

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable (FlexTouch).

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable (FlexTouch).

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Solution injectable (Penfill).

Solution neutre, incolore et limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

rubrique 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

Flexibilité de l'heure d'administration de la dose

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

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

Initiation

Patients diabétiques de type 2

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

Patients diabétiques de type 1

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

En remplacement d'autres insulines

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

Patients diabétiques de type 2

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

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

- de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba
- de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba

Patients diabétiques de type 1

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

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

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

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

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Troubles rénaux ou hépatiques

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée.

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

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

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

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

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

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

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

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypoglycémie

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

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

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

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

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

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

Hyperglycémie

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

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

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

En remplacement d'autres insulines

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque

potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Association de la pioglitazone et des insulines

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

Affection oculaire

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

Prévention des erreurs médicamenteuses

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

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

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

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

Anticorps anti-insuline

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

Sodium

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

Traçabilité

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

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

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

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline

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

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline

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

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

[†] EI provennat de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Affections du système immunitaire

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

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

Hypoglycémie

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Réactions au site d'injection

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres aliments sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments contenant du glucose.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

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

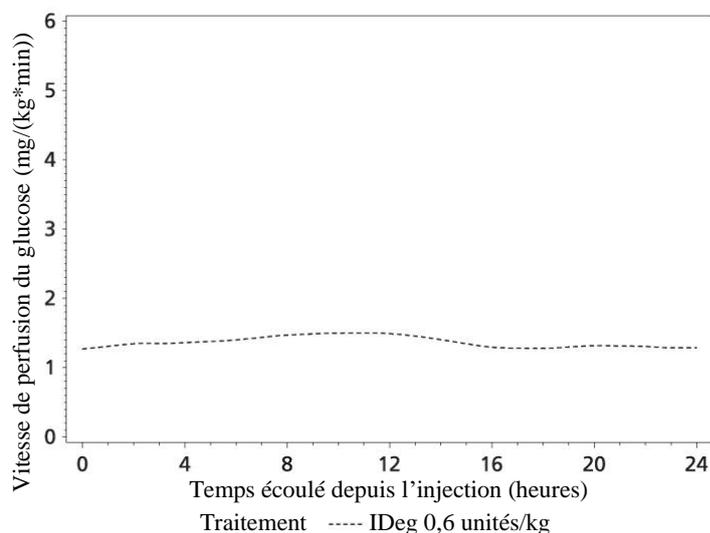


Figure 1 Profil lissé de la vitesse de perfusion du glucose à l'état d'équilibre - Profil moyen 0-24 heures - IDeg 100 unités/ml 0,6 unités/kg - Etude 1987

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

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

La variabilité quotidienne, exprimée par le coefficient de variation, de l'effet hypoglycémiant pendant un intervalle de dose de 0 à 24 heures à l'état d'équilibre ($ASC_{VPG,\tau,EE}$) est de 20 % pour l'insuline dégludec, ce qui est significativement inférieure à celle de l'insuline glargine (100 unités/ml).

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 3 Résultats des essais cliniques en ouvert chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant

jamais reçu d'insuline (initiation de l'insulinothérapie)

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 5 Résultats d'un essai clinique en ouvert avec un horaire d'administration flexible de

Tresiba dans le diabète de type 2

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

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

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

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

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

⁵ La différence correspond à Tresiba Flex – Tresiba

⁶ Le ratio correspond à Tresiba Flex/Tresiba.

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

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

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

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

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

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

³ Par patient-année d'exposition

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

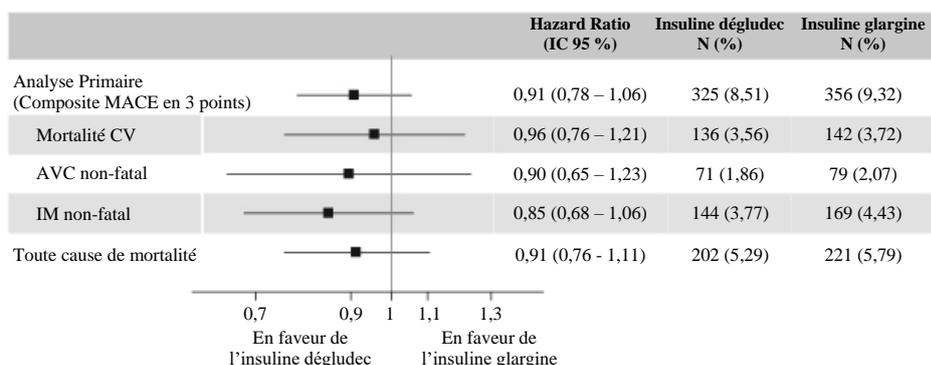
⁵ L'hypoglycémie symptomatique confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

Évaluation cardiovasculaire

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

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

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



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

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

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

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

Tableau 7 Résultats de DEVOTE

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

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

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

Grossesse

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

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

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre Tresiba et l'insuline détémir au niveau des critères d'évaluation de la sécurité maternelle : hypoglycémie, accouchement avant le terme et événements indésirables au cours de la grossesse. Une pré-éclampsie a été rapportée chez 12 sujets traités par Tresiba (13,2 %) et chez 7 sujets (7,4 %) traités par l'insuline détémir. Une césarienne non planifiée a été rapportée chez 23 sujets (25,3 %) traités par Tresiba et chez 15 sujets (16,0 %)

traités par l'insuline détémir. La majorité des événements indésirables rapportés dans les deux bras étaient non graves, d'intensité légère, peu susceptibles d'être liés au produit de l'essai et étaient « rétabli/résolu ». Aucun décès n'a été rapporté chez les sujets randomisés dans l'essai.

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

Population pédiatrique

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Sur une période de 24 heures avec un traitement en une fois par jour, l'exposition à l'insuline dégludec était distribuée de manière égale entre les 12 premières heures et les 12 heures suivantes. Le rapport entre l'ASC_{IDeg,0-12h,EE} et l'ASC_{IDeg,τ,EE} était de 0,5.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité

Un effet proportionnel de la dose à l'exposition totale est observé après injection sous-cutanée aux doses thérapeutiques. Lors de la comparaison directe, les conditions de bioéquivalence sont satisfaites avec Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml (basé sur $ASC_{IDeg,r,EE}$ et $C_{max, IDeg,EE}$).

Sexe

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

Patients âgés, origine ethnique, insuffisance rénale ou hépatique

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

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

Tresiba ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver les cartouches dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

Boîtes de 5 ou 10 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

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

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

Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

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

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

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

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

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

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

Il délivre de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. Les instructions détaillées qui accompagnent le

stylo prérempli doivent être respectées.

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

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

Date de première autorisation : 21 janvier 2013
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danemark

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Tresiba Penfill et Tresiba FlexTouch 200 unités/ml

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

Tresiba FlexTouch 100 unités/ml

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
France

- Si les deuxième et troisième caractères sont P5, ZF ou FG, le fabricant est Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark.
- Si les deuxième et troisième caractères sont T6, le fabricant est Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, 28000 Chartres, France.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des isques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'AMM devra fournir, avant la mise sur le marché, un support d'éducation à tous les médecins et infirmiers/ères susceptibles d'être impliqués dans le traitement et la prise en charge des patients diabétiques, ainsi qu'à tous les pharmaciens susceptibles de délivrer Tresiba.

Le support d'éducation a pour but de sensibiliser à l'introduction d'une nouvelle concentration d'insuline sur le marché européen et de décrire les principales différences entre les emballages et les stylos préremplis, afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses et les mélanges entre les 2 différentes concentrations de Tresiba.

Le support d'éducation devra contenir :

- une lettre d'information adressée aux professionnels de santé, comme décrit ci-dessous ;
- le résumé des caractéristiques du produit et la notice ;
- une affiche à mettre dans les pharmacies et dans les services de diabétologie ;
- une brochure patient.

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que les professionnels de santé sont bien informés que tous les patients, chez lesquels Tresiba est prescrit, doivent recevoir une brochure patient et doivent être formés à l'utilisation correcte du stylo prérempli, avant la prescription ou la délivrance de Tresiba.

L'affiche à destination des pharmacies et des services de diabétologie devra contenir les principales informations suivantes :

- Tresiba est disponible en 2 concentrations ;
- les principales différences entre les emballages et les stylos préremplis ;
- s'assurer lors de la prescription que la bonne concentration est notée sur l'ordonnance ;
- toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant de délivrer afin de s'assurer que la bonne concentration est délivrée au patient ;
- toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre les 2 différentes concentrations de Tresiba ;
- ne pas utiliser la solution autrement qu'avec le stylo prérempli (par exemple, les seringues) ;
- de rapporter les erreurs médicamenteuses ou tout autre effet indésirable.

La brochure patient devra contenir les informations principales suivantes :

- Tresiba est disponible en 2 concentrations ;
- les principales différences entre les emballages et les stylos préremplis ;
- toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre les 2 différentes concentrations de Tresiba ;

- les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'aide d'une personne ayant une bonne vue et formée à l'utilisation du stylo ;
- toujours respecter la dose recommandée par le professionnel de santé ;
- toujours utiliser le compteur de dose et l'indicateur de dose pour sélectionner une dose. Ne pas compter les clics du stylo pour sélectionner une dose ;
- contrôler le nombre d'unités sélectionnées avant d'injecter l'insuline ;
- le compteur de dose indique le nombre d'unités indépendamment de la concentration. Aucune conversion de dose ne devra être réalisée ;
- rapporter les erreurs médicamenteuses ou tout autre effet indésirable.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre pour approbation à l'Autorité nationale compétente de chaque Etat membre la lettre d'information à destination des professionnels de santé ainsi que le contenu de la brochure patient avec un plan de communication, avant la distribution du support d'éducation dans l'Etat membre concerné.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour
ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

1 stylo de 3 ml

1 stylo de 3 ml + 7 aiguilles NovoFine

1 stylo de 3 ml + 7 aiguilles NovoTwist

5 stylos de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Les aiguilles ne sont pas incluses

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore

Réservé à l'utilisation par un seul patient

Ne pas prélever la solution du stylo

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/001 1 stylo de 3 ml
EU/1/12/807/002 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoFine
EU/1/12/807/003 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoTwist
EU/1/12/807/004 5 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tresiba stylo prérempli 100 unités/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable
insuline dégludec
FlexTouch

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie S.C.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour
ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

Emballage multiple : 10 stylos préremplis de 3 ml (2 boîtes de 5)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/005 10 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tresiba stylo prérempli 100 unités/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERNE

CARTON DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour
ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

5 stylos de 3 ml. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/005 10 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tresiba stylo prérempli 100 unités/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (Stylo prérempli 200 unités/ml (FlexTouch))****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

1 stylo de 3 ml

1 stylo de 3 ml + 7 aiguilles NovoFine

1 stylos de 3 ml + 7 aiguilles NovoTwist

2 stylos de 3 ml

3 stylos de 3 ml

5 stylos de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Les aiguilles ne sont pas incluses

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

Attention : un palier correspond à 2 unités

- le stylo affiche la dose

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore

Réservé à l'utilisation par un seul patient

Ne pas prélever la solution du stylo

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/009 1 stylo de 3 ml
EU/1/12/807/006 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoFine
EU/1/12/807/010 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoTwist
EU/1/12/807/012 2 stylos de 3 ml
EU/1/12/807/013 3 stylos de 3 ml
EU/1/12/807/016 5 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tresiba stylo prérempli 200 unités/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO (Stylo prérempli 200 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable
insuline dégludec
FlexTouch

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie S.C.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (Stylo prérempli 200 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour
ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

Emballage multiple : 6 stylos préremplis de 3 ml (2 boîtes de 3)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

Attention : un palier correspond à 2 unités
- le stylo affiche la dose

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/015 6 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tresiba stylo prérempli 200 unités/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERNE

CARTON DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (Stylo prérempli 200 unités/ml (FlexTouch))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour
ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

3 stylos de 3 ml. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

Attention : un palier correspond à 2 unités
- le stylo affiche la dose

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/015 6 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tresiba stylo prérempli 200 unités/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (Cartouche 100 unités/ml (Penfill))****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
insuline dégludec

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (Penfill)

5 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Après la première utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque utilisation.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/807/007 5 cartouches de 3 ml

EU/1/12/807/008 10 cartouches de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tresiba cartouche 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE (Cartouche 100 unités/ml (Penfill))

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable
insuline dégludec
Penfill

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie S.C.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli insuline dégludec

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tresiba et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba ?
3. Comment utiliser Tresiba ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tresiba ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tresiba et dans quel cas est-il utilisé ?

Tresiba est une insuline basale à durée d'action prolongée appelée insuline dégludec. Il est utilisé pour traiter le diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. Tresiba aide votre corps à réduire votre taux de sucre dans le sang. Il est utilisé pour une administration une fois par jour. Dans les cas où il n'est pas possible de suivre votre schéma posologique habituel, vous pouvez changer l'heure de l'injection car Tresiba a un effet de longue durée sur la diminution du taux de sucre dans le sang (voir rubrique 3 « Flexibilité de l'horaire d'administration »). Tresiba peut être utilisé avec une insuline d'action rapide administrée lors des repas. Dans le diabète de type 2, Tresiba peut être utilisé en association avec des comprimés pour traiter le diabète ou avec des médicaments antidiabétiques injectables, autres que de l'insuline. Dans le diabète de type 1, Tresiba doit toujours être utilisé en association avec une insuline d'action rapide administrée lors des repas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba ?

N'utilisez jamais Tresiba

- si vous êtes allergique à l'insuline dégludec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Tresiba. Veuillez particulièrement faire attention en cas de :

- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, suivez les conseils sur un faible taux de sucre dans le sang à la rubrique 4.
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, suivez les conseils sur un taux élevé de sucre dans le sang à la rubrique 4.
- En remplacement d'autres insulines – si vous changez de type, de marque ou de fabricant d'insuline, votre dose d'insuline peut être modifiée. Adressez-vous à votre médecin.
- Utilisation de la pioglitazone avec de l'insuline, voir « Pioglitazone » ci-dessous.

- Troubles au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.
- Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les confusions accidentelles entre les différents dosages de Tresiba ainsi qu'avec les autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, reportez-vous à la rubrique 3.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Tresiba ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Enfants et adolescents

Tresiba peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Tresiba chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Autres médicaments et Tresiba

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'insuline doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou en injection)
- des sulfamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas »)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la « cortisone », contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

Octréotide et lanréotide : utilisés pour traiter une affection rare au cours de laquelle l'hormone de croissance est en excès (acromégalie). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone : antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète de type 2. Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si l'une de ces situations s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Tresiba avec de l'alcool

Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle attentif de votre diabète est nécessaire pendant la grossesse. Pour la santé de votre bébé, il est particulièrement important d'éviter un taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :

- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

Information importante concernant certains composants de Tresiba

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Tresiba est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Tresiba ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexTouch.

Tresiba en stylo prérempli est disponible en deux concentrations. « Tresiba 100 unités/ml » ou « Tresiba 200 unités/ml » est clairement mentionné sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage. De plus, l'étiquette ainsi que l'emballage de Tresiba 100 unités/ml sont verts clairs ; et l'étiquette ainsi que l'emballage de Tresiba 200 unités/ml sont rayés de vert foncé avec un cadre rouge mettant en évidence la concentration.

Pour les deux concentrations, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de Tresiba.

Le stylo prérempli de 100 unités/ml peut délivrer une dose de 1 à 80 unités en une injection par paliers de 1 unité. Le compteur de dose du stylo prérempli montre le nombre d'unités d'insuline à injecter. Ne recalculiez en aucun cas votre dose.

Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :

- de la dose de Tresiba dont vous aurez besoin chaque jour
- à quel moment vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang et si votre dose devra être augmentée ou diminuée.

Flexibilité de l'horaire d'administration

- Suivez toujours les recommandations de votre médecin en ce qui concerne la dose.
- Utilisez Tresiba une fois chaque jour, de préférence chaque jour à la même heure.
- Parfois, lorsqu'il n'est pas possible de prendre Tresiba à la même heure de la journée, Tresiba peut être administré à une heure différente de la journée. Assurez-vous de toujours respecter un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections. Il n'y a pas d'expérience dans la flexibilité de l'horaire d'administration de la dose chez les enfants et les adolescents.
- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

En fonction de votre taux de sucre dans le sang, votre médecin peut changer votre dose.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin s'il faut ajuster votre traitement.

Utilisation chez les patients âgés (≥ 65 ans)

Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés mais si vous êtes âgé, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Injection de votre médicament

Avant d'utiliser Tresiba pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli.

- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien de Tresiba 100 unités/ml.

N'utilisez jamais Tresiba

- dans une pompe à perfusion d'insuline.
- si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (voir rubrique 5).
- si l'insuline n'apparaît pas limpide et incolore.

Comment injecter

- Tresiba doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le dessus de la cuisse, le haut du bras ou le ventre (abdomen).
- Changez tous les jours de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécurisée après chaque utilisation.
- N'utilisez pas une seringue pour prélever la solution du stylo afin d'éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.

Les instructions détaillées d'utilisation figurent au verso de cette notice.

Si vous avez utilisé plus de Tresiba que vous n'auriez dû

Si vous utilisez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre dans le sang trop bas ».

Si vous oubliez d'utiliser Tresiba

Si vous oubliez de faire une injection, injectez la dose oubliée lorsque vous vous en rendez compte en respectant un minimum de 8 heures entre deux injections. Si, au moment d'injecter votre dose habituelle suivante, vous vous rendez compte que vous avez oublié votre dose précédente, n'injectez pas de dose double, mais reprenez votre schéma posologique habituel en une dose par jour.

Si vous arrêtez d'utiliser Tresiba

N'arrêtez pas d'utiliser votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser votre insuline, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop élevé dans le sang ».

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) peut survenir très fréquemment lors d'un traitement par insuline (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Ceci peut être très grave. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital. Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez des mesures pour augmenter immédiatement votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas » ci-dessous.

Si vous faites une réaction allergique grave (rarement observée) à l'insuline ou à l'un des composants de Tresiba, arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :

- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous commencez à être malade (vomissements)
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou vous avez des vertiges.

Modifications cutanées au site d'injection :

Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie) (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

Les autres effets indésirables sont :

Fréquent (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

Réactions locales : des réactions locales à l'endroit où vous vous faites l'injection peuvent se produire. Les signes peuvent être les suivants : douleur, rougeur, urticaire, gonflement et démangeaisons. Généralement, les réactions disparaissent après quelques jours. Si elles ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. Si les réactions deviennent graves, arrêtez d'utiliser

Tresiba et consultez immédiatement un médecin. Pour plus d'informations, voir « réaction allergique grave » ci-dessus.

Peu fréquent (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)

Gonflement autour de vos articulations : au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

Rare (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000*)

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, telles que de l'urticaire, un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

Effets généraux du traitement du diabète

- Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie)

Un taux de sucre dans le sang trop bas peut arriver si :

vous buvez de l'alcool ; vous utilisez trop d'insuline ; vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ; vous mangez trop peu ou vous sautez un repas.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas – Ils peuvent apparaître soudainement :

Maux de tête ; difficulté d'élocution ; rythme cardiaque rapide ; sueurs froides, pâleur et froideur de la peau ; nausées, sensation de faim excessive ; tremblement ou sentiment de nervosité ou d'anxiété ; sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles ; confusion, difficultés de concentration ; modifications transitoires de votre vue.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas

- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois puisqu'avec toutes les insulines basales, la récupération d'un taux de sucre dans le sang trop bas peut être retardée.
- Attendez que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.

Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez

Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :

- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- elles **ne** doivent **rien** vous donner à manger **ni** à boire car cela pourrait vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une injection de glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.

- Si on vous injecte du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à une injection de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- S'il n'est pas traité, un taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut même conduire au décès.

Adressez-vous à votre médecin si :

- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance

- vous avez utilisé une injection de glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

- Taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)

Un taux de sucre trop élevé dans le sang peut arriver si :

vous mangez plus que d'habitude ou faites moins d'efforts physiques que d'habitude ; vous buvez de l'alcool ; vous avez une infection ou de la fièvre ; vous n'avez pas injecté suffisamment d'insuline ; vous prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins ; vous avez oublié de prendre votre insuline ou vous avez arrêté de prendre de l'insuline sans en parler à votre médecin.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – Ils apparaissent habituellement de façon progressive :

Sécheresse et rougeur de la peau ; somnolence ou fatigue ; sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine ; envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif ; perte d'appétit, malaise ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).

Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En l'absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé

- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines ou votre sang.
- Appelez immédiatement un médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tresiba ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation

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

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Vous pouvez garder votre stylo prérempli Tresiba (FlexTouch) sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pour une durée maximale de 8 semaines.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tresiba

- La substance active est l'insuline dégludec. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec. Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Qu'est-ce que Tresiba et contenu de l'emballage extérieur

Tresiba se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore en stylo prérempli (300 unités pour 3 ml).

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5) (sans aiguilles) stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danemark

Fabricant

Le fabricant peut être identifié grâce au numéro de lot imprimé sur le côté de l'emballage et sur l'étiquette :

- Si les deuxième et troisième caractères sont P5, ZF ou FG, le fabricant est Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark.
- Si les deuxième et troisième caractères sont T6, le fabricant est Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, 28000 Chartres, France.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Instructions d'utilisation de Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch)

Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo prérempli FlexTouch. Si vous ne suivez pas attentivement ces instructions, vous risquez de ne pas recevoir assez ou trop d'insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

N'utilisez pas le stylo si vous n'avez pas eu une formation adéquate donnée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Commencez par vérifier votre stylo pour **vous assurer qu'il contient Tresiba 100 unités/ml**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour apprendre à connaître les différentes parties de votre stylo et de l'aiguille.

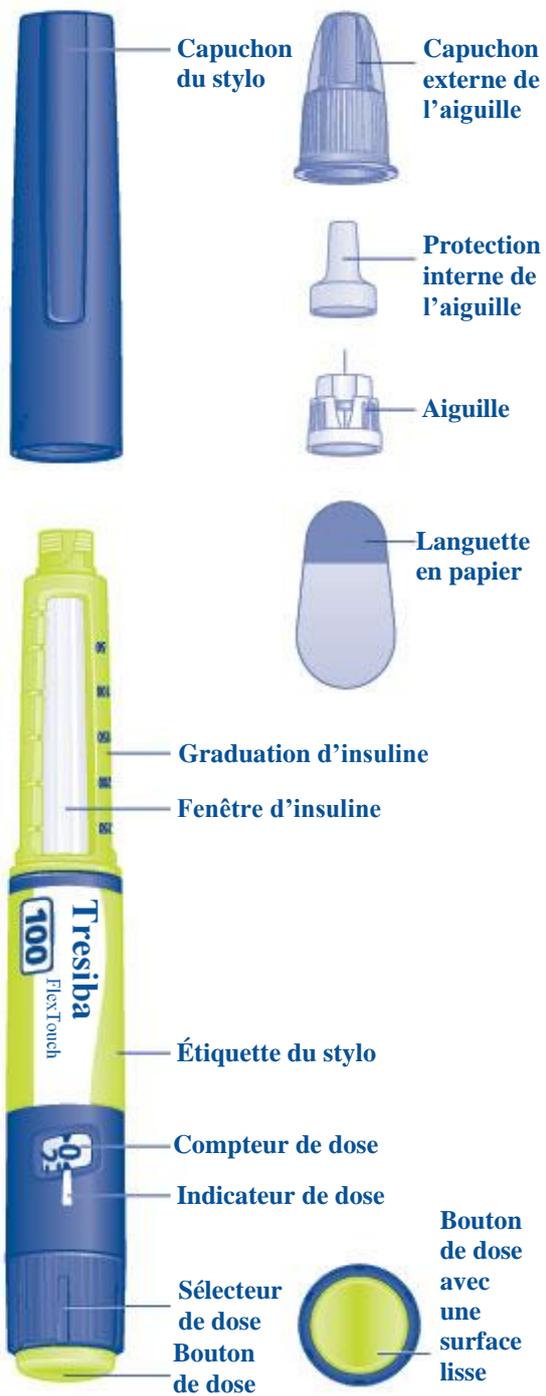
Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose du stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexTouch.

Votre stylo est un stylo sélecteur de dose prérempli d'insuline contenant 300 unités d'insuline. Il vous permet de sélectionner un **maximum de 80 unités par dose, par paliers de 1 unité**. Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Information importante

Accordez une attention particulière à ces instructions car elles sont importantes pour une utilisation correcte du stylo.

**Stylo prérempli Tresiba et
aiguille (exemple)
(FlexTouch)**



1 Préparation de votre stylo

- **Contrôlez le nom et la concentration sur l'étiquette** de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Tresiba 100 unités/ml. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.
- **Retirez le capuchon du stylo.**



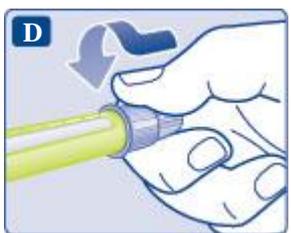
- **Vérifiez que l'insuline présente dans votre stylo est limpide et incolore.** Regardez à travers la fenêtre d'insuline. Si l'insuline paraît trouble, n'utilisez pas le stylo.



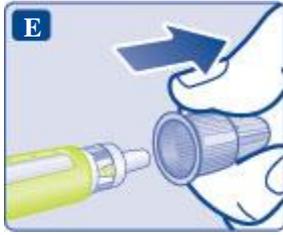
- **Prenez une aiguille neuve** et retirez la languette en papier.



- **Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.**

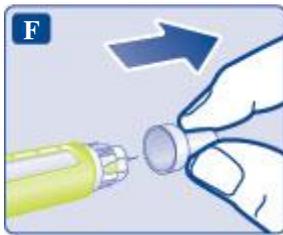


- **Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l'injection pour retirer correctement l'aiguille du stylo.



- **Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.** Si vous essayez de la remettre, vous risquez de vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Une goutte d'insuline peut apparaître au bout de l'aiguille. Ceci est normal, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement de l'insuline.



- ⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.**
Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect.
- ⚠ **N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.**

2 Vérification de l'écoulement de l'insuline

- **Vérifiez toujours l'écoulement de l'insuline avant d'injecter.**
Ceci vous permet de vous assurer que vous recevez la totalité de votre dose d'insuline.
- Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 2 unités. Vérifiez que le compteur de dose affiche le chiffre 2.



- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
Tapotez doucement le haut du stylo plusieurs fois afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut.



- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé** jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0.
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille.



Une petite bulle d'air peut rester au bout de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes **2A** à **2C** jusqu'à 6 fois. S'il n'y a toujours pas de goutte, changez l'aiguille et répétez à nouveau les étapes **2A** à **2C**.

Si vous ne voyez toujours pas de goutte d'insuline, jetez le stylo et utilisez un nouveau stylo.

- ⚠ **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît** au bout de l'aiguille avant de réaliser votre injection. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de l'insuline.

Si aucune goutte n'apparaît, vous **n'injecterez pas** d'insuline, même si le compteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.

- ⚠ **Il est important de toujours contrôler l'écoulement avant de réaliser l'injection.** Si vous ne contrôlez pas l'écoulement, vous risquez de recevoir trop peu d'insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

3 Sélection de votre dose

- **Avant de commencer, assurez-vous que le compteur de dose indique le chiffre 0.**
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin**, selon les consignes de votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous n'avez pas sélectionné la bonne dose, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte.

Le stylo vous permet de sélectionner jusqu'à 80 unités maximum.



Le sélecteur de dose modifie le nombre d'unités. Seuls le compteur de dose et l'indicateur de dose montreront le nombre d'unités que vous sélectionnez par dose.

Vous pouvez sélectionner jusqu'à 80 unités par dose. Si votre stylo contient moins de 80 unités, le compteur de dose se bloque au nombre d'unités restantes.

Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque vous dépassez le nombre d'unités restantes. Ne comptez pas les clics du stylo.

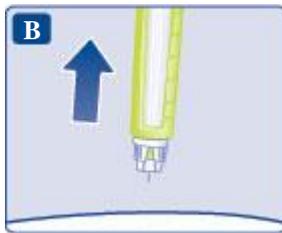
- ▲ Avant d'injecter l'insuline, utilisez toujours le compteur de dose et l'indicateur de dose pour voir le nombre d'unités sélectionné.**
 Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.
 N'utilisez pas la graduation d'insuline car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

4 Injection de votre dose

- **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré.
- **Assurez-vous que vous pouvez voir le compteur de dose.**
Ne touchez pas le compteur de dose avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection.
- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0.**
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
Vous pourrez alors entendre ou sentir un clic.
- **Maintenez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes** pour vous assurer de recevoir la totalité de votre dose.



- **Retirez l'aiguille et le stylo de votre peau en tirant verticalement.**
Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement avec un tampon de coton.
Ne frottez pas la zone.

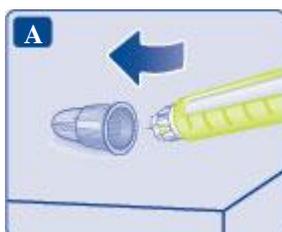


Vous pourrez éventuellement voir une goutte d'insuline au bout de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.

- ▲ **Pour savoir combien d'unités vous injectez, regardez toujours le compteur de dose.**
Le compteur de dose indiquera le nombre exact d'unités. Ne comptez pas les clics du stylo. Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0 après l'injection. Si le compteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

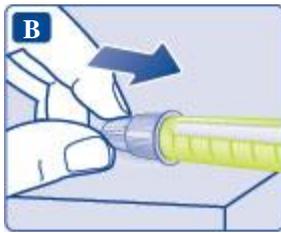
5 Après votre injection

- **Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille,** sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille.

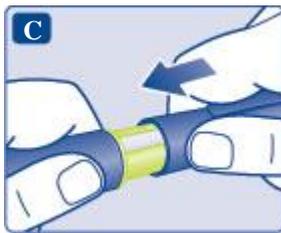


- Lorsque l'aiguille est recouverte, **emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille.**

- **Dévissez l'aiguille** et jetez-la avec précaution.



- **Remettez le capuchon sur** votre stylo après chaque utilisation pour protéger l'insuline de la lumière.



Jetez toujours l'aiguille après chaque injection dans un conteneur destiné aux objets tranchants. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect. Si l'aiguille est bouchée, vous **n'**injecterez **pas** d'insuline du tout.

Lorsque le stylo est vide, jetez-le **sans** aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. Ne jetez pas l'aiguille usagée avec les ordures ménagères.

- ⚠ **N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille.** Vous risqueriez de vous piquer.
- ⚠ **Retirez toujours l'aiguille après chaque injection** et conservez votre stylo sans l'aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect.

6 Quelle quantité d'insuline reste-t-il ?

- La **graduation d'insuline** vous donne une indication **approximative** de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.



- **Pour voir précisément combien il reste d'insuline**, utilisez le compteur de dose : Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **le compteur de dose se bloque**. S'il indique 80, il reste **au moins 80** unités dans votre stylo. S'il indique **moins que 80**, le chiffre indiqué est le nombre d'unités qui reste dans votre stylo.



- Tournez le sélecteur de dose dans l'autre sens jusqu'à ce que le compteur de dose indique le chiffre 0.
- Si vous avez besoin de plus d'insuline que le nombre d'unités qui reste dans votre stylo, vous pouvez diviser votre dose en utilisant deux stylos.

⚠ Soyez très vigilant pour calculer correctement si vous divisez votre dose.

En cas de doute, prenez toute la dose à partir d'un nouveau stylo. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous risquez d'injecter trop peu ou trop d'insuline, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

⚠ Informations supplémentaires importantes

- **Ayez toujours votre stylo avec vous.**
- **Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des nouvelles aiguilles** au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou l'aiguille.
- Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles **hors de la vue et de la portée d'autres personnes**, en particulier des enfants.
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.
- **Ne partagez jamais** votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.
- Le personnel soignant doit être **très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées** afin de réduire le risque de blessure avec l'aiguille et le risque d'infection croisée.

Entretien de votre stylo

Prenez soin de votre stylo. Un manque de soin ou une mauvaise utilisation peut entraîner un dosage incorrect, ce qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.**
- **Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas.** Vous pouvez, si nécessaire, le nettoyer à l'aide d'un chiffon imbibé de détergent doux.
- **Ne laissez pas tomber votre stylo** et ne le heurtez pas contre des surfaces dures. Si vous le laissez tomber ou si vous avez l'impression qu'il y a un problème, mettez une aiguille

neuve et vérifiez l'écoulement de l'insuline avant de réaliser l'injection.

- **N'essayez pas de remplir votre stylo.** Une fois qu'il est vide, il doit être jeté.
- **N'essayez pas de réparer votre stylo** ou de le démonter.

Notice : Information du patient

Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli insuline dégludec

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tresiba et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba ?
3. Comment utiliser Tresiba ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tresiba ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tresiba et dans quel cas est-il utilisé ?

Tresiba est une insuline basale à durée d'action prolongée appelée insuline dégludec. Il est utilisé pour traiter le diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. Tresiba aide votre corps à réduire votre taux de sucre dans le sang. Il est utilisé pour une administration une fois par jour. Dans les cas où il n'est pas possible de suivre votre schéma posologique habituel, vous pouvez changer l'heure de l'injection car Tresiba a un effet de longue durée sur la diminution du taux de sucre dans le sang (voir rubrique 3 « Flexibilité de l'horaire d'administration »). Tresiba peut être utilisé avec une insuline d'action rapide administrée lors des repas. Dans le diabète de type 2, Tresiba peut être utilisé en association avec des comprimés pour traiter le diabète ou avec des médicaments antidiabétiques injectables, autres que de l'insuline. Dans le diabète de type 1, Tresiba doit toujours être utilisé en association avec une insuline d'action rapide administrée lors des repas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba ?

N'utilisez jamais Tresiba

- si vous êtes allergique à l'insuline dégludec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Tresiba. Veuillez particulièrement faire attention en cas de :

- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, suivez les conseils sur un faible taux de sucre dans le sang à la rubrique 4.
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, suivez les conseils sur un taux élevé de sucre dans le sang à la rubrique 4.
- En remplacement d'autres insulines – si vous changez de type, de marque ou de fabricant d'insuline, votre dose d'insuline peut être modifiée. Adressez-vous à votre médecin.
- Utilisation de la pioglitazone avec de l'insuline, voir « Pioglitazone » ci-dessous.

- Troubles au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.
- Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les confusions accidentelles entre les différents dosages de Tresiba ainsi qu'avec les autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, reportez-vous à la rubrique 3.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Tresiba ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Enfants et adolescents

Tresiba peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Tresiba chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Autres médicaments et Tresiba

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'insuline doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou en injection)
- des sulfamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas »)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la « cortisone », contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

Octréotide et lanréotide : utilisés pour traiter une affection rare au cours de laquelle l'hormone de croissance est en excès (acromégalie). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone : antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète de type 2. Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si l'une de ces situations s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Tresiba avec de l'alcool

Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle attentif de votre diabète est nécessaire pendant la grossesse. Pour la santé de votre bébé, il est particulièrement important d'éviter un taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :

- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

Information importante concernant certains composants de Tresiba

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Tresiba est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Tresiba ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexTouch.

Tresiba en stylo prérempli est disponible en deux concentrations. « Tresiba 100 unités/ml » ou « Tresiba 200 unités/ml » est clairement mentionné sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage. De plus, l'étiquette ainsi que l'emballage de Tresiba 100 unités/ml sont verts clairs ; et l'étiquette ainsi que l'emballage de Tresiba 200 unités/ml sont rayés de vert foncé avec un cadre rouge mettant en évidence la concentration.

Pour les deux concentrations, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de Tresiba.

Le stylo prérempli de 200 unités/ml peut délivrer une dose de 2 à 160 unités en une injection par paliers de 2 unités. Le compteur de dose du stylo prérempli montre le nombre d'unités d'insuline à injecter. Ne recalculiez en aucun cas votre dose.

Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :

- de la dose de Tresiba dont vous aurez besoin chaque jour
- à quel moment vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang et si votre dose devra être augmentée ou diminuée.

Flexibilité de l'horaire d'administration

- Suivez toujours les recommandations de votre médecin en ce qui concerne la dose.
- Utilisez Tresiba une fois chaque jour, de préférence chaque jour à la même heure.
- Parfois, lorsqu'il n'est pas possible de prendre Tresiba à la même heure de la journée, Tresiba peut être administré à une heure différente de la journée. Assurez-vous de toujours respecter un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections. Il n'y a pas d'expérience dans la flexibilité de l'horaire d'administration de la dose chez les enfants et les adolescents.
- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

En fonction de votre taux de sucre dans le sang, votre médecin peut changer votre dose.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin s'il faut ajuster votre traitement.

Utilisation chez les patients âgés (≥ 65 ans)

Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés mais si vous êtes âgé, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Injection de votre médicament

Avant d'utiliser Tresiba pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli.

- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien de Tresiba 200 unités/ml.
- Le compteur de dose de votre stylo indique le nombre exact d'unités d'insuline. Ne recalculiez en aucun cas votre dose.

N'utilisez jamais Tresiba

- dans une pompe à perfusion d'insuline.
- si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (voir rubrique 5 « Comment conserver Tresiba ? »).
- si l'insuline n'apparaît pas limpide et incolore.

Comment injecter

- Tresiba doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le dessus de la cuisse, le haut du bras ou le ventre (abdomen).
- Changez tous les jours de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).

- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécurisée après chaque utilisation.
- N'utilisez pas une seringue pour prélever la solution du stylo afin d'éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.

Les instructions détaillées d'utilisation figurent au verso de cette notice.

Si vous avez utilisé plus de Tresiba que vous n'auriez dû

Si vous utilisez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre dans le sang trop bas ».

Si vous oubliez d'utiliser Tresiba

Si vous oubliez de faire une injection, injectez la dose oubliée lorsque vous vous en rendez compte en respectant un minimum de 8 heures entre deux injections. Si, au moment d'injecter votre dose habituelle suivante, vous vous rendez compte que vous avez oublié votre dose précédente, n'injectez pas de dose double, mais reprenez votre schéma posologique habituel en une dose par jour.

Si vous arrêtez d'utiliser Tresiba

N'arrêtez pas d'utiliser votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser votre insuline, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop élevé dans le sang ».

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) peut survenir très fréquemment lors d'un traitement par insuline (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Ceci peut être très grave. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital. Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez des mesures pour augmenter immédiatement votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas » ci-dessous.

Si vous faites une réaction allergique grave (rarement observée) à l'insuline ou à l'un des composants de Tresiba, arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :

- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous commencez à être malade (vomissements)
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou vous avez des vertiges.

Modifications cutanées au site d'injection :

Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie) (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

Les autres effets indésirables sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Réactions locales : des réactions locales à l'endroit où vous vous faites l'injection peuvent se produire. Les signes peuvent être les suivants : douleur, rougeur, urticaire, gonflement et démangeaisons. Généralement, les réactions disparaissent après quelques jours. Si elles ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. Si les réactions deviennent graves, arrêtez d'utiliser Tresiba et consultez immédiatement un médecin. Pour plus d'informations, voir « réaction allergique grave » ci-dessus.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Gonflement autour de vos articulations : au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, telles que de l'urticaire, un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

Effets généraux du traitement du diabète

- Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie)

Un taux de sucre dans le sang trop bas peut arriver si :

vous buvez de l'alcool ; vous utilisez trop d'insuline ; vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ; vous mangez trop peu ou vous sautez un repas.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas – Ils peuvent apparaître soudainement :

Maux de tête ; difficulté d'élocution ; rythme cardiaque rapide ; sueurs froides, pâleur et froideur de la peau ; nausées, sensation de faim excessive ; tremblement ou sentiment de nervosité ou d'anxiété ; sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles ; confusion, difficultés de concentration ; modifications transitoires de votre vue.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas

- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois puisqu'avec toutes les insulines basales, la récupération d'un taux de sucre dans le sang trop bas peut être retardée.
- Attendez que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.

Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez

Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :

- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- elles **ne** doivent **rien** vous donner à manger **ni** à boire car cela pourrait vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une injection de glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.

- Si on vous injecte du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à une injection de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

- S'il n'est pas traité, un taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut même conduire au décès.

Adressez-vous à votre médecin si :

- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé une injection de glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

- Taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)

Un taux de sucre trop élevé dans le sang peut arriver si :

vous mangez plus que d'habitude ou faites moins d'efforts physiques que d'habitude ; vous buvez de l'alcool ; vous avez une infection ou de la fièvre ; vous n'avez pas injecté suffisamment d'insuline ; vous prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins ; vous avez oublié de prendre votre insuline ou vous avez arrêté de prendre de l'insuline sans en parler à votre médecin.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – Ils apparaissent habituellement de façon progressive :

Sécheresse et rougeur de la peau ; somnolence ou fatigue ; sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine ; envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif ; perte d'appétit, malaise ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).

Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En l'absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé

- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines ou votre sang.
- Appelez immédiatement un médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tresiba ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation

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

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Vous pouvez garder votre stylo prérempli Tresiba (FlexTouch) sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pour une durée maximale de 8 semaines.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tresiba

- La substance active est l'insuline dégludec. Chaque ml de solution contient 200 unités d'insuline dégludec. Chaque stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégludec dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Qu'est-ce que Tresiba et contenu de l'emballage extérieur

Tresiba se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore en stylo prérempli (600 unités pour 3 ml).

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 2 (sans aiguilles), 3 (sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et emballage multiple de 6 (2 boîtes de 3) (sans aiguilles) stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Instructions d'utilisation de Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch)

Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo prérempli FlexTouch. Si vous ne suivez pas attentivement ces instructions, vous risquez de ne pas recevoir assez ou trop d'insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

N'utilisez pas le stylo si vous n'avez pas eu une formation adéquate donnée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Commencez par vérifier votre stylo pour **vous assurer qu'il contient Tresiba 200 unités/ml**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour apprendre à connaître les différentes parties de votre stylo et de l'aiguille.

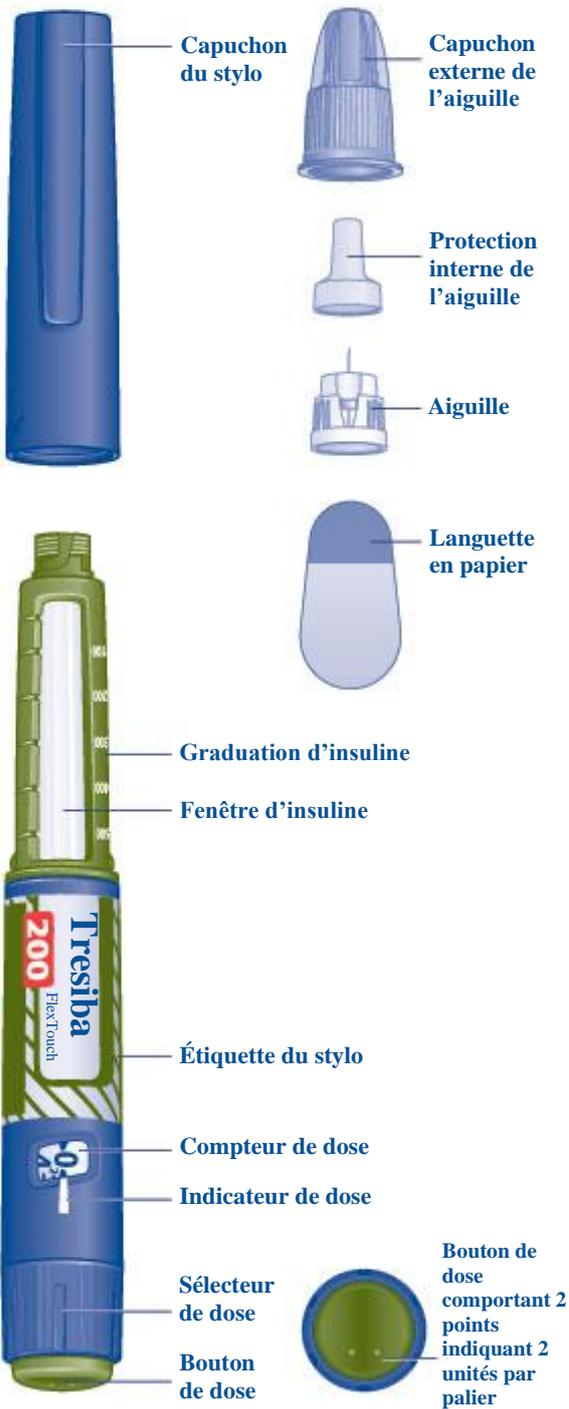
Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose du stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexTouch.

Votre stylo est un stylo sélecteur de dose prérempli d'insuline contenant 600 unités d'insuline. Il vous permet de sélectionner un **maximum de 160 unités par dose, par paliers de 2 unités**. Le compteur de dose de votre stylo indique le nombre exact d'unités d'insuline. **Ne recalculez en aucun cas votre dose.** Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Information importante

Accordez une attention particulière à ces instructions car elles sont importantes pour une utilisation correcte du stylo.

**Stylo prérempli Tresiba et
aiguille (exemple)
(FlexTouch)**

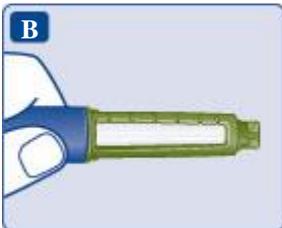


1 Préparation de votre stylo

- **Contrôlez le nom et la concentration sur l'étiquette** de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Tresiba 200 unités/ml. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.
- **Retirez le capuchon du stylo.**



- **Vérifiez que l'insuline présente dans votre stylo est limpide et incolore.** Regardez à travers la fenêtre d'insuline. Si l'insuline paraît trouble, n'utilisez pas le stylo.



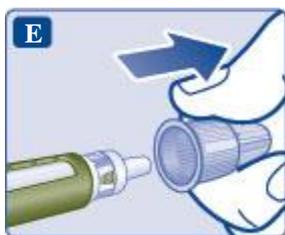
- **Prenez une aiguille neuve** et retirez la languette en papier.



- **Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.**

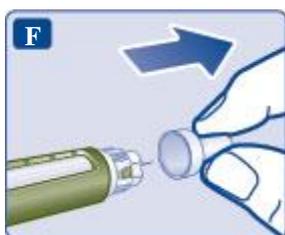


- **Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l'injection pour retirer correctement l'aiguille du stylo.



- **Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.** Si vous essayez de la remettre, vous risquez de vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Une goutte d'insuline peut apparaître au bout de l'aiguille. Ceci est normal, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement de l'insuline.



- ⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.**
Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect.

- ⚠ **N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.**

2 Vérification de l'écoulement de l'insuline

- **Vérifiez toujours l'écoulement de l'insuline avant d'injecter.**
Ceci vous permet de vous assurer que vous recevez la totalité de votre dose d'insuline.
- Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 2 unités. Vérifiez que le compteur de dose affiche le chiffre 2.



- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
Tapotez doucement le haut du stylo plusieurs fois afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut.



- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé** jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0.
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille.



Une petite bulle d'air peut rester au bout de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes **2A** à **2C** jusqu'à 6 fois. S'il n'y a toujours pas de goutte, changez l'aiguille et répétez à nouveau les étapes **2A** à **2C**.

Si vous ne voyez toujours pas de goutte d'insuline, jetez le stylo et utilisez un nouveau stylo.

- ⚠ **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît** au bout de l'aiguille avant de réaliser votre injection. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de l'insuline.

Si aucune goutte n'apparaît, vous **n'injecterez pas** d'insuline, même si le compteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.

- ⚠ **Il est important de toujours contrôler l'écoulement avant de réaliser l'injection.** Si vous ne contrôlez pas l'écoulement, vous risquez de recevoir trop peu d'insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

3 Sélection de votre dose

- **Avant de commencer, assurez-vous que le compteur de dose indique le chiffre 0.**
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin**, selon les consignes de votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Le compteur de dose indique la dose sélectionnée en unités. **Ne recalculiez en aucun cas votre dose.**

Si vous n'avez pas sélectionné la bonne dose, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte.

Le stylo vous permet de sélectionner jusqu'à 160 unités maximum.



Le sélecteur de dose modifie le nombre d'unités. Seuls le compteur de dose et l'indicateur de dose montreront le nombre d'unités que vous sélectionnez par dose.

Vous pouvez sélectionner jusqu'à 160 unités par dose. Si votre stylo contient moins de 160 unités, le compteur de dose se bloque au nombre d'unités restantes.

Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque vous dépassez le nombre d'unités restantes. Ne comptez pas les clics du stylo.

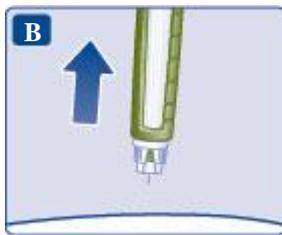
- ⚠ Avant d'injecter l'insuline, utilisez toujours le compteur de dose et l'indicateur de dose pour voir le nombre d'unités sélectionné.**
 Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.
 N'utilisez pas la graduation d'insuline car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

4 Injection de votre dose

- **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré.
- **Assurez-vous que vous pouvez voir le compteur de dose.**
Ne touchez pas le compteur de dose avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection.
- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0.**
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
Vous pourrez alors entendre ou sentir un clic.
- **Maintenez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes** pour vous assurer de recevoir la totalité de votre dose.



- **Retirez l'aiguille et le stylo de votre peau en tirant verticalement.**
Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement avec un tampon de coton.
Ne frottez pas la zone.

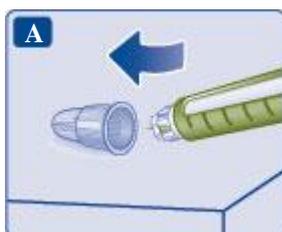


Vous pourrez éventuellement voir une goutte d'insuline au bout de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.

- ▲ **Pour savoir combien d'unités vous injectez, regardez toujours le compteur de dose.**
Le compteur de dose indiquera le nombre exact d'unités. Ne comptez pas les clics du stylo.
Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0 après l'injection. Si le compteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

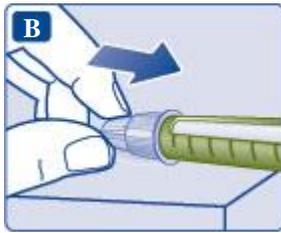
5 Après votre injection

- **Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille,** sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille.

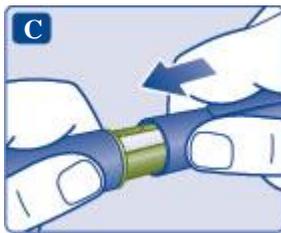


- Lorsque l'aiguille est recouverte, **emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille.**

- **Dévissez l'aiguille** et jetez-la avec précaution.



- **Remettez le capuchon sur** votre stylo après chaque utilisation pour protéger l'insuline de la lumière.



Jetez toujours l'aiguille après chaque injection dans un conteneur destiné aux objets tranchants. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect. Si l'aiguille est bouchée, vous **n'**injecterez **pas** d'insuline du tout.

Lorsque le stylo est vide, jetez-le **sans** aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. Ne jetez pas l'aiguille usagée avec les ordures ménagères.

⚠ N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.

⚠ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez votre stylo sans l'aiguille attachée.

Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect.

6 Quelle quantité d'insuline reste-t-il ?

- La **graduation d'insuline** vous donne une indication **approximative** de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.



- **Pour voir précisément combien il reste d'insuline**, utilisez le compteur de dose : Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **le compteur de dose se bloque**. S'il indique 160, il reste **au moins 160** unités dans votre stylo. S'il indique **moins que 160**, le chiffre indiqué est le nombre d'unités qui reste dans votre stylo.



- Tournez le sélecteur de dose dans l'autre sens jusqu'à ce que le compteur de dose indique le chiffre 0.
 - Si vous avez besoin de plus d'insuline que le nombre d'unités qui reste dans votre stylo, vous pouvez diviser votre dose en utilisant deux stylos.
- ⚠ Soyez très vigilant pour calculer correctement si vous divisez votre dose.**
En cas de doute, prenez toute la dose à partir d'un nouveau stylo. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous risquez d'injecter trop peu ou trop d'insuline, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

⚠ Informations supplémentaires importantes

- **Ayez toujours votre stylo avec vous.**
- **Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des nouvelles aiguilles** au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou l'aiguille.
- Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles **hors de la vue et de la portée d'autres personnes**, en particulier des enfants.
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.
- **Ne partagez jamais** votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.
- Le personnel soignant doit **être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées** afin de réduire le risque de blessure avec l'aiguille et le risque d'infection croisée.

Entretien de votre stylo

Prenez soin de votre stylo. Un manque de soin ou une mauvaise utilisation peut entraîner un dosage incorrect, ce qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.**
- **Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas.** Vous pouvez, si nécessaire, le nettoyer à l'aide d'un chiffon imbibé de détergent doux.
- **Ne laissez pas tomber votre stylo** et ne le heurtez pas contre des surfaces dures.

Si vous le laissez tomber ou si vous avez l'impression qu'il y a un problème, mettez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement de l'insuline avant de réaliser l'injection.

- **N'essayez pas de remplir votre stylo.** Une fois qu'il est vide, il doit être jeté.
- **N'essayez pas de réparer votre stylo** ou de le démonter.

Notice : Information du patient

Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche insuline dégludec

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tresiba et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba ?
3. Comment utiliser Tresiba ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tresiba ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tresiba et dans quel cas est-il utilisé ?

Tresiba est une insuline basale à durée d'action prolongée appelée insuline dégludec. Il est utilisé pour traiter le diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. Tresiba aide votre corps à réduire votre taux de sucre dans le sang. Il est utilisé pour une administration une fois par jour. Dans les cas où il n'est pas possible de suivre votre schéma posologique habituel, vous pouvez changer l'heure de l'injection car Tresiba a un effet de longue durée sur la diminution du taux de sucre dans le sang (voir rubrique 3 « Flexibilité de l'horaire d'administration »). Tresiba peut être utilisé avec une insuline d'action rapide administrée lors des repas. Dans le diabète de type 2, Tresiba peut être utilisé en association avec des comprimés pour traiter le diabète ou avec des médicaments antidiabétiques injectables, autres que de l'insuline. Dans le diabète de type 1, Tresiba doit toujours être utilisé en association avec une insuline d'action rapide administrée lors des repas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba ?

N'utilisez jamais Tresiba

- si vous êtes allergique à l'insuline dégludec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Tresiba. Veuillez particulièrement faire attention en cas de :

- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, suivez les conseils sur un faible taux de sucre dans le sang à la rubrique 4.
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, suivez les conseils sur un taux élevé de sucre dans le sang à la rubrique 4.
- En remplacement d'autres insulines – si vous changez de type, de marque ou de fabricant d'insuline, votre dose d'insuline peut être modifiée. Adressez-vous à votre médecin.
- Utilisation de la pioglitazone avec de l'insuline, voir « Pioglitazone » ci-dessous.

- Troubles au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.
- Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les confusions accidentelles entre Tresiba et les autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, reportez-vous à la rubrique 3.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Tresiba ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Enfants et adolescents

Tresiba peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Tresiba chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Autres médicaments et Tresiba

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'insuline doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou en injection)
- des sulfamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas »)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la « cortisone », contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

Octréotide et lanréotide : utilisés pour traiter une affection rare au cours de laquelle l'hormone de croissance est en excès (acromégalie). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone : antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète de type 2. Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si l'une de ces situations s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Tresiba avec de l'alcool

Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle attentif de votre diabète est nécessaire pendant la grossesse. Pour la santé de votre bébé, il est particulièrement important d'éviter un taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :

- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

Information importante concernant certains composants de Tresiba

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Tresiba est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Tresiba ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas cette insuline sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo.

Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :

- de la dose de Tresiba dont vous aurez besoin chaque jour
- à quel moment vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang et si votre dose devra être augmentée ou diminuée.

Flexibilité de l'horaire d'administration

- Suivez toujours les recommandations de votre médecin en ce qui concerne la dose.
- Utilisez Tresiba une fois chaque jour, de préférence chaque jour à la même heure.
- Parfois, lorsqu'il n'est pas possible de prendre Tresiba à la même heure de la journée, Tresiba peut être administré à une heure différente de la journée. Assurez-vous de toujours respecter un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections. Il n'y a pas d'expérience dans la flexibilité de l'horaire d'administration de la dose chez les enfants et les adolescents.

- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

En fonction de votre taux de sucre dans le sang, votre médecin peut changer votre dose.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin s'il faut ajuster votre traitement.

Utilisation chez les patients âgés (≥ 65 ans)

Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés mais si vous êtes âgé, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Injection de votre médicament

Avant d'utiliser Tresiba pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment l'utiliser.

- Veuillez également lire le mode d'emploi qui accompagne votre système d'administration d'insuline.
- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit bien de Tresiba 100 unités/ml.

N'utilisez jamais Tresiba

- dans une pompe à perfusion d'insuline.
- si la cartouche ou le système d'administration que vous utilisez est endommagé. Dans ce cas, ramenez-le à votre pharmacien. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre système d'administration.
- si la cartouche est endommagée ou n'a pas été conservée correctement (voir rubrique 5 « Comment conserver Tresiba ? »).
- si l'insuline n'apparaît pas limpide et incolore.

Comment injecter

- Tresiba doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le dessus de la cuisse, le haut du bras ou le ventre (abdomen).
- Changez tous les jours de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécurisée après chaque utilisation.

Si vous avez utilisé plus de Tresiba que vous n'auriez dû

Si vous utilisez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre dans le sang trop bas ».

Si vous oubliez d'utiliser Tresiba

Si vous oubliez de faire une injection, injectez la dose oubliée lorsque vous vous en rendez compte en respectant un minimum de 8 heures entre deux injections. Si, au moment d'injecter votre dose habituelle suivante, vous vous rendez compte que vous avez oublié votre dose précédente, n'injectez pas de dose double, mais reprenez votre schéma posologique habituel en une dose par jour.

Si vous arrêtez d'utiliser Tresiba

N'arrêtez pas d'utiliser votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser votre insuline, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop élevé dans le sang ».

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) peut survenir très fréquemment lors d'un traitement par insuline (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Ceci peut être très grave. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital. Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez des mesures pour augmenter immédiatement votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas » ci-dessous.

Si vous faites une réaction allergique grave (rarement observée) à l'insuline ou à l'un des composants de Tresiba, arrêtez d'utiliser Tresiba et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :

- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous commencez à être malade (vomissements)
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou vous avez des vertiges.

Modifications cutanées au site d'injection :

Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie) (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

Les autres effets indésirables sont :

Fréquent (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

Réactions locales : des réactions locales à l'endroit où vous vous faites l'injection peuvent se produire. Les signes peuvent être les suivants : douleur, rougeur, urticaire, gonflement et démangeaisons. Généralement, les réactions disparaissent après quelques jours. Si elles ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. Si les réactions deviennent graves, arrêtez d'utiliser Tresiba et consultez immédiatement un médecin. Pour plus d'informations, voir « réaction allergique grave » ci-dessus.

Peu fréquent (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)

Gonflement autour de vos articulations : au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

Rare (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000*)

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, telles que de l'urticaire, un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

Effets généraux du traitement du diabète

- Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie)

Un taux de sucre dans le sang trop bas peut arriver si :

vous buvez de l'alcool ; vous utilisez trop d'insuline ; vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ; vous mangez trop peu ou vous sautez un repas.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas – Ils peuvent apparaître soudainement :

Maux de tête ; difficulté d'élocution ; rythme cardiaque rapide ; sueurs froides, pâleur et froideur de la peau ; nausées, sensation de faim excessive ; tremblement ou sentiment de nervosité ou d'anxiété ; sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles ; confusion, difficultés de concentration ; modifications transitoires de votre vue.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas

- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois puisqu'avec toutes les insulines basales, la récupération d'un taux de sucre dans le sang trop bas peut être retardée.
- Attendez que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.

Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez

Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :

- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- elles **ne** doivent **rien** vous donner à manger **ni** à boire car cela pourrait vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une injection de glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.

- Si on vous injecte du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à une injection de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- S'il n'est pas traité, un taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut même conduire au décès.

Adressez-vous à votre médecin si :

- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé une injection de glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

- Taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)

Un taux de sucre trop élevé dans le sang peut arriver si :

vous mangez plus que d'habitude ou faites moins d'efforts physiques que d'habitude ; vous buvez de l'alcool ; vous avez une infection ou de la fièvre ; vous n'avez pas injecté suffisamment d'insuline ; vous prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins ; vous avez oublié de prendre votre insuline ou vous avez arrêté de prendre de l'insuline sans en parler à votre médecin.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – Ils apparaissent

habituellement de façon progressive :

Sécheresse et rougeur de la peau ; somnolence ou fatigue ; sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine ; envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif ; perte d'appétit, malaise ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).

Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En l'absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé

- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines ou votre sang.
- Appelez immédiatement un médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tresiba ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de Penfill et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Ne pas mettre au réfrigérateur. Vous pouvez garder votre cartouche Tresiba (Penfill) sur vous et la conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée maximale de 8 semaines.

Conservez toujours Tresiba Penfill dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations**Ce que contient Tresiba**

- La substance active est l'insuline dégludec. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec. Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Qu'est-ce que Tresiba et contenu de l'emballage extérieur

Tresiba se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore en cartouche (300 unités pour 3 ml).

Boîtes de 5 et 10 cartouches de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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