

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Awikli 700 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 700 jednotek inzulin-ikodeku* (odpovídá 26,8 mg inzulin-ikodeku).

Jedno předplněné pero obsahuje 700 jednotek inzulin-ikodeku v 1 ml roztoku.

Jedno předplněné pero obsahuje 1 050 jednotek inzulin-ikodeku v 1,5 ml roztoku.

Jedno předplněné pero obsahuje 2 100 jednotek inzulin-ikodeku ve 3 ml roztoku.

*produkovaný v *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinantní DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (FlexTouch).

Čirý a bezbarvý izotonický roztok o pH přibližně 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek je bazální inzulin k subkutánnímu podání jednou týdně. Je určen k podávání ve stejný den v týdnu.

Účinnost inzulinových analogů, včetně inzulin-ikodeku, se vyjadřuje v jednotkách. Jedna (1) jednotka inzulin-ikodeku odpovídá 1 jednotce inzulin-glarginu (100 jednotek/ml), 1 jednotce inzulin-detemiru, 1 jednotce inzulin-degludeku nebo 1 mezinárodní jednotce lidského inzulinu.

Awikli je k dispozici v jediné síle, 700 jednotek/ml. Potřebná dávka se nastavuje v jednotkách. Lze podat dávku 10–700 jednotek v injekci v přírůstcích po 10 jednotkách.

U pacientů s diabetem mellitem 1. typu se musí tento léčivý přípravek kombinovat s bolusovým inzulinem, aby se pokryly požadavky na inzulin při jídle.

U pacientů s diabetem mellitem 2. typu lze tento léčivý přípravek použít samostatně nebo v jakékoli kombinaci s perorálními antidiabetiky, s agonisty GLP-1 receptoru i s bolusovým inzulinem. Pokud je inzulin-ikodek přidán k léčbě derivátem sulfonylmočoviny, je třeba zvážit vysazení nebo snížení dávky derivátu sulfonylmočoviny. Viz body 4.5 a 5.1.

Awiqli se dává dle individuálních potřeb pacienta. Doporučuje se optimalizovat kontrolu hladiny glukózy úpravou dávky na základě plazmatické hladiny glukózy nalačno.

Vzhledem k dlouhému poločasu inzulín-ikodeku se úprava dávky nedoporučuje při akutním onemocnění ani v případě, že pacienti krátkodobě mění úroveň své fyzické aktivity nebo obvyklé stravy. V těchto situacích je třeba pacienty poučit, aby se poradili se svým lékařem ohledně dalších příslušných úprav, např. příjmu glukózy nebo změn jiných léků snižujících hladinu glukózy.

Zahájení podávání přípravku Awiqli

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu (dosud neléčení inzulínem)

Doporučovaná počáteční týdenní dávka je 70 jednotek, následovaná individuálními úpravami dávek jednou týdně.

Pacienti s nově diagnostikovaným diabetem mellitem 1. typu

Bezpečnost a účinnost přípravku Awiqli u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem 1. typu bez předchozí léčby inzulínem nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Viz bod 4.4.

Přechod z bazálních inzulínových léčivých přípravků podávaných jednou nebo dvakrát denně na přípravek Awiqli u diabetu 2. typu a 1. typu

První dávka přípravku Awiqli jednou týdně se má podat následující den po poslední dávce bazálního inzulínu podávaného jednou nebo dvakrát denně.

Při převedení pacientů z bazálního inzulínu podávaného jednou nebo dvakrát denně se doporučená dávka přípravku Awiqli podávaná jednou týdně rovná celkové denní bazální dávce vynásobené 7. Pouze pro první injekci (dávka v 1. týdnu) se doporučuje jednorázová dodatečná 50% dávka přípravku Awiqli, pokud je cílem rychlejší dosažení glykemické kontroly u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. U pacientů s diabetem mellitem 1. typu je tato dávka vždy doporučena (pouze pro první injekci). Pokud je podána jednorázová dodatečná 50% dávka přípravku Awiqli, dávka v 1. týdnu má být celková denní dávka bazálního inzulínu vynásobená 7 a následně vynásobená 1,5, zaokrouhlená na nejbližších 10 jednotek (viz tabulka 1).

K druhé a následujícím injekcím se nesmí přidat jednorázová dodatečná dávka (viz bod 4.4). Druhá dávka přípravku Awiqli jednou týdně je celková denní bazální dávka vynásobená 7.

Třetí a následující dávky jednou týdně mají vycházet z metabolických potřeb pacienta, výsledků monitorování hladiny glukózy v krvi a cíle glykemické kontroly, dokud se nedosáhne požadované plazmatické hladiny glukózy nalačno. Úprava dávky má být provedena na základě hodnot hladiny glukózy nalačno, které si pacient sám monitoruje, v den titrace a ve dvou předchozích dnech.

Během převedení a v následujících týdnech se doporučuje pečlivé monitorování hladiny glukózy. Může být třeba upravit dávky a načasování souběžně používaných bolusových inzulínových přípravků nebo jiné souběžné antidiabetické léčby.

Tabulka 1 Dávka přípravku Awiqli při přechodu z bazálního inzulínu podávaného jednou nebo dvakrát denně u pacientů s diabetem 2. typu a diabetem 1. typu, v případě, že je v počáteční fázi (1. týden) podána jednorázová dodatečná dávka

Předchozí celková denní dávka bazálního inzulínu podávaného jednou nebo dvakrát denně (jednotky)	Doporučená dávka přípravku Awiqli jednou týdně (jednotky) ^a	
	1. týden ^b	2. týden ^c
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90

14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1 050 ^d	700

^a všechny dávky jsou zaokrouhleny na nejbližších 10 jednotek

^b 1,5 násobek předchozí celkové denní dávky bazálního inzulínu vynásobený 7. Je doporučena jednorázová dodatečná dávka podaná v 1. týdnu, pokud je cílem rychlejší dosažení glykemické kontroly u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. U pacientů s diabetem mellitem 1. typu je tato dávka vždy doporučena

^c předchozí celková denní dávka bazálního inzulínu vynásobená 7

^d pokud požadovaná dávka přesahuje maximální dávku předplněného pera (700 jednotek), může být zapotřebí rozdělit dávku na dvě injekce.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, doporučuje se ji podat co nejdříve.

Pacienti s diabetem 1. typu

Pacienti s diabetem 1. typu musí být poučeni, aby pokračovali v dávkování jednou týdně. Dávkovací režim jednou týdně se poté změní na den v týdně, kdy byla podána vynechaná dávka.

Má být prováděno monitorování plazmatické glukózy nalačno.

Pokud má být zachován původní den podávání jednou týdně, může být doba mezi následujícími dávkami postupně prodloužena, aby se nakonec dosáhlo stejného dne podávání.

Pacienti s diabetem 2. typu

Pokud uplynuly méně než 3 dny od vynechané dávky, pacient s diabetem 2. typu se pak může vrátit k původnímu dávkovacímu režimu jednou týdně. Má být prováděno monitorování glukózy v krvi nalačno.

Pokud uplynuly více než 3 dny, vynechaná dávka má být podána co nejdříve. Dávkovací režim jednou týdně se poté změní na den v týdnu, kdy byla podána vynechaná dávka. Pokud má být zachován původní den podávání jednou týdně, může být doba mezi následujícími dávkami postupně prodloužena, aby se nakonec dosáhlo stejného dne podávání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje častější monitorování glukózy (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje častější monitorování glukózy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Awiqli u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Přípravek Awiqli se nesmí podávat intravenózně, protože to může vést k těžké hypoglykémii. Tento léčivý přípravek se nesmí podávat intramuskulárně, protože může dojít ke změnám absorpce. Tento léčivý přípravek se nesmí podávat v inzulinových infuzních pumpách.

Awiqli se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, nadloktí nebo břišní stěny. Místa vpichu se musí v rámci jedné oblasti vždy obměňovat, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4).

Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v předplněném peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynech k použití, které jsou součástí příbalové informace.

Přípravek Awiqli je k dispozici v předplněném peru. V okénku dávky se zobrazuje počet jednotek inzulin-ikodeku, které se mají injekčně podat. Dávka nevyžaduje žádný přepočít. Předplněné pero umožňuje nastavit dávky o 10–700 jednotkách v přírůstcích po 10 jednotkách.

Awiqli se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky (viz bod 4.4).

Další informace před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypoglykémie

Pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu, může se objevit hypoglykémie (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii.

Závažná hypoglykémie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce či dokonce v úmrtí. Symptomy hypoglykémie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitaci.

Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu hladiny glukózy (např. při intenzifikované inzulínové terapii), mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykémie a musí být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Je třeba zvážit možnost opakovaných, nerozpoznaných (zejména nočních) epizod hypoglykémie.

Pro snížení rizika hypoglykémie je zásadní, aby pacient dodržoval dávkování a dietní režim, správné podávání inzulínu a měl povědomí o příznacích hypoglykémie. Faktory zvyšující náchylnost k hypoglykémii vyžadují obzvláště pečlivé sledování. Patří sem:

- změna v místě vpichu
- zlepšená citlivost na inzulín (např. odstraněním stresových faktorů)
- nepřízpůsobená, zvýšená nebo prodloužená fyzická aktivita
- interkurentní onemocnění (např. zvracení, průjem, horečka)
- nedostatečný příjem potravy a vynechání jídla
- konzumace alkoholu
- určité nekompenzované endokrinní poruchy (např. při hypotyreóze a při insuficienci přední hypofýzy nebo adrenokortikální insuficienci)
- souběžná léčba určitými dalšími léčivými přípravky (viz bod 4.5)

Prodloužený účinek přípravku Awiqli může zpomalit zotavení z hypoglykémie. Při nástupu hypoglykemické epizody se pacientovi doporučuje pečlivě měřit glykémii až do zotavení.

Pacienti s diabetem 1. typu

U pacientů s diabetem 1. typu léčených inzulín-ikodekem bylo ve srovnání s inzulín-degludekem vyšší riziko hypoglykémie (viz body 4.8. a 5.1). Pacienti s diabetem 1. typu mají být léčeni inzulín-ikodekem pouze v případě, že se očekává jasný přínos z dávkování jednou týdně.

Bezpečnost a účinnost inzulín-ikodeku u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem 1. typu bez předchozí léčby inzulínem nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Hyperglykémie

Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hyperglykémií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hyperglykémii a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu.

První symptomy hyperglykémie se obvykle vyvíjejí postupně v průběhu hodin nebo dní. Patří mezi ně žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu či acetonový zápach dechu. Neléčená hyperglykémie může v konečném důsledku vést až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální.

Přechod mezi jinými inzulíny a inzulín-ikodekem

Převedení pacienta mezi jiným inzulinovým léčivým přípravkem a inzulin-ikodekem se má provést pod lékařským dohledem a může vést k potřebě změny dávkování (viz bod 4.2).

Během přechodu z denního bazálního inzulinu na týdenní inzulin-ikodek se mohou vyskytnout chyby v medikaci, např. předávkování, chyby v dávkování nebo se může zapomenout odebrat doporučenou jednorázovou dodatečnou dávku po první injekci. Tyto chyby mohou vést k hypoglykémii, hyperglykémii a/nebo jiným klinickým důsledkům. Pacienty je proto nutné poučit, aby zkontrolovali, zda si aplikují správnou dávku, zejména při první a druhé injekci (viz body 4.2 a 4.9).

Pacienti, kteří si nejsou jisti správnou dávkou, musí být poučeni, aby se poradili se svým lékařem ohledně dalších pokynů.

Lipodystrofie a kožní amyloidóza

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulinu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po injekčním podání inzulinu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorovat glukózu v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

Poruchy zraku

Intenzifikovaná léčba inzulinem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

Zamezení chybám v medikaci

Pacienti musí být poučeni, aby před každou injekcí zkontrolovali štítek na inzulinovém peru, aby nedošlo k náhodné záměně mezi jednou týdně podávaným inzulin-ikodekem a jinými inzulinovými přípravky. Pacienti musí vizuálně ověřit jednotky nastavené na počítadle dávky předplněného pera. Pacienty, kteří jsou nevidomí nebo slabozrací, je třeba poučit, aby vždy požádali o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a zkušenosti s používáním předplněných per.

Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera.

V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynech k použití, které jsou součástí příbalové informace.

Imunogenita

Podávání inzulinu může vyvolat tvorbu protilátek proti inzulinu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky inzulinu, aby se usměrnila tendence k hyper- či hypoglykémii (viz body 5.1 a 5.2).

Kombinace pioglitazonu a inzulinových léčivých přípravků

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulinem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kongestivního srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s inzulin-ikodekem. Pokud je tato kombinace použita, mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky kongestivního srdečního selhání, zvýšení tělesné hmotnosti a edému. Pioglitazon má být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

Léčivé přípravky, které mohou snížit potřebu inzulínu

Antidiabetické léčivé přípravky, agonisté receptoru GLP-1, deriváty sulfonylmočoviny, inhibitory monoaminooxidázy (MAO), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Následující látky mohou zvýšit potřebu inzulínu

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu.

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykémie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S použitím inzulín-ikodeku u těhotných žen neexistují žádné klinické zkušenosti.

Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie s inzulín-ikodekem na zvířatech neprokázaly žádné ovlivnění.

Vzhledem k nedostatku zkušeností v těhotenství je třeba ženám ve fertilním věku doporučit, aby přerušily léčbu přípravkem Awiqli, pokud otěhotní nebo pokud chtějí otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se inzulín-ikodek vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanů prokázaly vylučování inzulín-ikodeku do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání inzulín-ikodeku.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech s inzulín-ikodekem neodhalily žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Awiqli nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V důsledku hypoglykémie nebo hyperglykémie nebo například v důsledku poruchy zraku může mít pacient narušené schopnosti soustředit se a reagovat. Uvedená skutečnost může znamenat riziko

v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení motorového vozidla nebo obsluhování strojů).

Pacienti musí být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykémie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají malé nebo žádné varovné příznaky hypoglykémie nebo kteří mají časté epizody hypoglykémie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během klinických studií s inzulin-ikodekem byla hypoglykémie (viz body 4.4 a 5.1).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Celkový bezpečnostní profil inzulin-ikodeku vychází ze šesti klinických hodnocení fáze 3 (ONWARDS 1-6), kde celkem 2 170 pacientů používalo inzulin-ikodek, 1 880 s diabetem 2. typu a 290 s diabetem 1. typu.

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na údajích z klinických hodnocení a jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů MedDRA. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita***	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie*			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce Periferní edém**		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Lipodystrofie

* Hypoglykémie je definována níže

** Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s periferním edémem

*** Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s hypersenzitivitou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykémie

Hypoglykémie je nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem u pacientů používajících inzulin-ikodek (viz body 4.4 a 5.1).

V klinických hodnoceních fáze 3 s inzulin-ikodekem byla závažná hypoglykémie definována jako hypoglykémie spojená s těžkou kognitivní poruchou vyžadující externí pomoc pro zotavení a klinicky významná hypoglykémie byla definována jako hodnota plazmatické glukózy nižší než 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Diabetes 2. typu

Podíl pacientů hlásících závažné nebo klinicky významné hypoglykemické epizody při používání inzulin-ikodeku oproti dennímu bazálnímu inzulinu byl 9 %–12 % vs. 6 %–11 % u pacientů s diabetem 2. typu bez předchozí léčby inzulinem (ONWARDS 1, 3 a 5), 14 % vs. 7 % u pacientů s diabetem 2. typu dříve léčených bazálním inzulinem (ONWARDS 2) a 51 % vs. 56 % u pacientů s diabetem 2. typu dříve léčených inzulinem v režimu bazál-bolus (ONWARDS 4).

Četnost závažných nebo klinicky významných hypoglykemických epizod na PYE u inzulin-ikodeku oproti dennímu bazálnímu inzulinu byla následující: ONWARDS 1: 0,30 vs. 0,16; ONWARDS 3: 0,31 vs. 0,15; ONWARDS 5: 0,19 vs. 0,14 (pacienti s diabetem 2. typu bez předchozí léčby inzulinem); ONWARDS 2: 0,73 vs. 0,27 (pacienti s diabetem 2. typu dříve léčení bazálním inzulinem); a ONWARDS 4: 5,64 vs. 5,62 (pacienti s diabetem 2. typu dříve léčení v inzulinovém režimu bazál-bolus).

Po hlavní fázi studie ONWARDS 1 následovala prodloužená část 26týdenní léčby s cílem prozkoumat dlouhodobou bezpečnost. V kompletní studii byl podíl pacientů se závažnými nebo klinicky významnými hypoglykemickými epizodami u inzulin-ikodeku oproti inzulin-glarginu 100 jednotek/ml 12 % vs. 14 % a četnost byla 0,30 vs. 0,16 epizod na PYE.

Informace o denních bazálních inzulinových komparátorech používaných v každém klinickém hodnocení naleznete v bodě 5.1.

Diabetes 1. typu

Podíl pacientů uvádějících těžké nebo klinicky významné hypoglykemické epizody u inzulin-ikodeku oproti inzulin-degludeku byl 85 % vs. 76 % u pacientů dříve léčených bazálním inzulinem s diabetem 1. typu. Míra těžkých nebo klinicky významných hypoglykemických epizod na PYE u inzulin-ikodeku ve srovnání s inzulin-degludekem byla 19,93 vs. 10,37.

Po studii ONWARDS 6 následovala prodloužená část 26týdenní léčby s cílem prozkoumat dlouhodobou bezpečnost. V kompletní studii byl podíl pacientů se závažnými nebo klinicky významnými hypoglykemickými epizodami u inzulin-ikodeku oproti inzulin-degludeku 91 % vs. 86 % a četnost byla 17,00 vs. 9,16 epizod na PYE.

Více viz bod 5.1.

Ve studiích ONWARDS byla většina hypoglykemických epizod pozorována 2.–4. den po týdenním podávání.

Hypersenzitivita

Stejně jako u jiných inzulinů se u inzulin-ikodeku mohou vyskytnout alergické reakce. Okamžité alergické reakce na samotný inzulin nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta.

Ve fázi 3a programu s inzulin-ikodekem byly hlášeny hypersenzitivní reakce (jako je urtikarie, otok rtů a otok obličeje). Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 0,4 % pacientů léčených inzulin-ikodekem ve srovnání s 0,6 % pacientů léčených bazálním inzulinem denně. Dvě z 10 příhod hlášených pacienty léčenými inzulin-ikodekem byly závažné (urtikarie) a jedna z nich byla také hlášena jako závažná.

Reakce v místě injekce

V klinických hodnoceních fáze 3 byly hlášeny reakce v místě injekce u 1,6 % pacientů léčených inzulin-ikodekem ve srovnání s 1,4 % pacientů léčených bazálním inzulinem denně. Většina reakcí v místě injekce u pacientů léčených inzulin-ikodekem (75 %) byla hlášena ve dvojité zaslepené, dvojité maskované aktivně kontrolované studii (ONWARDS 3). U pacientů léčených denně bazálním inzulinem bylo ve studii ONWARDS 3 hlášeno 21 % reakcí v místě injekce.

Celkově byly v klinických hodnoceních fáze 3 nejčastějšími známkami a příznaky reakcí v místě injekce erytém a pruritus. Maximální závažnost reakcí v místě injekce u pacientů léčených inzulin-

ikodekem byla mírná (94 %) nebo středně závažná (6 %). Žádné reakce v místě injekce nebyly závažné.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

V místě injekce se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

Další zvláštní populace

Na základě výsledků klinických hodnocení s inzulín-ikodekem, frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater obecně nenaznačují žádné rozdíly oproti širším zkušenostem ve sledované populaci léčené inzulín-ikodekem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Přesnou nadměrnou dávku inzulínu nelze definovat, avšak hypoglykémie se může vyvíjet postupně přes jednotlivá stadia, pokud se pacientovi podává více inzulínu, než je třeba:

- Mírné hypoglykemické epizody lze léčit perorálním podáním glukózy nebo jiných potravin obsahujících cukr. Pacientům se proto doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.
- Závažné hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit intramuskulárním, subkutánním nebo intranazálním podáním glukagonu vyškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je též nutné podat intravenózně, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

Při přechodu z bazálního inzulínu jednou nebo dvakrát denně na inzulín-ikodek může dojít k předávkování, zejména pokud se po první injekci nadále podává jednorázová dodatečná dávka oproti doporučení (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inzuliny a analoga dlouze působící, k injekční aplikaci, ATC kód: A10AE07.

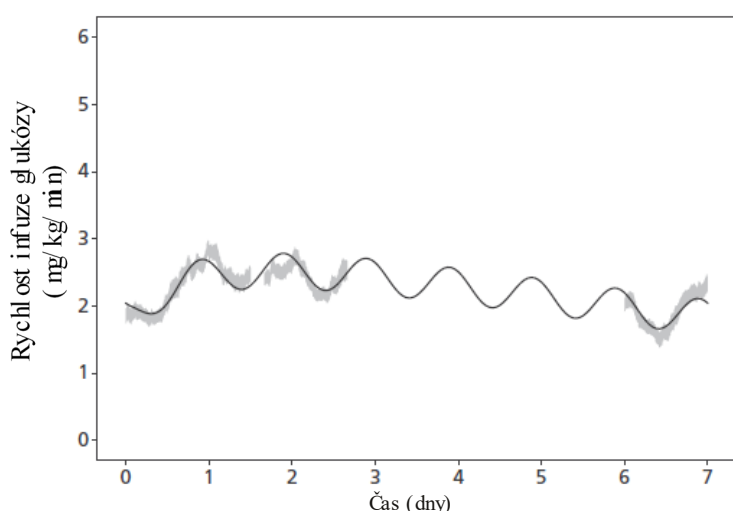
Mechanismus účinku

Pomalý a stabilní účinek inzulín-ikodeku na snižování hladiny glukózy je způsoben vazbou na albumin, jakož i sníženou vazbou na inzulínové receptory a clearance. Prodloužený poločas inzulín-ikodeku reflektuje zásobu inzulín-ikodeku v oběhu a v mezibuněčném prostoru, odkud se inzulín-ikodek pomalu a nepřetržitě uvolňuje a specificky se váže na inzulínový receptor. Když se inzulín-ikodek naváže na lidský inzulínový receptor, má stejné farmakologické účinky jako lidský inzulín.

Primárním účinkem inzulinu, včetně inzulin-ikodeku, je regulace metabolismu glukózy. Inzulin a jeho analoga snižují glykémii aktivací specifických inzulinových receptorů pro stimulaci periferního vychytávání glukózy, zejména kosterním svalem a tukem, a také pro inhibici tvorby glukózy v játrech. Inzulin také inhibuje lipolýzu a proteolýzu a podporuje syntézu proteinů.

Farmakodynamické účinky

Ve studii s pacienty s diabetem 2. typu se zkoumaly farmakodynamické vlastnosti inzulin-ikodeku v ustáleném stavu. Ve 3 euglykemických clampech (6,7 mmol/l) během ustáleného stavu pokrývajících 3,5 ze 7 denního dávkovacího intervalu se měřily částečné farmakodynamické vlastnosti inzulin-ikodeku. Profily rychlosti infuze glukózy (glucose infusion rate, GIR) pro všechny tři clampy jsou znázorněny společně s údaji odvozenými z modelu, a naznačují, že trvání účinku snížení glukózy pokrývá celý týden (obrázek 1).



Poznámky: Stínované oblasti jsou standardní chyba průměru jednotlivých profilů rychlosti infuze glukózy (GIR) (směšování během tří týdnů ustáleného stavu). Čára je průměrná hodnota individuálního profilu modelem predikovaného GIR (pro jeden týden ustáleného stavu).

Na základě údajů, kdy byl inzulin-ikodek injekčně podán ve 20:00 (odpovídá dni 0).

Obrázek 1 Celotýdenní profil rychlosti infuze glukózy inzulin-ikodeku v ustáleném stavu u diabetu 2. typu

Klinického ustáleného stavu bylo dosaženo po 2–4 týdnech při zahájení podávání inzulin-ikodeku bez jednorázové dodatečné dávky a po 2–3 týdnech při zahájení podávání inzulin-ikodeku s jednorázovou dodatečnou 50% dávkou při první dávce.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost inzulin-ikodeku se hodnotila v pěti mezinárodních, randomizovaných, aktivně kontrolovaných, otevřených nebo zaslepených klinických hodnoceních fáze 3 s paralelními skupinami trvajících 26 nebo 52 týdnů (ONWARDS 1–4 a 6). V klinických hodnoceních bylo inzulin-ikodeku vystaveno 1 628 pacientů (1 338 s diabetem mellitem 2. typu a 290 s diabetem mellitem 1. typu). V klinických hodnoceních byl použit přístup léčba k cíli (treat-to-target). Glykemickým cílem byly hodnoty glukózy v plazmě nalačno měřené pacienty (self-measured plasma glucose, SMPG) před snídáním 4,4–7,2 mmol/l. Na základě posledních 3 hodnot SMPG před snídáním zůstávala dávka inzulin-ikodeku stabilní nebo byla zvýšena či snížena podle plánu klinického hodnocení (týdně nebo každý druhý týden).

Bezpečnost a účinnost inzulin-ikodeku se hodnotila u pacientů s diabetem mellitem 2. typu dosud neléčených inzulinem (ONWARDS 1 a 3), u pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených bazálním inzulinem (ONWARDS 2), u pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených v režimu bazál-bolus (ONWARDS 4) a u pacientů s diabetem mellitem 1. typu (ONWARDS 6). Primárním

cílem klinických hodnocení fáze 3 bylo prokázat účinek na kontrolu glykémie pomocí jednou týdně podávaného inzulin-ikodeku ve srovnání s bazálním inzulinem (inzulin-degludek nebo inzulin-glargin) podávaným denně u konkrétní zkoumané populace pacientů s diabetem. To zahrnovalo srovnání změny HbA_{1c} oproti výchozímu stavu do konce léčby komparátorem, aby se potvrdila non-inferiorita. Ze studií ONWARDS 1–4 a 6 byli vyřazeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu

V 52týdenním otevřeném klinickém hodnocení s 26týdenní prodlouženou fází (ONWARDS 1) bylo 984 pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulinem randomizováno do skupiny s inzulin-ikodekem a inzulin-glarginem (100 jednotek/ml). Ve výchozím stavu měli pacienti diabetes průměrně 11,5 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 69 mmol/mol (8,5 %), průměrnou hladinu glukózy v plazmě nalačno (FPG) 10,3 mmol/l a průměrný BMI 30,1 kg/m² (tabulka 3).

Ve 26týdenním dvojité zaslepeném klinickém hodnocení (ONWARDS 3) bylo 588 pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulinem randomizováno do skupiny s inzulin-ikodekem a inzulin-degludekem (100 jednotek/ml). Ve výchozím stavu měli pacienti diabetes průměrně 11,3 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 69 mmol/mol (8,5 %), průměrnou hodnotu FPG 10,1 mmol/l a průměrnou hodnotu BMI 29,6 kg/m². Klinické hodnocení bylo stratifikováno podle regionu a léčby deriváty sulfonfylmočoviny nebo glinidy (tabulka 3).

Ve 26týdenním otevřeném klinickém hodnocení (ONWARDS 2) bylo 526 pacientů s diabetem 2. typu léčených bazálním inzulinem randomizováno k léčbě inzulin-ikodekem a inzulin-degludekem (100 jednotek/ml). Ve výchozím stavu měli pacienti diabetes průměrně 16,7 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 65 mmol/mol (8,1 %), průměrnou hodnotu FPG 8,4 mmol/l a průměrnou hodnotu BMI 29,3 kg/m² (tabulka 4).

Ve 26týdenním otevřeném klinickém hodnocení (ONWARDS 4) bylo 582 pacientů s diabetem 2. typu léčených v režimu bazál-bolus randomizováno do skupiny s inzulin-ikodekem a inzulin-glarginem (100 jednotek/ml). Ve výchozím stavu měli pacienti diabetes průměrně 17,1 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 67 mmol/mol (8,3 %), průměrnou hodnotu FPG 9,4 mmol/l a průměrnou hodnotu BMI 30,3 kg/m² (tabulka 5).

Klinická hodnocení u pacientů s diabetem mellitem 2. typu umožnila zachovat současnou antidiabetickou neinzulinovou léčbu na stejné úrovni dávky, s výjimkou glinidů nebo derivátů sulfonfylmočoviny. Aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, měla se léčba glinidy nebo deriváty sulfonfylmočoviny ukončit (ONWARDS 1–2 a 4) nebo snížit přibližně o 50 % při randomizaci (ONWARDS 3).

Tabulka 3 Výsledky z dvojité zaslepených (26týdenních) a otevřených (52týdenních) klinických hodnocení u dospělých s diabetem mellitem 2. typu (bez předchozí léčby inzulinem) – studie ONWARDS 3 a ONWARDS 1

	26 týdnů léčby – ONWARDS 3		52 týdnů léčby – ONWARDS 1	
	Inzulin-ikodek	Inzulin-degludek	Inzulin-ikodek	Inzulin-glargin 100 jednotek/ml
n (úplný analyzovaný soubor)	294	294	492	492
HbA_{1c} (mmol/mol)				
Výchozí stav	69,96	69,23	69,44	68,79
Konec studie*	52,42	54,71	52,21	54,34
Změna oproti výchozímu stavu*	-17,18	-14,88	-16,91	-14,78

Odhadovaný rozdíl	-2,30 [-3,73; -0,87] ^a		-2,13 [-3,93; -0,32] ^a	
HbA_{1c} (%)				
Výchozí stav	8,55	8,48	8,50	8,44
Konec studie*	6,95	7,16	6,93	7,12
Změna oproti výchozímu stavu*	-1,57	-1,36	-1,55	-1,35
Odhadovaný rozdíl	-0,21 [-0,34; -0,08] ^a		-0,19 [-0,36; -0,03] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c}				
< 7 % bez hypoglykémie 2. nebo 3. stupně*	52,13	39,86	52,56	42,58
Odhadovaný poměr šancí	1,64 [1,16; 2,33] ^{b, c}		1,49 [1,15; 1,94] ^{b, c}	
Glukóza v plazmě nalačno (mmol/l)				
Výchozí stav	10,37	9,78	10,28	10,31
Konec studie*	7,06	7,08	6,95	6,96
Změna oproti výchozímu stavu*	-3,01	-2,99	-3,35	-3,33
Odhadovaný rozdíl	-0,02 [-0,34; 0,29] ^b		-0,01 [-0,27; 0,24] ^b	
Čas v rozsahu (3,9–10,0 mmol/l) (%)				
48.–52. týden	N/A		71,94	66,90
Odhadovaný rozdíl	N/A		4,27 [1,92; 6,62]; p < 0,001 ^{a, d}	
Míra hypoglykémie na PYE (procento pacientů)				
2. stupeň	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Odhadovaný poměr výskytu	2,09 [0,99; 4,41] ^b		1,67 [0,99; 2,84] ^b	
3. stupeň	0 (0)	0,01 (0,7)	<0,01 (0,2)	0 (0,6)
2. nebo 3 stupeň	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Odhadovaný poměr výskytu	1,82 [0,87; 3,80] ^b		1,64 [0,98; 2,75] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky

95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“

^{*} Průměrná hodnota nejmenších čtverců (LS)

^ap < 0,05 pro superioritu, upraveno pro multiplicitu

^bbez korekce na multiplicitu

^cvyšší šance dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} bez hypoglykémie 3. nebo 2. stupně v předchozích 12 týdnech u pacientů léčených inzulin-ikodekem

^d4,27 % odpovídá přibližně 61 minutám navíc stráveným v rámci rozsahu za den.

Tabulka 4 Výsledky z otevřeného klinického hodnocení u dospělých s diabetem mellitem 2. typu (pacienti dříve léčení pouze bazálním inzulinem) – studie ONWARDS 2

	26 týdnů léčby	
	Inzulin-ikodek	Inzulin-degludek
n (úplný analyzovaný soubor)	263	263
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Výchozí stav	65,76	65,02
Konec studie [*]	55,19	57,64
Změna oproti výchozímu stavu [*]	-10,20	-7,75
Odhadovaný rozdíl	-2,45 [-4,05; -0,84] ^a	

HbA _{1c} (%)		
Výchozí stav	8,17	8,10
Konec studie*	7,20	7,42
Změna oproti výchozímu stavu *	-0,93	-0,71
Odhadovaný rozdíl	-0,22 [-0,37; -0,08] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA _{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. nebo 3. stupně*	36,73	26,79
Odhadovaný poměr šancí	1,59 [1,07; 2,36] ^{b, c}	
Glukóza v plazmě nalačno (mmol/l)		
Výchozí stav	8,45	8,36
Konec studie*	6,83	6,79
Změna oproti výchozímu stavu *	-1,58	-1,62
Odhadovaný rozdíl	0,04 [-0,28; 0,36] ^b	
Čas v rozsahu (3,9–10,0 mmol/l) (%)		
22.–26. týden	63,13	59,50
Odhadovaný rozdíl	2,41 [-0,84; 5,65] ^{b, d}	
Míra hypoglykémie na PYE (procento pacientů)		
2. stupeň	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Odhadovaný poměr výskytu	1,98 [0,95; 4,12] ^b	
3. stupeň	0 (0)	0,01 (0,4)
2. nebo 3 stupeň	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Odhadovaný poměr výskytu	1,93 [0,93; 4,02] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky

95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“

* Průměrná hodnota nejmenších čtverců (LS)

^a p < 0,05 pro superioritu, upraveno pro multiplicitu

^b bez korekce na multiplicitu

^c vyšší pravděpodobnost dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} bez hypoglykémie 3. nebo 2. stupně v předchozích 12 týdnech u pacientů léčených inzulín-ikodekem

^d 2,41 % odpovídá přibližně 35 minutám navíc stráveným v rozsahu za den.

Tabulka 5 Výsledky otevřeného klinického hodnocení u dospělých s diabetem mellitem 2. typu (pacienti dříve léčení v režimu bazál-bolus) – studie ONWARDS 4

pacienti dříve léčeni v režimu bazální bolus / studie ONWARDS 4		
	26 týdnů léčby	
	Inzulín-ikodek	Inzulín-glargin 100 jednotek/ml
n (úplný analyzovaný soubor)	291	291
HbA _{1c} (mmol/mol)		
Výchozí stav	67,11	67,35
Konec studie *	54,58	54,35
Změna oproti výchozímu stavu *	-12,65	-12,88
Odhadovaný rozdíl	0,22 [-1,20; 1,65] ^a	
HbA _{1c} (%)		
Výchozí stav	8,29	8,31

Konec studie*	7,14	7,12
Změna oproti výchozímu stavu*	-1,16	-1,18
Odhadovaný rozdíl	0,02 [-0,11; 0,15] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c}		
< 7 % bez hypoglykemických epizod 2. nebo 3. stupně*	26,48	25,24
Odhadovaný poměr šancí	1,07 [0,73; 1,55] ^b	
Glukóza v plazmě nalačno (mmol/l)		
Výchozí stav	9,24	9,60
Konec studie*	7,67	7,81
Změna oproti výchozímu stavu*	-1,75	-1,61
Odhadovaný rozdíl	-0,14 [-0,59; 0,31] ^b	
Čas v rozmezí hodnot (3,9–10,0 mmol/l) (%)		
22.–26. týden	66,88	66,44
Odhadovaný rozdíl	0,29 [-2,52; 3,09] ^{b, c}	
Míra hypoglykémie na PYE (procento pacientů)		
2. stupeň	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Odhadovaný poměr výskytu	0,99 [0,73; 1,34] ^b	
3. stupeň	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Odhadovaný poměr výskytu	2,19 [0,20; 24,44] ^b	
2. nebo 3 stupeň	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Odhadovaný poměr výskytu	0,99 [0,73; 1,33] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky

95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“

* Průměrná hodnota nejmenších čtverců (LS)

^a p< 0,05 pro non-inferioritu, upraveno pro multiplicitu. Pro tento cílový parametr byla zvolena hranice non-inferiority 0,3 %.

^b bez korekce na multiplicitu

^c 0,29 % odpovídá přibližně 4 minutám navíc stráveným v rozsahu za den.

Pacienti s diabetem mellitem 1. typu

Ve 26týdenním otevřeném klinickém hodnocení s 26týdenní prodlouženou fází (ONWARDS 6) bylo 582 pacientů s diabetem typu 1 léčených v režimu bazál-bolus randomizováno do skupiny s inzulin-ikodekem a inzulin-degludekem (100 jednotek/ml). Ve výchozím stavu měli pacienti diabetes průměrně 19,5 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 60 mmol/mol (7,6 %), průměrnou hodnotu FPG 9,8 mmol/l a průměrnou hodnotu BMI 26,5 kg/m². Klinické hodnocení bylo stratifikováno podle léčby bazálním inzulinem před klinickým hodnocením (buď dvakrát denně / inzulin-glargin 300 jednotek/ml, nebo jednou denně) a HbA_{1c} (buď < 8 % nebo ≥ 8 %) při screeningu (tabulka 6).

Tabulka 6 Výsledky z otevřeného klinického hodnocení u dospělých s diabetem mellitem 1. typu – studie ONWARDS 6

	26 týdnů léčby	
	Inzulin-ikodek	Inzulin-degludek
n (úplný analyzovaný soubor)	290	292
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Výchozí stav	59,46	59,95

Konec studie*	54,62	54,09
Změna oproti výchozímu stavu*	-5,08	-5,61
Odhadovaný rozdíl	0,53 [-1,46; 2,51] ^a	
HbA_{1c} (%)		
Výchozí stav	7,59	7,63
Konec studie*	7,15	7,10
Změna oproti výchozímu stavu*	-0,47	0,51
Odhadovaný rozdíl	0,05 [-0,13; 0,23] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c}		
< 7 % bez hypoglykemických epizod 2. nebo 3. stupně*	9,55	16,74
Odhadovaný poměr šancí	0,52 [0,33; 0,85] ^{b, c}	
Glukóza v plazmě nalačno (mmol/l)		
Výchozí stav	9,94	9,56
Konec studie*	8,91	7,88
Změna oproti výchozímu stavu*	-0,84	-1.87
Odhadovaný rozdíl	1,03 [0,48; 1,59] ^b	
Čas v rozsahu (3,9–10,0 mmol/l) (%)**		
22.–26. týden	59,10	60,85
Odhadovaný rozdíl	-2,00 [-4,38; 0,38] ^{b, d}	
Míra hypoglykémie na PYE (procento pacientů)		
2. stupeň	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Odhadovaný poměr výskytu	1,88 [1,53; 2,32] ^b	
3. stupeň	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Odhadovaný poměr výskytu	2,08 [0,39; 10,96] ^b	
2. nebo 3 stupeň	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Odhadovaný poměr výskytu	1,89 [1,54; 2,33] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky

95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“

* Průměrná hodnota nejmenších čtverců (LS)

** odslepená data CGM byla zaznamenána z klinického hodnocení u pacientů s diabetem mellitem 1. typu

^a p< 0,05 pro non-inferioritu, upraveno pro multiplicitu. Pro tento cílový parametr byla zvolena hranice non-inferiority 0,3 %.

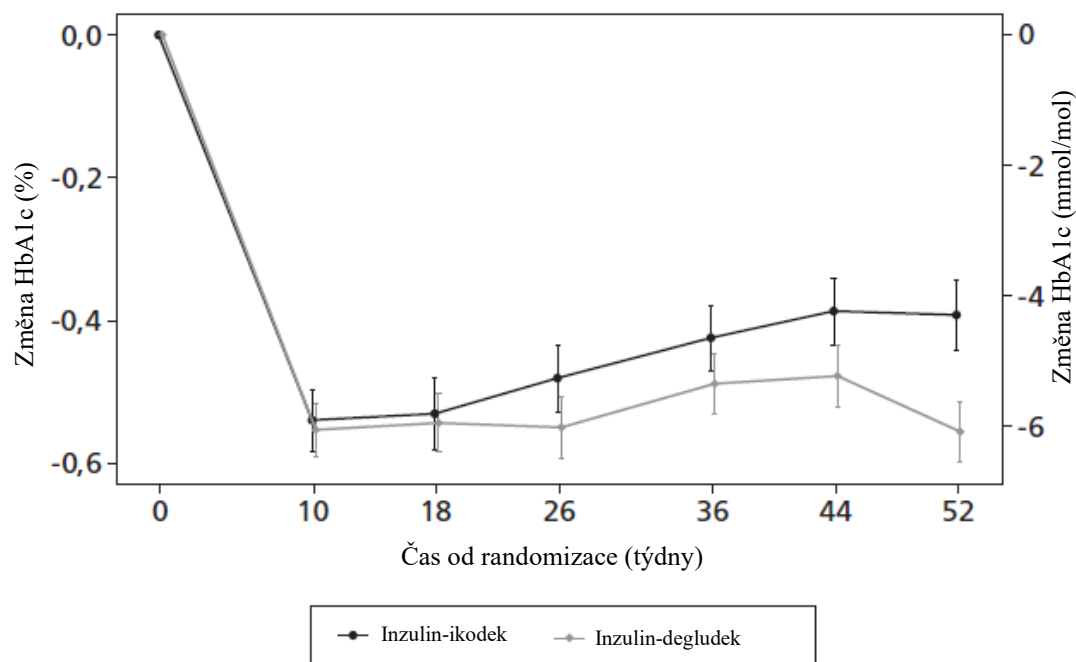
^b bez korekce na multiplicitu

^c vyšší šance dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} bez hypoglykémie 3. nebo 2. stupně v předchozích 12 týdnech u pacientů léčených inzulin-degludekem

^d -2,00 % odpovídá přibližně 29 minutám méně stráveným v rozsahu za den

Rozšířená data pro studii ONWARDS 6

V kompletním klinickém hodnocení ONWARDS 6 zahrnujícím 26týdenní prodlouženou fázi bylo u pacientů s T1DM snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě u inzulin-ikodeku vs. inzulin-degludeku -0,37 % vs. -0,54 % (průměrná hodnota nejmenších čtverců [LS]; odhadovaný rozdíl v léčbě 0,17 [0,02; 0,31]).



Poznámky: Pozorovaná data zahrnují údaje získané po předčasném ukončení léčby. Úplný analyzovaný soubor.

Legenda: Průměr (symbol) $\pm$ standardní chyba průměru (chybové úsečky).

Obrázek 2 HbA_{1c} podle týdne léčby ve studii ONWARDS 6 – změna od výchozí hodnoty do 52. týdne

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Awiqli u všech podskupin pediatrické populace (0 až 18 roků) jak u diabetu mellitu 1. typu, tak 2. typu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Imunogenita

U pacientů s diabetem 2. typu vyvolala léčba inzulin-ikodekem vznik protilátek proti léku (ADA) u 77 % až 82 % pacientů dříve neléčených inzulinem (ONWARDS 3 a klinické hodnocení 4383), u 54 % pacientů dříve léčených denním bazálním inzulinem (ONWARDS 2) a u 41 % pacientů dříve léčených v denním inzulinovém režimu bazál-bolus (ONWARDS 4). V populaci s diabetem 1. typu (ONWARDS 6) vyvolala léčba inzulin-ikodekem rozvoj ADA u 33 %. Titry ADA byly zvýšeny u 37 % pacientů s diabetem 1. typu, kteří byli na počátku ADA pozitivní. Většina pacientů s pozitivními protilátkami na ikodek, v populaci s diabetem 1. i 2. typu, měla také zkříženě reagující protilátky proti lidskému inzulinu. Celkově titry protilátek proti inzulin-ikodeku neovlivnily naměřené parametry klinické účinnosti nebo bezpečnosti. Viz také body 4.4 a 5.2.

Zvláštní populace

Zlepšení HbA_{1c} nebylo ovlivněno pohlavím, etnickým původem, věkem, dobou trvání diabetu (< 10 let a $\geq$ 10 let), výchozí hodnotou HbA_{1c} (< 8 % nebo $\geq$ 8 %) nebo výchozím indexem tělesné hmotnosti (BMI).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celkově byly farmakokinetické (FK) vlastnosti podobné mezi skupinami hodnocenými populační FK analýzou v potvrzovacích studiích s trendem k vyšší expozici s vyššími titry protilátek proti léku (ADA). Účinek se nepovažuje za klinicky významný, protože relativní expozice (C_{avg}) byla v intervalu 0,8–1,25 ve srovnání se subjekty negativními na ADA. Celková prevalence ADA byla 70–82 %. Viz bod 5.1.

Absorpce

Inzulin-ikodek je bazální inzulin, který se reverzibilně váže na albumin, což vede k pomalému uvolňování inzulin-ikodeku z v podstatě neaktivního depa v oběhu a intersticiálním kompartmentu.

Po subkutánní injekci se dosáhlo klinického ustáleného stavu po 2–4 týdnech při zahájení podávání inzulin-ikodeku bez jednorázové dodatečné dávky a po 2–3 týdnech při zahájení podávání inzulin-ikodeku s jednorázovou dodatečnou 50% dávkou při první dávce.

Po subkutánní injekci inzulin-ikodeku je variabilita celkové expozice mezi týdny u jednotlivých subjektů považována za nízkou (variační koeficient inzulin-ikodeku v ustáleném stavu byl u pacientů s diabetem 2. typu 5,90 %).

Distribuce

Afinita inzulin-ikodeku k sérovému albuminu odpovídá > 99 % vaznosti na plazmatické proteiny v lidské plazmě. Nejsou pozorovány klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech inzulin-ikodeku v závislosti na hladinách sérového albuminu.

Výsledky studií vazby proteinů *in vitro* ukazují, že neexistuje žádná klinicky významná interakce mezi inzulin-ikodekem a mastnými kyselinami nebo jinými léčivými přípravky vázanými na proteiny.

Biotransformace

Degradace inzulin-ikodeku je podobná jako u lidského inzulinu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

Eliminace

Poločas po subkutánním podání je přibližně jeden týden nezávisle na dávce.

Linearita

Po subkutánním podání v terapeutickém rozmezí dávky lze sledovat proporcionalitu dávky v celkové expozici.

Pohlaví, starší osoby, porucha funkce ledvin a jater

Celkově byly zachovány farmakokinetické vlastnosti inzulin-ikodeku a nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl v expozici mezi subjekty ženského a mužského pohlaví, mezi staršími a mladšími dospělými subjekty (rozmezí studovaného věku 18–86 roků) nebo mezi zdravými subjekty a subjekty s poruchou funkce ledvin nebo jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Poměr mitogenního k metabolickému potenciálu inzulin-ikodeku je srovnatelný s tímto poměrem pro lidský inzulin.

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání dávky a reprodukční toxicity neodhalily žádné bezpečnostní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol
Metakresol
Fenol
Dihydrát zinkum-acetátu
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Awikli se nesmí přidávat do infuzních roztoků.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření pera

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, jej lze uchovávat maximálně 12 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před prvním použitím

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1, 1,5 nebo 3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyisopren) uložené v jednorázovém vícedávkovém předplněném peru zhotoveném z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu. Držák uzávěru pro delší zásobní vložku obsahující 3 ml (2 100 jednotek) roztoku má konstrukční prvek ve formě spony na uzávěru injektoru pera.

Předplněné pero je určeno k použití s jednorázovými jehlami o délce do 8 mm.

Tělo pera je zelené, zatímco štítek pera je tmavě zelený se žlutým polem zvýrazňujícím sílu přípravku. Vnější obal má zelenou barvu s vyznačenou silou přípravku ve žlutém poli.

Velikosti balení

Předplněné pero s přípravkem Awikli obsahující 700 jednotek inzulin-ikodeku v 1 ml roztoku.

- 1 předplněné pero (bez jehel).
- 1 předplněné pero s 9 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.
- 1 předplněné pero se 14 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

Předplněné pero s přípravkem Awikli obsahující 1 050 jednotek inzulin-ikodeku v 1,5 ml roztoku.

- 1 předplněné pero (bez jehel).
- 1 předplněné pero se 13 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

- 1 předplněné pero se 14 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.
- Vícečetné balení obsahující 2 (2 balení po 1 ks) předplněná pera s 26 (2 balení po 13 ks) jednorázovými jehlami NovoFine Plus.
- Vícečetné balení obsahující 2 (2 balení po 1 ks) předplněná pera s 28 (2 balení po 14 ks) jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

Předplněné pero s přípravkem Awiqli obsahující 2 100 jednotek inzulin-ikodeku ve 3 ml roztoku.

- 1 předplněné pero (bez jehel).
- 2 předplněná pera (bez jehel).
- 1 předplněné pero se 13 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.
- 1 předplněné pero se 14 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.
- Vícečetné balení obsahující 2 (2 balení po 1 ks) předplněná pera s 26 (2 balení po 13 ks) jednorázovými jehlami NovoFine Plus.
- Vícečetné balení obsahující 2 (2 balení po 1 ks) předplněná pera s 28 (2 balení po 14 ks) jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen k použití jednou osobou.

Awiqli nesmí být použit v případě, že roztok není čirý a bezbarvý.

Awiqli, který byl zmrazen, nesmí být použit.

Před každou injekcí se musí vždy nasadit nová jehla. Jehly se nesmějí používat opakovaně. Jehly se musí zlikvidovat ihned po použití.

V případě, že je jehla ucpaná, musí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu k použití, který je součástí příbalové informace.

Podrobné pokyny k použití naleznete v příbalové informaci.

Veškerý odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Awiqli 700 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.