

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Awiqli 700 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 700 unidades de insulina icodec* (equivalentes a 26,8 mg de insulina icodec).

Cada pluma precargada contiene 700 unidades de insulina icodec en 1 ml de solución.
Cada pluma precargada contiene 1 050 unidades de insulina icodec en 1,5 ml de solución.
Cada pluma precargada contiene 2 100 unidades de insulina icodec en 3 ml de solución.

*obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (FlexTouch).

Solución isotónica transparente e incolora con un pH de aproximadamente 7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento es una insulina basal para administración subcutánea una vez a la semana. Está previsto que se administre el mismo día de la semana.

La potencia de los análogos de insulina, como la insulina icodec, se expresa en unidades. Una (1) unidad de insulina icodec corresponde a 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml), 1 unidad de insulina detemir, 1 unidad de insulina degludec o 1 unidad internacional de insulina humana.

Awiqli está disponible en una concentración, 700 unidades/ml. La dosis necesaria se selecciona en unidades. Se puede administrar una dosis de 10-700 unidades por inyección, en incrementos de 10 unidades.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, este medicamento debe combinarse con bolos de insulina para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, este medicamento puede administrarse solo o en cualquier combinación con antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1 y bolos de insulina. Cuando se

añade insulina icodec al tratamiento con sulfonilureas, se debe considerar la interrupción o la reducción de la dosis de sulfonilurea. (Ver secciones 4.5 y 5.1).

Awiqli debe administrarse en función de las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de un ajuste de la dosis basado en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Dada la larga vida media de la insulina icodec, no se recomienda ajustar la dosis durante la enfermedad aguda ni si los pacientes realizan cambios a corto plazo en el nivel de actividad física o en su dieta habitual. En estas situaciones, se debe indicar a los pacientes que consulten a un profesional sanitario para obtener más información sobre otros ajustes aplicables, p.ej., la ingesta de glucosa o cambios en otros fármacos hipoglucemiantes.

Inicio de Awiqli

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (sin tratamiento previo con insulina)

La dosis inicial semanal recomendada es de 70 unidades, seguidas de ajustes individuales en la dosis semanal.

Pacientes diagnosticados recientemente con diabetes mellitus tipo 1

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Awiqli en pacientes con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente sin tratamiento previo con insulina. No se dispone de datos. Ver sección 4.4.

Cambio desde insulina basal administrada una o dos veces al día a Awiqli en diabetes tipo 2 y tipo 1

La primera dosis semanal de Awiqli debe administrarse el día siguiente a la última dosis de la insulina basal administrada una o dos veces al día.

Al cambiar a los pacientes desde una insulina basal administrada una o dos veces al día, la dosis semanal recomendada de Awiqli es la dosis basal diaria total multiplicada por 7. En pacientes con diabetes tipo 2, se recomienda una dosis única adicional de Awiqli del 50% solo en la primera inyección (dosis de la semana 1) si se pretende conseguir un control glucémico más rápido. Para los pacientes con diabetes tipo 1, se recomienda siempre esta dosis (solo la primera inyección). Si se administra la dosis única adicional de Awiqli del 50%, la dosis de la semana 1 debe ser la dosis diaria total de insulina basal multiplicada por 7 y luego multiplicada por 1,5, redondeando a las 10 unidades más próximas (ver Tabla 1).

No se debe añadir la dosis única adicional ni en la segunda inyección ni en adelante (ver sección 4.4). La segunda dosis semanal de Awiqli es la dosis basal diaria total multiplicada por 7.

La tercera y la siguiente dosis semanal deben basarse en las necesidades metabólicas del paciente, en los resultados del control glucémico en sangre y en el objetivo de control glucémico hasta alcanzar la glucemia plasmática en ayunas deseada. El ajuste de la dosis debe realizarse en función de los valores de glucosa en ayunas autocontrolados el día de la titulación y los dos días anteriores.

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las semanas siguientes. Puede ser necesario ajustar la dosis y el horario de administración de los bolos de insulina u otros tratamientos antidiabéticos cuando se administran de manera simultánea.

Tabla 1 Dosis de Awiqli al cambiar desde una insulina basal administrada una o dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 2 y diabetes tipo 1, en caso de que inicialmente (semana 1) se administre una dosis única adicional

Dosis diaria total previa de insulina basal administrada una o dos veces al día (unidades)	Dosis semanal recomendada de Awiqli (unidades) ^a	
	Semana 1 ^b	Semana 2 ^c
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1050 ^d	700

^a todas las dosis se redondean a las 10 unidades más próximas

^b 1,5 x la dosis total diaria de insulina basal anterior multiplicada por 7. Se recomienda administrar una dosis única adicional en la semana 1 si se busca alcanzar un control glucémico más rápido en pacientes con diabetes tipo 2. Para los pacientes con diabetes tipo 1, se recomienda siempre esta dosis

^c dosis diaria total previa de insulina basal multiplicada por 7

^d cuando la dosis requerida sea superior a la dosis máxima permitida de la pluma precargada (700 unidades), puede ser necesario dividir la dosis en dos inyecciones

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se recomienda administrarla lo antes posible.

Pacientes con diabetes tipo 1

Se debe indicar a los pacientes con diabetes de tipo 1 que continúen con su dosis semanal. La pauta de dosificación semanal se cambiará al día de la semana en que se administró la dosis olvidada.

Se debe realizar un control de la glucemia plasmática en ayunas.

Si se desea mantener el día original de administración semanal, se puede ampliar sucesivamente el tiempo entre las dosis siguientes para obtener finalmente el mismo día de administración.

Pacientes con diabetes tipo 2

Si todavía no han transcurrido 3 días desde la dosis olvidada, el paciente con diabetes tipo 2 puede reanudar su pauta original de dosis semanal. Se debe realizar un control de la glucemia plasmática en ayunas.

Si han pasado más de 3 días, la dosis olvidada debe administrarse lo antes posible. La dosis semanal se cambiará al día de la semana en el que se administró la dosis olvidada. Si se desea mantener el día original de administración semanal, se puede ampliar sucesivamente el tiempo entre las dosis siguientes para obtener finalmente el mismo día de administración.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda controlar la glucosa con más frecuencia (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. En los pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda controlar la glucosa con más frecuencia (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Awiqli en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo se debe administrar por vía subcutánea.

Awiqli no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. Este medicamento no se debe administrar por vía intramuscular, ya que puede alterar la absorción. Este medicamento no se debe utilizar en bombas de infusión de insulina.

Awiqli se administra por vía subcutánea mediante inyección en el muslo, la zona superior del brazo o la pared abdominal. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver sección 4.4.).

Se debe indicar a los pacientes que usen siempre una aguja nueva. La reutilización de agujas de las plumas precargadas aumenta el riesgo de bloqueo de las agujas, lo que puede dar lugar a una infradosificación o sobredosificación. En caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

Awiqli está disponible en pluma precargada. La ventana de dosis muestra el número de unidades de insulina icodec a inyectar. No es necesario volver a calcular la dosis. La pluma precargada administra 10-700 unidades en incrementos de 10 unidades.

Awiqli no debe extraerse del cartucho de la pluma precargada con una jeringa (ver sección 4.4).

Para más información antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipoglucemia

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso e imprevisto pueden provocar una hipoglucemia.

Una hipoglucemia grave puede provocar estado de inconsciencia y/o convulsiones y dar lugar a un daño cerebral temporal o permanente o incluso a la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habituales, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, alteraciones de la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Los pacientes cuyo control glucémico ha mejorado en gran medida (p. ej., mediante un tratamiento insulínico intensivo) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución. Se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes inadvertidos (especialmente nocturnos).

La adherencia del paciente a la dosis y a la dieta, la administración correcta de insulina y el conocimiento de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren un control especialmente estricto. Estos incluyen:

- cambiar la zona de inyección
- mejora de la sensibilidad a la insulina (p. ej., mediante la eliminación de factores de estrés)
- actividad física inusual, elevada o prolongada
- enfermedad intercurrente (p. ej., vómitos, diarrea, fiebre)
- ingesta inadecuada de alimentos y omisión de comidas
- consumo de alcohol
- determinados trastornos endocrinos no compensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia hipofisaria anterior o corticosuprarrenal)
- tratamiento concomitante con determinados medicamentos (ver sección 4.5).

El efecto prolongado de Awiqli puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Tras la aparición de un episodio de hipoglucemia, se recomienda al paciente que mida estrechamente la glucosa en sangre hasta la recuperación.

Pacientes con diabetes tipo 1

Para los pacientes con diabetes tipo 1 tratados con insulina icodec hay un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con insulida degludec (ver secciones 4.8 y 5.1). Los pacientes con diabetes tipo 1 solo deben ser tratados con insulina icodec si se espera un beneficio claro de una posología semanal.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de insulina icodec en pacientes diagnosticados recientemente con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo con insulina. No se dispone de datos.

Hiperglucemia

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave. La dosificación inadecuada y/o la interrupción del tratamiento en pacientes que necesitan insulina puede ocasionar hiperglucemia y potencialmente cetoacidosis diabética. Asimismo, enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por tanto, aumentar los requerimientos de insulina.

Los primeros síntomas de hiperglucemia aparecen generalmente de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. La hiperglucemia no tratada puede dar lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

Cambio entre otras insulinas e insulina icodec

El cambio de un paciente entre otro medicamento con insulina e insulina icodec debe realizarse bajo supervisión médica y puede hacer que sea necesario un cambio en la dosis (ver sección 4.2).

Durante el cambio desde una insulina basal diaria a insulina icodec semanal, pueden producirse errores de medicación en forma de, por ejemplo, sobredosis, errores de dosificación u olvido de eliminar la dosis única adicional recomendada después de la primera inyección. Estos errores podrían dar lugar a hipoglucemia, hiperglucemia y/u otras consecuencias clínicas. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que comprueben que se inyectan la dosis correcta, especialmente en la primera y en la segunda inyección (ver secciones 4.2 y 4.9).

Los pacientes que no estén seguros de la dosis correcta deben consultar a su médico para obtener más información.

Lipodistrofia y amiloidosis cutánea

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del lugar de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y de empeoramiento del control glucémico tras las inyecciones de insulina en los lugares con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el lugar de inyección a una zona no afectada provoca hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar el lugar de inyección de una zona afectada a una no afectada y se puede considerar un ajuste de la dosis de antidiabéticos.

Trastornos oculares

La intensificación del tratamiento con insulina, con una mejora brusca del control glucémico, puede asociarse a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que la mejora de un control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de la progresión de dicha enfermedad.

Cómo evitar errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la pluma de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre la insulina icodec semanal y otras insulinas. Los pacientes deben comprobar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma precargada. Es necesario indicar a los pacientes invidentes o con visión reducida que pidan siempre ayuda a otra persona sin problemas de visión y formada en el uso de la pluma precargada.

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis, los pacientes y los profesionales sanitarios nunca deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

Inmunogenicidad

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos contra la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o hipoglucemia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Combinación de pioglitazona e insulinas

Cuando se utilizó la pioglitazona en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado con pioglitazona e insulina icodec. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona ante cualquier empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que algunos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa.

Medicamentos que pueden reducir los requerimientos de insulina

Antidiabéticos, agonistas del receptor de GLP-1, sulfonilureas, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

La octreotida y la lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de una hipoglucemia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia clínica con el uso de insulina icodec en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción animal con insulina icodec no han revelado ningún efecto relativo a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

Debido a la falta de experiencia durante el embarazo, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que interrumpan el tratamiento con Awiqli si se quedan embarazadas o desean quedarse embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si la insulina icodec se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han demostrado excreción de insulina icodec en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con insulina icodec tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina icodec no han revelado reacciones adversas sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Awiqli sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de una hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de una deficiencia visual. Esto puede suponer un riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (p. ej., conducir un coche o utilizar máquinas).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en los pacientes con capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de hipoglucemia o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia durante los ensayos clínicos con insulina icodec (ver secciones 4.4 y 5.1).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad general de la insulina icodec se basa en 6 ensayos de fase 3 (ONWARDS 1-6) en los que un total de 2 170 pacientes recibieron insulina icodec, 1 880 con diabetes tipo 2 y 290 con diabetes tipo 1.

Los efectos adversos descritos a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el lugar de inyección Edema periférico**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Lipodistrofia

* la hipoglucemia se define a continuación

** término agrupado que abarca los acontecimientos adversos relacionados con el edema periférico.

*** término agrupado que abarca los acontecimientos adversos relacionados con la hipersensibilidad.

Descripción de algunas reacciones adversas

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa observada con más frecuencia en los pacientes que utilizan insulina icodec (ver secciones 4.4 y 5.1).

En los ensayos clínicos de fase 3 con insulina icodec, la hipoglucemia grave se definió como hipoglucemia asociada a deterioro cognitivo grave que requiere asistencia externa para la recuperación y la hipoglucemia clínicamente significativa se definió como un valor de glucosa plasmática inferior a 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Diabetes tipo 2

La proporción de pacientes que notificaron episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos con insulina icodec en comparación con insulina basal diaria fue del 9%-12% frente al 6%-11% en los pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con insulina (ONWARDS 1, 3 y 5), del 14% frente al 7% en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con insulina basal (ONWARDS 2), y del 51% frente al 56% en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con un régimen de insulina bolo-basal (ONWARDS 4).

Las tasas de episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos por años de exposición del paciente (PAE) para la insulina icodec frente a la insulina basal diaria fueron las siguientes: ONWARDS 1: 0,30 frente a 0,16; ONWARDS 3: 0,31 frente a 0,15; ONWARDS 5: 0,19 frente a 0,14 (pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con insulina); ONWARDS 2: 0,73 frente a 0,27 (pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con insulina basal); y ONWARDS 4: 5,64 frente a 5,62 (pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con un régimen de insulina bolo-basal).

La fase principal del ensayo ONWARDS 1 fue seguida de una parte de extensión de 26 semanas de duración del tratamiento para investigar la seguridad a largo plazo. En el ensayo completo, la proporción de pacientes con episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos para la insulina icodec frente a la insulina glargina 100 unidades/ml fue del 12% frente al 14%, y la tasa fue de 0,30 frente a 0,16 episodios por PAE.

Para obtener información sobre los comparadores diarios de insulina basal utilizados en cada ensayo, ver sección 5.1.

Diabetes tipo 1

La proporción de pacientes que notificaron episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos con insulina icodec frente a insulina degludec fue del 85% frente al 76% en pacientes con diabetes tipo 1 tratados previamente con insulina basal. La tasa de episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos por PAE para insulina icodec frente a insulina degludec fue de 19,93 frente a 10,37.

El ensayo ONWARDS 6 fue seguido de una parte de extensión de 26 semanas de duración del tratamiento para investigar la seguridad a largo plazo. En el ensayo completo, la proporción de pacientes con episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos para insulina icodec frente a insulina degludec fue del 91% frente al 86%, y la tasa fue de 17,00 frente a 9,16 episodios por PAE.

Ver también la sección 5.1.

En los ensayos ONWARDS, la mayoría de los episodios hipoglucémicos se observaron el día 2-4 después de la administración semanal.

Hipersensibilidad

Al igual que con otras insulinas, con la insulina icodec pueden producirse reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida de los pacientes.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (tales como urticaria, inflamación de los labios e hinchazón de la cara) en el programa de fase 3a con insulina icodec. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 0,4% de los pacientes tratados con insulina icodec, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con insulina basal diaria. Dos de los 10 acontecimientos notificados por los pacientes tratados con insulina icodec fueron graves (urticaria) y uno de ellos también se notificó como muy grave.

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos de fase 3, se notificaron reacciones en el lugar de inyección en el 1,6% de los pacientes tratados con insulina icodec, en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con insulina basal diaria. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección de los pacientes tratados con insulina icodec (75%) se notificaron en el ensayo doble ciego, con doble simulación y con control activo (ONWARDS 3). En los pacientes tratados con insulina basal diaria, un 21% de las reacciones en el lugar de inyección se notificaron en el ONWARDS 3.

En general, en los ensayos de fase 3, los signos y síntomas más frecuentes de las reacciones en el lugar de inyección fueron eritema y prurito. La intensidad máxima de las reacciones en el lugar de inyección en los pacientes tratados con insulina icodec fue leve (94%) o moderada (6%). Ninguna reacción en el lugar de inyección fue grave.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el lugar de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de inyección dentro de la zona de inyección determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Otras poblaciones especiales

En base a los resultados de los ensayos clínicos con insulina icodec, la frecuencia, el tipo y la gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia

renal o hepática no muestran, en general, ninguna diferencia con respecto a la experiencia más amplia en la población general tratada con insulina icodec.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No es posible definir una sobredosis específica para la insulina; sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis de insulina superior a sus requerimientos:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente, se recomienda que el paciente lleve siempre encima productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves en los que el paciente no pueda administrarse el tratamiento a sí mismo, se pueden tratar con glucagón administrado por vía intramuscular, subcutánea o intranasal por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Una vez recuperada la consciencia, se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente a fin de prevenir una recaída.

Pueden producirse acontecimientos de sobredosis durante el cambio desde una insulina basal administrada una o dos veces al día a insulina icodec, especialmente si, en contra de lo recomendado, continúa administrándose la dosis única adicional después de la primera inyección (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en diabetes, insulinas y análogos de acción prolongada para inyección, código ATC: A10AE07.

Mecanismo de acción

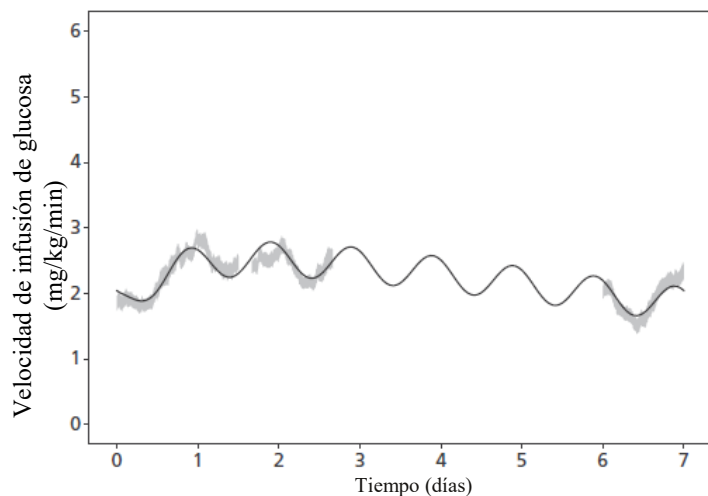
El efecto lento y constante de reducción de la glucosa de la insulina icodec se debe a la unión a la albúmina, así como a la disminución de la afinidad por la unión al receptor y a su eliminación. La vida media prolongada de la insulina icodec refleja un depósito de insulina icodec en la circulación y en el compartimento intersticial, desde donde la insulina icodec se libera lenta y continuamente y se une específicamente al receptor de insulina. Cuando la insulina icodec se une al receptor de insulina humana, produce los mismos efectos farmacológicos que los de la insulina humana.

La acción principal de la insulina, incluida la insulina icodec, es regular el metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen la glucosa en sangre mediante la activación de los receptores específicos de insulina para estimular la captación periférica de glucosa, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, así como para inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina también inhibe la lipólisis y la proteólisis e incrementa la síntesis de proteínas.

Efectos farmacodinámicos

Las propiedades farmacodinámicas en estado de equilibrio de la insulina icodec se investigaron en un ensayo con pacientes con diabetes tipo 2. Las propiedades farmacodinámicas parciales de la insulina

icodec se midieron en 3 clamps normoglucémicos (6,7 mmol/l) durante el estado de equilibrio, abarcando 3,5 de los 7 días del intervalo de dosificación. Los perfiles de velocidad de infusión de glucosa (GIR, por sus siglas en inglés) de los tres “clamps” se muestran junto con los datos derivados del modelo, que apuntan a que el efecto hipoglucemiante dura una semana completa (Figura 1).



Notas: Las áreas sombreadas son el error estándar de la media de los perfiles de la velocidad de infusión de glucosa (GIR) individual (agrupados en tres semanas en estado de equilibrio). La línea es la media de los perfiles de GIR previstos por el modelo individual (durante una semana en estado de equilibrio). Basado en datos de inyección de la insulina icodec a las 20:00 (correspondientes al día 0).

Figura 1 Perfil de velocidad de infusión de glucosa de insulina icodec durante una semana completa en estado de equilibrio en diabetes tipo 2

El estado de equilibrio clínico se alcanzó después de 2-4 semanas de haber iniciado el tratamiento con insulina icodec sin una dosis única adicional y después de 2-3 semanas de haber iniciado el tratamiento con insulina icodec con una dosis única adicional del 50 % con la primera dosis.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la insulina icodec en cinco ensayos clínicos de fase 3 internacionales, aleatorizados, con control activo, abiertos o ciegos y de grupos paralelos de 26 o 52 semanas de duración (ONWARDS 1-4 y 6). En los ensayos se administró insulina icodec a 1 628 pacientes (1 338 con diabetes mellitus tipo 2 y 290 con diabetes mellitus tipo 1). En los ensayos clínicos se utilizó un diseño por objetivo de tratamiento (“treat to target”). El objetivo glucémico fue obtener unos valores de glucemia plasmática en ayunas medida mediante automonitorización de glucemia capilar (AGC) antes del desayuno de 4,4-7,2 mmol/l. En base a los 3 últimos valores de AGC previos al desayuno, la dosis de insulina icodec se mantuvo estable o se ajustó al alza o a la baja de acuerdo con la pauta del ensayo (semanal o cada dos semanas).

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la insulina icodec en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina (ONWARDS 1 y 3), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con insulina basal (ONWARDS 2), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con un régimen de insulina bolo-basal (ONWARDS 4) y en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ONWARDS 6). El objetivo principal de los ensayos de fase 3 era demostrar el efecto sobre el control glucémico de la insulina icodec semanal en comparación con una insulina basal diaria (insulina degludec o insulina glargina) en la población diabética específica que participó en el estudio. Esto incluyó la comparación del cambio en la HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del tratamiento con el comparador para confirmar la no inferioridad. Los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) fueron excluidos de los ONWARDS 1-4 y 6.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un ensayo abierto de 52 semanas de duración, con una extensión de 26 semanas (ONWARDS 1), 984 pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con insulina fueron aleatorizados a recibir insulina icodec e insulina glargina (100 unidades/ml). Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 11,5 años, HbA_{1c} media de 69 mmol/mol (8,5%), glucosa plasmática en ayunas (GPA) media de 10,3 mmol/l y un IMC medio de 30,1 kg/m² (Tabla 3).

En un ensayo doble ciego de 26 semanas (ONWARDS 3), 588 pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con insulina fueron aleatorizados a recibir insulina icodec e insulina degludec (100 unidades/ml). Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 11,3 años, HbA_{1c} media de 69 mmol/mol (8,5%), GPA media de 10,1 mmol/l y un IMC medio de 29,6 kg/m². El ensayo se estratificó según la región y el tratamiento con sulfonilurea o glinidas (Tabla 3).

En un ensayo abierto de 26 semanas (ONWARDS 2), 526 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal fueron aleatorizados a recibir insulina icodec e insulina degludec (100 unidades/ml). Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 16,7 años, HbA_{1c} media de 65 mmol/mol (8,1%), GPA media de 8,4 mmol/l y un IMC medio de 29,3 kg/m² (Tabla 4).

En un estudio abierto de 26 semanas (ONWARDS 4), 582 pacientes con diabetes tipo 2 tratados en régimen de insulina bolo-basal fueron aleatorizados a recibir insulina icodec e insulina glargina (100 unidades/ml). Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 17,1 años, HbA_{1c} media de 67 mmol/mol (8,3%), GPA media de 9,4 mmol/l y un IMC medio de 30,3 kg/m² (Tabla 5).

Los ensayos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 permitieron mantener el tratamiento antidiabético no insulínico actual al mismo nivel de dosis, excepto con las glinidas o sulfonilureas. Para minimizar el riesgo de hipoglucemia, el tratamiento con glinidas o sulfonilureas debía interrumpirse (ONWARDS 1-2 y 4) o reducirse aproximadamente en el 50% en la aleatorización (ONWARDS 3).

Tabla 3 Resultados de los ensayos clínicos doble ciego (26 semanas) y abiertos (52 semanas) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (sin tratamiento previo con insulina) - ONWARDS 3 y ONWARDS 1

	26 semanas de tratamiento - ONWARDS 3		52 semanas de tratamiento - ONWARDS 1	
	Insulina icodec	Insulina degludec	Insulina icodec	Insulina glargina 100 unidades/ml
N (Grupo de Análisis Completo)	294	294	492	492
HbA_{1c} (mmol/mol)				
Inicio	69,96	69,23	69,44	68,79
Fin del ensayo*	52,42	54,71	52,21	54,34
Cambio con respecto al inicio*	-17,18	-14,88	-16,91	-14,78
Diferencia estimada	-2,30 [-3,73; -0,87] ^a		-2,13 [-3,93; -0,32] ^a	
HbA_{1c} (%)				
Inicio	8,55	8,48	8,50	8,44
Fin del ensayo*	6,95	7,16	6,93	7,12
Cambio con respecto al inicio*	-1,57	-1,36	-1,55	-1,35
Diferencia estimada	-0,21 [-0,34; -0,08] ^a		-0,19 [-0,36; -0,03] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c}				
< 7% sin hipoglucemia de nivel 2 o 3*	52,13	39,86	52,56	42,58
Tasa estimada	1,64 [1,16; 2,33] ^{b, c}		1,49 [1,15; 1,94] ^{b, c}	
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)				
Inicio	10,37	9,78	10,28	10,31
Fin del ensayo*	7,06	7,08	6,95	6,96
Cambio con respecto al inicio*	-3,01	-2,99	-3,35	-3,33
Diferencia estimada	-0,02 [-0,34; 0,29] ^b		-0,01 [-0,27; 0,24] ^b	
Tiempo en Rango (3,9-10,0 mmol/l) (%)				
Semanas 48-52	N/A		71,94	66,90
Diferencia estimada	N/A		4,27 [1,92; 6,62]; p< 0,001 ^{a, d}	
Tasa de hipoglucemia por PAE (porcentaje de pacientes)				
Nivel 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Tasa estimada	2,09 [0,99; 4,41] ^b		1,67 [0,99; 2,84] ^b	
Nivel 3	0 (0)	0,01 (0,7)	<0,01 (0,2)	0 (0,6)
Nivel 2 o nivel 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Tasa estimada	1,82 [0,87; 3,80] ^b		1,64 [0,98; 2,75] ^b	

PAE = paciente-años de exposición

El intervalo de confianza del 95 % se expresa como “[]”

* Media de mínimos cuadrados (MC)

^a p< 0,05 para la superioridad, ajustado por multiplicidad

^b sin corrección por multiplicidad

^c mayor probabilidad de alcanzar el objetivo de HbA_{1c} sin hipoglucemia de nivel 3 o de nivel 2 en las 12 semanas anteriores en pacientes tratados con insulina icodec

^d el 4,27% corresponde a aproximadamente 61 minutos más dentro del tiempo en rango objetivo por día.

Tabla 4 Resultados del ensayo clínico abierto en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (pacientes tratados previamente solo con insulina basal) - ONWARDS 2

	26 semanas de tratamiento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
N (Grupo de Análisis Completo)	263	263
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inicio	65,76	65,02
Fin del ensayo*	55,19	57,64
Cambio con respecto al inicio*	-10,20	-7,75
Diferencia estimada	-2,45 [-4,05; -0,84] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8,17	8,10
Fin del ensayo*	7,20	7,42
Cambio con respecto al inicio*	-0,93	-0,71
Diferencia estimada	-0,22 [-0,37; -0,08] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron la HbA_{1c}		
< 7% sin hipoglucemia de nivel 2 o 3*	36,73	26,79
Tasa estimada	1,59 [1,07; 2,36] ^{b, c}	
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)		
Inicio	8,45	8,36
Fin del ensayo*	6,83	6,79
Cambio con respecto al inicio*	-1,58	-1,62
Diferencia estimada	0,04 [-0,28; 0,36] ^b	
Tiempo en Rango (3,9-10,0 mmol/l) (%)		
Semanas 22-26	63,13	59,50
Diferencia estimada	2,41 [-0,84; 5,65] ^{b, d}	
Tasa de hipoglucemia por PAE (porcentaje de pacientes)		
Nivel 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Tasa estimada	1,98 [0,95; 4,12] ^b	
Nivel 3	0 (0)	0,01 (0,4)
Nivel 2 o nivel 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Tasa estimada	1,93 [0,93; 4,02] ^b	

PAE = paciente-años de exposición

El intervalo de confianza del 95 % se expresa como “[]”

* Media de mínimos cuadrados (MC)

^a p < 0,05 para la superioridad, ajustado por multiplicidad

^b sin corrección por multiplicidad

^c mayor probabilidad de alcanzar el objetivo de HbA_{1c} sin hipoglucemia de nivel 3 o de nivel 2 en las 12 semanas anteriores en pacientes tratados con insulina icodec

^d el 2,41 % corresponde a aproximadamente 35 minutos más dentro del tiempo en rango objetivo por día.

Tabla 5 Resultados del ensayo clínico abierto en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (pacientes tratados previamente con un régimen bolo-basal) - ONWARDS 4

	26 semanas de tratamiento
--	---------------------------

	Insulina icodec	Insulina glargina 100 unidades/ml
N (Grupo de Análisis Completo)	291	291
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inicio	67,11	67,35
Fin del ensayo*	54,58	54,35
Cambio con respecto al inicio*	-12,65	-12,88
Diferencia estimada	0,22 [-1,20; 1,65] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8,29	8,31
Fin del ensayo*	7,14	7,12
Cambio con respecto al inicio*	-1,16	-1,18
Diferencia estimada	0,02 [-0,11; 0,15] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron la HbA_{1c}		
< 7% sin hipoglucemia de nivel 2 o 3*	26,48	25,24
Tasa estimada	1,07 [0,73; 1,55] ^b	
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)		
Inicio	9,24	9,60
Fin del ensayo*	7,67	7,81
Cambio con respecto al inicio*	-1,75	-1,61
Diferencia estimada	-0,14 [-0,59; 0,31] ^b	
Tiempo en Rango (3,9-10,0 mmol/l) (%)		
Semanas 22-26	66,88	66,44
Diferencia estimada	0,29 [-2,52; 3,09] ^{b, c}	
Tasa de hipoglucemia por PAE (porcentaje de pacientes)		
Nivel 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Tasa estimada	0,99 [0,73; 1,34] ^b	
Nivel 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Tasa estimada	2,19 [0,20; 24,44] ^b	
Nivel 2 o nivel 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Tasa estimada	0,99 [0,73; 1,33] ^b	

PAE = paciente años de exposición

El intervalo de confianza del 95 % se expresa como “[]”

*Media de mínimos cuadrados (MC)

^ap < 0,05 para la no inferioridad, ajustado por multiplicidad. Se eligió el margen de no inferioridad del 0,3% para este criterio de valoración

^b sin corrección por multiplicidad

^c el 0,29% corresponde a aproximadamente 4 minutos más dentro del tiempo en rango objetivo por día.

Pacientes con diabetes mellitus de tipo 1

En un ensayo abierto de 26 semanas de duración, con una extensión de 26 semanas (ONWARDS 6), 582 pacientes con diabetes tipo 1 tratados con régimen bolo-basal fueron aleatorizados a recibir insulina icodec e insulina degludec (100 unidades/ml). Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 19,5 años, HbA_{1c} media de 60 mmol/mol (7,6%), GPA media de 9,8 mmol/l y un IMC medio de 26,5 kg/m². El ensayo se estratificó por tratamiento con insulina basal previo al

ensayo (insulina glargina 300 unidades/ml dos veces al día o una vez al día) y una HbA_{1c} (< 8% o ≥ 8%) en la selección (Tabla 6).

Tabla 6 Resultados del ensayo clínico abierto en adultos con diabetes mellitus tipo 1 - ONWARDS 6

	26 semanas de tratamiento	
	Insulina icodec	Insulina degludec
N (Grupo de Análisis Completo)	290	292
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inicio	59,46	59,95
Fin del ensayo*	54,62	54,09
Cambio con respecto al inicio*	-5,08	-5,61
Diferencia estimada	0,53 [-1,46; 2,51] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Inicio	7,59	7,63
Fin del ensayo*	7,15	7,10
Cambio con respecto al inicio*	-0,47	-0,51
Diferencia estimada	0,05 [-0,13; 0,23] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c}		
< 7% sin hipoglucemia de nivel 2 o 3*	9,55	16,74
Tasa estimada	0,52 [0,33; 0,85] ^{b, c}	
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)		
Inicio	9,94	9,56
Fin del ensayo*	8,91	7,88
Cambio con respecto al inicio*	-0,84	-1,87
Diferencia estimada	1,03 [0,48; 1,59] ^b	
Tiempo en Rango (3,9-10,0 mmol/l) (%)**		
Semanas 22-26	59,10	60,85
Diferencia estimada	-2,00 [-4,38; 0,38] ^{b, d}	
Tasa de hipoglucemia por PAE (porcentaje de pacientes)		
Nivel 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Tasa estimada	1,88 [1,53; 2,32] ^b	
Nivel 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Tasa estimada	2,08 [0,39; 10,96] ^b	
Nivel 2 o nivel 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Tasa estimada	1,89 [1,54; 2,33] ^b	

PAE = paciente años de exposición

El intervalo de confianza del 95 % se expresa como “[]”

* Media de mínimos cuadrados (MC)

** los datos de monitorización continua de glucosa abierta se obtuvieron del ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

^a p < 0,05 para la no inferioridad, ajustado por multiplicidad. Se eligió el margen de no inferioridad del 0,3% para este criterio de valoración

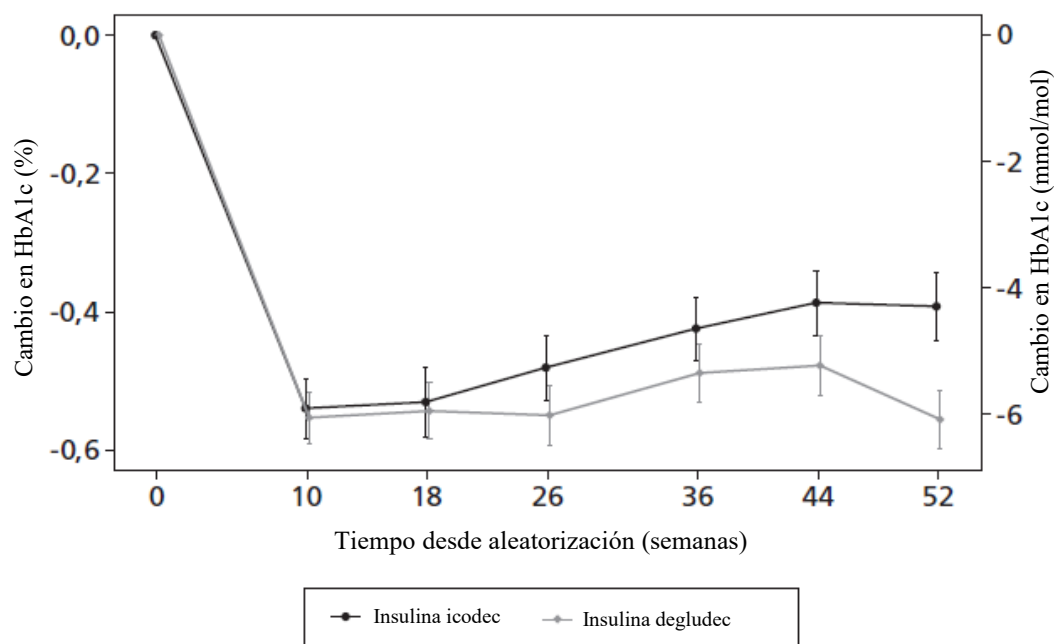
^b sin corrección por multiplicidad

^c mayores probabilidades de alcanzar el objetivo de HbA_{1c} sin hipoglucemia de nivel 3 o de nivel 2 en las 12 semanas anteriores en los pacientes tratados con insulina degludec

^d el -2,00 % corresponde a aproximadamente 29 minutos menos dentro del tiempo en rango objetivo por día

Datos de extensión del ONWARDS 6

En el ensayo completo ONWARDS 6, incluida la fase de extensión de 26 semanas, en pacientes con DM1, la reducción de la HbA_{1c} desde el valor inicial para insulina icodec frente a insulina degludec fue de -0,37% frente a -0,54% (Media de mínimos cuadrados [MC]; diferencia de tratamiento estimada 0,17 [0,02;0,31]).



Notas: datos observados incluidos los obtenidos tras la interrupción prematura del tratamiento. Conjunto de análisis completo.

Leyenda: media (símbolo) ± error estándar respecto a la media (barras de error).

Figura 2 HbA_{1c} por semana de tratamiento en ONWARDS 6, cambio desde el inicio hasta la semana 52.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Awiqli en todos los subgrupos de la población pediátrica (de 0 a 18 años) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Inmunogenicidad

En pacientes con diabetes de tipo 2, el tratamiento con insulina icodec indujo el desarrollo de anticuerpos anti-insulina (AAI) en el 77%-82% de los pacientes no tratados previamente con insulina (ONWARDS 3 y ensayo 4383), en el 54% de los pacientes tratados previamente con insulina basal diaria (ONWARDS 2) y en el 41% de los pacientes tratados previamente con régimen de insulina bolo-basal diaria (ONWARDS 4). En la población diabética de tipo 1 (ONWARDS 6), el tratamiento con insulina icodec indujo el desarrollo de AAI en el 33%. Los valores de AAI aumentaron en el 37% de los pacientes con diabetes tipo 1 que eran AAI positivos al inicio del tratamiento. La mayoría de los pacientes con anticuerpos icodec positivos, tanto en la población con diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2, presentaban también anticuerpos de reacción cruzada contra la insulina humana. En general, los títulos de anticuerpos anti-insulina icodec no afectaron a los parámetros medidos de eficacia clínica o seguridad. Ver también las secciones 4.4 y 5.2.

Poblaciones especiales

La mejora de la HbA_{1c} no estuvo influida por el sexo, el origen étnico, la edad, la duración de la diabetes (< 10 años y ≥ 10 años), el valor de la HbA_{1c} al inicio (< 8% o ≥ 8%) ni el índice de masa corporal (IMC) inicial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En general, las propiedades farmacocinéticas (FC) fueron similares en los grupos evaluados mediante análisis de FC poblacional en los ensayos confirmatorios, con tendencia hacia una mayor exposición a las concentraciones más altas de anticuerpos antifármaco (AAI). El efecto no se considera clínicamente relevante, ya que la exposición relativa (C_{med}) estaba dentro del intervalo de 0,8-1,25 en comparación con los sujetos con AAI negativos. En general la prevalencia de AAI fue de 70-82%. Ver sección 5.1.

Absorción

La insulina icodec es una insulina basal que se une a la albúmina de manera reversible, lo que provoca una liberación lenta de insulina icodec del depósito esencialmente inactivo en la circulación y en el compartimento intersticial.

Tras la inyección subcutánea, el estado de equilibrio clínico se alcanza después de 2-4 semanas de haber iniciado el tratamiento con insulina icodec sin una dosis única adicional y después de 2-3 semanas de haber iniciado el tratamiento con insulina icodec con una dosis única adicional del 50% con la primera dosis.

Después de la inyección subcutánea de insulina icodec, la variabilidad intrasujeto semana a semana en la exposición total se considera baja (el coeficiente de variación de la insulina icodec en estado de equilibrio fue del 5,90% en los pacientes con diabetes tipo 2).

Distribución

La afinidad de la insulina icodec por la albúmina sérica corresponde a una unión con proteínas plasmáticas > 99% en plasma humano. No se observan diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas de la insulina icodec en función de los niveles de albúmina sérica.

Los resultados de los estudios *in vitro* de unión a proteínas demuestran que no hay una interacción clínicamente relevante entre la insulina icodec y los ácidos grasos u otros medicamentos unidos a proteínas.

Biotransformación

La degradación de la insulina icodec es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación

La vida media tras la administración subcutánea es de aproximadamente una semana, independientemente de la dosis.

Linealidad

Se observa proporcionalidad de la dosis en la exposición total tras la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéutico.

Sexo, edad avanzada, insuficiencia renal y hepática

En general, se conservaron las propiedades farmacocinéticas de la insulina icodec y no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la exposición entre los sujetos de sexo femenino y masculino, entre los sujetos de edad avanzada y los adultos más jóvenes (intervalo de edad estudiado de 18 a 86 años de edad) ni entre los sujetos sanos y los sujetos con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La relación entre la potencia mitogénica y la potencia metabólica de la insulina icodec es comparable a la de la insulina humana.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran problemas especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicerol
Metacresol
Fenol
Acetato de zinc
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

Awikli no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Periodo de validez después de la primera apertura de la pluma

Después de la primera apertura o si se lleva como repuesto, el medicamento debe conservarse durante un máximo de 12 semanas. Conservar por debajo de 30 °C. Se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes del primer uso

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Mantener alejado del congelador.

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Después de la primera apertura o cuando se lleva como repuesto

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1, 1,5 o 3 ml de solución en un cartucho (vidrio de tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una lámina de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) contenido en una pluma precargada multidosis desechable de

polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno. El capuchón de la pluma para inyección más larga que contiene 3 ml (2 100 unidades de solución) tiene una característica en el diseño en forma de clip.

La pluma precargada está diseñada para ser utilizada con agujas desechables de hasta 8 mm de longitud.

El cuerpo de la pluma es de color verde, mientras que la etiqueta de la pluma es verde oscuro con un recuadro amarillo que resalta la concentración. El envase exterior es de color verde y la concentración de la formulación está indicada en un recuadro de color amarillo.

Tamaños de envase

Awiqli pluma precargada con 700 unidades de insulina icodec en 1 ml de solución.

- 1 pluma precargada (sin agujas).
- 1 pluma precargada con 9 agujas desechables NovoFine Plus.
- 1 pluma precargada con 14 agujas desechables NovoFine Plus.

Awiqli pluma precargada con 1 050 unidades de insulina icodec en 1,5 ml de solución.

- 1 pluma precargada (sin agujas).
- 1 pluma precargada con 13 agujas desechables NovoFine Plus.
- 1 pluma precargada con 14 agujas desechables NovoFine Plus.
- Envase múltiple con 2 (2 envases de 1) plumas precargadas con 26 (2 envases de 13) agujas desechables NovoFine Plus.
- Envase múltiple con 2 (2 envases de 1) plumas precargadas con 28 (2 envases de 14) agujas desechables NovoFine Plus.

Awiqli pluma precargada con 2 100 unidades de insulina icodec en 3 ml de solución.

- 1 pluma precargada (sin agujas).
- 2 plumas precargadas (sin agujas).
- 1 pluma precargada con 13 agujas desechables NovoFine Plus.
- 1 pluma precargada con 14 agujas desechables NovoFine Plus.
- Envase múltiple con 2 (2 envases de 1) plumas precargadas con 26 (2 envases de 13) agujas desechables NovoFine Plus.
- Envase múltiple con 2 (2 envases de 1) plumas precargadas con 28 (2 envases de 14) agujas desechables NovoFine Plus.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento está destinado a ser utilizado por una sola persona.

Awiqli no debe utilizarse si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Si Awiqli se ha congelado, no se debe utilizar.

Antes de cada inyección siempre debe colocarse una aguja nueva. Las agujas no deben reutilizarse. Las agujas deben desecharse inmediatamente después del uso.

En caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

Para ver las instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

La eliminación de todos los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Awikli 700 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/mayo/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Actualmente Awikli está autorizado en España, pendiente de resolución de precio y su posible inclusión en la presentación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.