niveaux inférieurs à la concentration physiologique normale, ce qui a induit des signes cliniques d'hypoglycémie et une mortalité liée à l'hypoglycémie. Ces effets étaient des facteurs qui limitaient la dose administrée chez les deux espèces étudiées. En outre, l'effet sur la glycémie s'est traduit par des changements adaptatifs compensatoires, comme une augmentation du gain pondéral, une augmentation de la consommation d'aliments, divers changements dans la pathologie clinique, une diminution du poids du foie et un épuisement des réserves de glycogène hépatique. Ces changements observés étaient semblables, sur les plans de la nature et de l'ampleur, à ceux induits par l'insuline NPH; pour cette raison, ils ont été considérés comme étant liés aux effets pharmacologiques de l'insuline.

### Carcinogénèse et mutagenèse

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

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

### Toxicité pour le développement

Des rates ont reçu par voie sous-cutanée de l'insuline dégludec et de l'insuline humaine avant l'accouplement et tout au long de la gestation jusqu'au sevrage, tandis que des lapines ont été

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

### **Altération de la fertilité**

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



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**Tresiba®**

**insuline dégludec injection**

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

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

#### **Pour quoi Tresiba® est-il utilisé?**

Tresiba® est une insuline à action prolongée synthétique, utilisée pour prendre en charge un taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie) chez les adultes atteints de diabète sucré. On peut aussi administrer Tresiba® aux enfants de 2 ans ou plus atteints de diabète sucré de type 1.

#### **Comment Tresiba® agit-il?**

Tresiba® est un analogue de l'insuline à action prolongée.

Tresiba® est semblable à l'insuline produite par l'organisme; ce médicament aide l'organisme à réduire la glycémie. Il est administré une fois par jour.

#### **Quels sont les ingrédients de Tresiba®?**

Ingrédients médicinaux : insuline dégludec

Ingrédients non médicinaux : glycérol, phénol, métacrésol, eau pour injection et acétate de zinc.

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

- Tresiba® FlexTouch®, stylo prérempli de 3 mL (100 unités/mL)
- Tresiba® FlexTouch®, stylo prérempli de 3 mL (200 unités/mL)
- Tresiba® Penfill®, cartouche de 3 mL (100 unités/mL)

Les stylos injecteurs d'insuline préremplis Tresiba® FlexTouch® doivent être utilisés avec les aiguilles NovoFine® ou NovoFine® Plus.

Les cartouches préremplies d'insuline Tresiba® Penfill® doivent être utilisées avec les dispositifs d'injection Novo Nordisk compatibles avec la cartouche Penfill de 3 mL et les aiguilles NovoFine® ou NovoFine® Plus.

**Ne prenez pas Tresiba® si :**

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

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

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

**Autres mises en garde à connaître :**

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

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

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

une enflure localisée ou des signes d'insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel.

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

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

Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline avec Penfill® : vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter toute confusion accidentelle entre Tresiba® et d'autres produits à base d'insuline.

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

Il faut assurer la rotation des points d'injection pour contribuer à prévenir les changements au tissu adipeux sous-cutané, comme l'épaississement de la peau, l'amincissement de la peau ou les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, des dépressions, ou est épaissie. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements cutanés au point d'injection. Avisez votre professionnel de la santé si vous faites actuellement des injections dans ces régions touchées avant de commencer à faire des injections dans une région différente. Un changement soudain de point d'injection peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de surveiller plus étroitement votre glycémie et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres antidiabétiques.

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

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

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

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

- Autres médicaments utilisés pour traiter le diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et/ou des troubles cardiaques, par exemple : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), disopyramide
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)

- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)
- Fibrates (médicaments utilisés pour diminuer les taux élevés de lipides dans le sang)
- Médicaments utilisés pour soulager la douleur et diminuer la fièvre (p. ex. pentoxifylline, propoxyphène et salicylés)
- Antibiotiques sulfamidés (médicaments utilisés pour traiter les infections)
- Fluoxétine
- Pramlintide
- Analogues de la somatostatine (comme l'octréotide)

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

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

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

- Médicaments contre l'hypertension (p. ex., bêta-bloquants ou clonidine)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex., sels de lithium)
- Octréotide et lanréotide (utilisés pour traiter un trouble hormonal rare caractérisé par un excès d'hormone de croissance, l'acromégalie)
- Alcool (y compris le vin et la bière)
- Médicament appelé pentamidine (utilisé pour traiter certaines infections parasitaires). Ce produit peut entraîner une hypoglycémie, qui est parfois suivie d'une hyperglycémie.

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

### **Comment prendre Tresiba® :**

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

### Avant d'utiliser Tresiba® :

- Vérifiez le nom sur l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit de Tresiba®.
- Vérifiez la concentration sur l'étiquette pour vous assurer d'avoir la bonne concentration de Tresiba®.
- Si vous utilisez le stylo prérempli FlexTouch®, assurez-vous toujours qu'il n'est pas endommagé. Ne l'utilisez pas si vous constatez des dommages. Rapportez-le à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1 800 465-4334 pour obtenir de l'aide.
- Si vous utilisez Penfill®, vérifiez toujours la cartouche, notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1 800 465-4334 pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour obtenir de plus amples renseignements.
- Lorsque vous utilisez le stylo FlexTouch® ou la cartouche Penfill®, utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination. Ne réutilisez jamais une aiguille.
- Ne prêtez votre stylo Tresiba® FlexTouch® ni votre cartouche Penfill® à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne. Vous risqueriez de transmettre une infection grave à l'autre personne ou elle risquerait de vous en transmettre une.

### N'utilisez pas Tresiba® :

- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Si le stylo FlexTouch® est échappé, endommagé ou écrasé, car il y a un risque de fuite d'insuline.
- Une fuite d'insuline peut survenir si une cartouche Penfill® ou un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient a été échappé, endommagé ou écrasé.
- Si l'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée.
- Si l'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche Tresiba® Penfill®.

Si votre traitement prévoit l'utilisation de Tresiba® Penfill® et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill®, utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, soit un pour chaque type d'insuline.

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

### Comment injecter Tresiba® :

Tresiba® est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle. Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, le haut des bras ou la partie avant de la taille (abdomen). Changez de point d'injection dans la région du corps que vous utilisez chaque jour pour les injections afin de réduire le risque de formation de bosses ou de dépressions sur la peau.

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

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

Si vous utilisez la cartouche Tresiba® Penfill®, consultez les directives fournies avec le guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.

### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera avec vous :

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

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

### Utilisation chez les patients âgés (≥ 65 ans)

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

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

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

### **Surdosage :**

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

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose ou si vous tardez à prendre une dose de Tresiba® :

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

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

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

Très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

*Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang)* : si votre glycémie devient trop faible, vous pourriez devenir inconscient. Une hypoglycémie très grave peut causer des dommages au cerveau et la mort. Si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie, prenez immédiatement les mesures nécessaires pour augmenter votre glycémie. Lisez les conseils dans la section « Effets généraux du traitement antidiabétique/Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang) ».

Courants (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10)

*Réactions locales* : des réactions locales au point d'injection de votre insuline peuvent survenir. Les réactions peuvent comprendre : douleur, rougeur, urticaire, enflure et démangeaisons. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours. Consultez votre médecin si ces réactions ne disparaissent pas après quelques semaines. Cessez d'utiliser Tresiba® et consultez immédiatement votre médecin si les réactions deviennent graves. Pour en savoir davantage, consultez la section « Réaction allergique grave ».

Peu courants (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100)

*Changements de la peau au point d'injection de l'insuline (lipodystrophie)* : le tissu adipeux sous-cutané peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (lipohypertrophie). On peut réduire le risque de développer ces problèmes cutanés en changeant de site d'injection de votre insuline chaque fois. Si vous continuez à effectuer les injections de votre insuline au même endroit sur votre corps, ces réactions pourraient s'aggraver et avoir une incidence sur la quantité d'insuline que votre corps absorbe à partir du stylo. Si vous remarquez ces changements cutanés, parlez-en à votre médecin.

*Enflure au niveau des articulations* : au début de votre traitement par l'insuline, votre organisme pourrait retenir plus d'eau qu'il ne devrait, ce qui pourrait se traduire par une enflure temporaire au niveau des chevilles et d'autres articulations.

Rares (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 1 000)

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

Fréquence inconnue

Les bosses sous la peau pourraient également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, des dépressions, ou est épaissie. Changez de point d'injection à chaque injection pour aider à prévenir ces changements cutanés.

*Réaction allergique grave* : si vous présentez une réaction allergique grave à Tresiba®, cessez immédiatement d'utiliser Tresiba® et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence. Vous pourriez présenter une réaction allergique grave si :

- Les réactions locales se propagent à d'autres parties de votre corps.
- Vous vous sentez mal de façon soudaine et avez des sueurs.
- Vous êtes malade (vomissements).

- Vous avez de la difficulté à respirer.
- Vous présentez un rythme cardiaque accéléré et vous vous sentez étourdi.

### **Effets généraux du traitement antidiabétique**

#### Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang)

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

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

#### *Ce que vous devez faire en cas d'hypoglycémie :*

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

#### *Ce que doivent faire les autres si vous perdez connaissance :*

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

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

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une injection de glucagon.

L'injection peut seulement vous être administrée par une personne qui sait comment procéder.

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

#### *Parlez à votre médecin si :*

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

Cela peut signifier qu'il faut modifier la dose ou le moment de vos injections d'insuline, la quantité de nourriture que vous mangez ou la quantité d'exercice que vous faites.



### Hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang)

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

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

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

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

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b> Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang)	√		√
<b>COURANT</b> Réaction au point d'injection		√	
<b>PEU COURANT</b> Changements de la peau au point d'injection de l'insuline (lipodystrophie)		√	
Enflure au niveau des articulations		√	
<b>RARE</b> <u>Réaction allergique grave</u>		√	√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		√	

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

## Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

## Entreposage :

Ne prenez pas Tresiba® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

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

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

### Avant la première utilisation

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

Penfill® : Conservez le produit au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), mais éloigné du circuit de congélation.. Ne le congelez pas.

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

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

Penfill® : Ne réfrigérez pas le produit. Vous pouvez transporter votre cartouche Tresiba® (Penfill®) avec vous et la conserver à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) jusqu'à 8 semaines (56 jours). Conservez toujours les cartouches Tresiba® Penfill® dans leur boîte lorsque vous ne les utilisez pas afin de garder l'insuline à l'abri de la lumière.

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

**Pour en savoir davantage au sujet de Tresiba® :**

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

Tresiba®, Penfill®, FlexTouch®, NovoFine® et NovoFine® Plus sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S, utilisées par Novo Nordisk Canada Inc.

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

Dernière révision : 2022

© 2022

Novo Nordisk Canada Inc.

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

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

**N'utilisez pas le stylo sans avoir reçu de formation adéquate** de la part de votre médecin ou de votre infirmière.

Commencez par vérifier le stylo pour vous **assurer qu'il contient Tresiba® dosé à 100/200 unités/mL**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

**Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire l'afficheur de dose sur le stylo, ne l'utilisez pas sans aide.** Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui est formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexTouch®.

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

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

### **Renseignements importants**

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



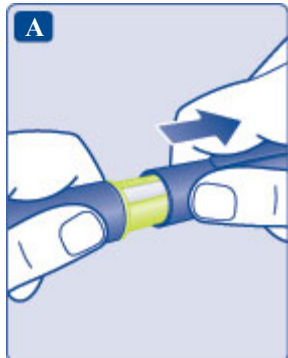
## 1 Préparation du stylo

**Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette** de votre stylo afin de vous assurer qu'il contient bien Tresiba® dosé à 100 ou à 200 unités/mL. Cette vérification est particulièrement

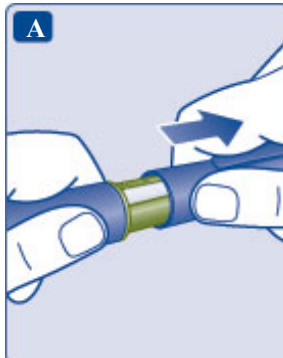
importante si vous vous injectez plus d'un type d'insuline. Si vous prenez le mauvais type d'insuline, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

**A) Retirez le capuchon du stylo.**

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



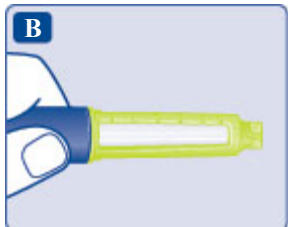
**FlexTouch® à 200 unités/mL**



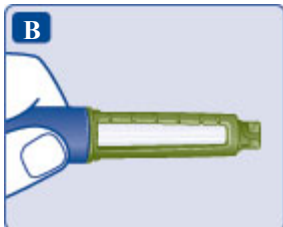
**B) Assurez-vous que l'insuline contenue dans votre stylo est limpide et incolore.**

Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si l'insuline est trouble, n'utilisez pas le stylo.

**FlexTouch® à 100 unités/mL**

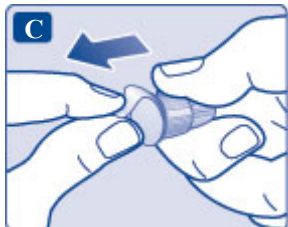


**FlexTouch® à 200 unités/mL**

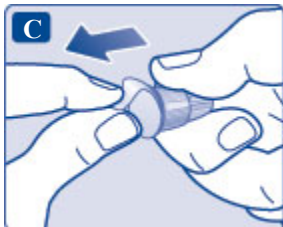


**C) Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier.**

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



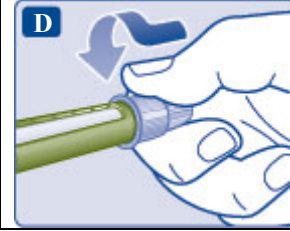
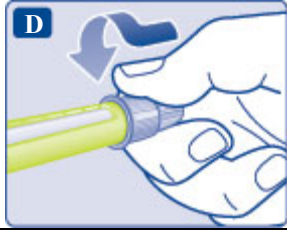
**FlexTouch® à 200 unités/mL**



**D) Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit fixée solidement.**

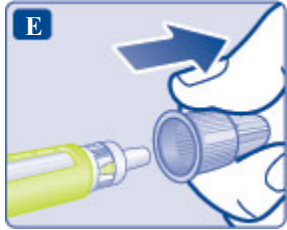
**FlexTouch® à 100 unités/mL**

**FlexTouch® à 200 unités/mL**

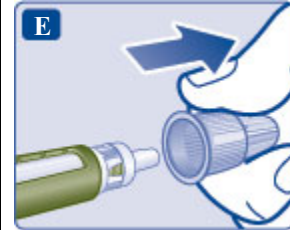


**E) Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo correctement.

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



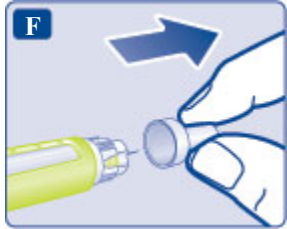
**FlexTouch® à 200 unités/mL**



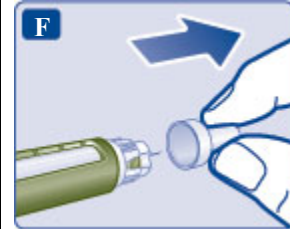
**F) Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.** Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Il est possible qu'une goutte d'insuline apparaisse à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement.

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



**FlexTouch® à 200 unités/mL**



- ⚠ Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection.**  
Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.
- ⚠ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.**

## 2 Vérification de l'écoulement de l'insuline

**Vérifiez toujours l'écoulement de l'insuline avant de commencer l'injection.**  
**En effectuant cette étape, vous vous assurez de recevoir toute la dose d'insuline.**

**A) Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 2 unités. Assurez-vous que l'afficheur de dose indique le chiffre 2.**

**FlexTouch® à 100 unités/mL**

**FlexTouch® à 200 unités/mL**



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

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

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



**FlexTouch® à 200 unités/mL**



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

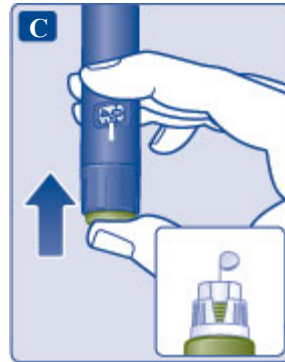
Le « 0 » doit être aligné avec l'indicateur de dose.

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

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



**FlexTouch® à 200 unités/mL**



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

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

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



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

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

### 3 Sélection de la dose

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

Le « 0 » doit être aligné avec l'indicateur de dose.

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

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

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

Le stylo FlexTouch® à 200 unités/mL permet de sélectionner une dose maximale de 160 unités. L'afficheur de dose indique la dose sélectionnée en unités. **Ne recalculez la dose en aucune façon.**

#### FlexTouch® à 100 unités/mL



#### FlexTouch® à 200 unités/mL



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

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

Le stylo FlexTouch® à 200 unités/mL permet de sélectionner une dose maximale de

160 unités. S'il reste moins de 160 unités dans le stylo, l'afficheur de dose s'arrêtera au nombre d'unités restant.

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

**▲ Utilisez toujours l'afficheur de dose et l'indicateur de dose pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.**

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

N'utilisez pas l'échelle d'insuline, car elle n'indique que la quantité approximative restante dans le stylo.

#### 4 Injection de la dose

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

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

**Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à 0.** Le « 0 » doit être aligné avec l'indicateur de dose. Vous pouvez alors entendre ou sentir un clic.

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

FlexTouch® à 100 unités/mL



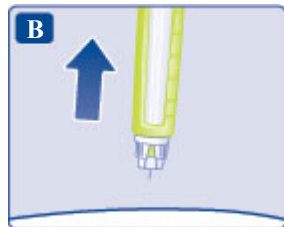
FlexTouch® à 200 unités/mL



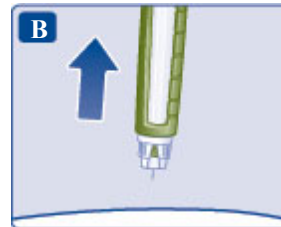
**B) Retirez l'aiguille de votre peau en tirant le stylo tout droit vers le haut.**

Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement avec un tampon d'ouate. Ne frottez pas.

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



**FlexTouch® à 200 unités/mL**



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

**⚠ Regardez toujours l'afficheur de dose pour savoir combien d'unités vous injectez.**

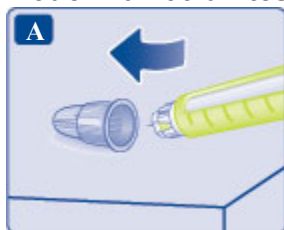
L'afficheur de dose indiquera le nombre exact d'unités. Ne comptez pas les clics du stylo.

Restez appuyé sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à « 0 » après l'injection. Si l'afficheur de dose s'arrête avant d'être revenu à « 0 », la dose n'a pas été injectée en entier, ce qui peut entraîner une hyperglycémie.

**5 Après l'injection**

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

**FlexTouch® à 100 unités/mL**



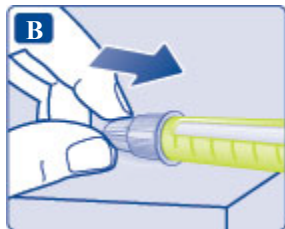
**FlexTouch® à 200 unités/mL**



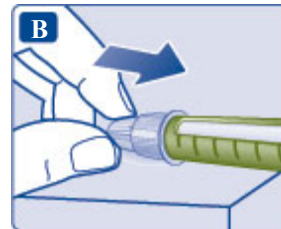
**B) Une fois l'aiguille recouverte, poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille.**

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

FlexTouch® à 100 unités/mL

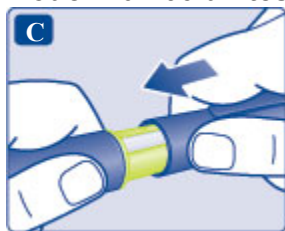


FlexTouch® à 200 unités/mL

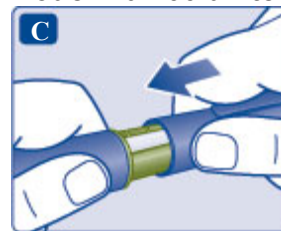


**C) Remettez le capuchon** du stylo en place après chaque injection pour protéger l'insuline de la lumière.

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



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

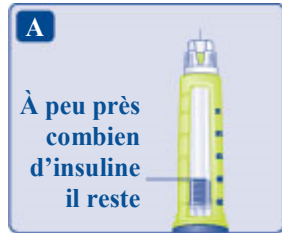
Une fois le stylo vide, jetez-le **sans** qu'une aiguille y soit fixée, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.

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

## 6 Combien reste-t-il d'insuline?

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

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



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

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

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

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

FlexTouch® à 100 unités/mL



FlexTouch® à 200 unités/mL



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

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

**▲ Si vous divisez votre dose, faites bien attention de calculer correctement.**

Si vous avez des doutes, utilisez un stylo neuf pour injecter toute la dose. Si vous répartissez mal la dose, vous injecterez une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

### **Autres remarques importantes**

**Gardez toujours votre stylo avec vous.**

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

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

**Ne partagez jamais** votre stylo et vos aiguilles avec une autre personne. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.

**Ne partagez jamais** votre stylo avec une autre personne. Votre médicament pourrait nuire à sa santé.

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

### **Entretien du stylo**

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

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

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

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

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

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

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