

**Awikli®**  
insulina icodeca

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Awikli®**  
insulina icodeca

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável de insulina icodeca 700 U/mL. Embalagem com 1 sistema de aplicação preenchido (caneta multidose) com 1 mL com 9 agulhas descartáveis, totalizando 700 unidades de insulina icodeca.

Cada sistema de aplicação preenchido de Awikli® 700 U/mL pode dispensar doses de 10 a 700 unidades por injeção, em incrementos de 10 unidades.

O corpo da caneta é verde e o rótulo é verde escuro com um retângulo amarelo indicando a concentração, assim como o cartucho (embalagem externa).

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL de Awikli® contém:  
insulina icodeca..... 700 U (equivalente a 26,8 mg).

Excipientes: acetato de zinco, glicerol, fenol, metacresol, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

A insulina icodeca é produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Awikli® é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus* em adultos.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Awikli® pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais, insulina rápida ou ultrarrápida e agonistas do receptor de GLP-1.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Awikli® sempre deve ser administrado em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A segurança e eficácia da insulina icodeca foram avaliadas em cinco ensaios clínicos de fase 3 multinacionais, randomizados, com controle ativo, abertos ou cegos, de grupos paralelos, com duração de 26 ou 52 semanas (ONWARDS 1-4 e 6). Foram expostos 1.628 pacientes à insulina icodeca (1.338 com diabetes *mellitus* tipo 2 e 290 com diabetes *mellitus* tipo 1). Uma abordagem de tratamento até o alvo foi seguida nos ensaios. A meta glicêmica foram os valores de glicose plasmática em jejum antes do café da manhã, de 80 mg/dL- 130 mg/dL. Com base nos últimos 3 valores de AGP antes do café da manhã, a dose de insulina icodeca foi mantida estável ou ajustada para cima ou para baixo de acordo com o cronograma do estudo (semanalmente ou em semanas alternadas).

A segurança e eficácia da insulina icodeca foram avaliadas em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 virgens de insulina (ONWARDS 1 e 3), em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 previamente tratados com insulina basal (ONWARDS 2), em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 previamente tratados com regime basal-bolus (ONWARDS 4) e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (ONWARDS 6). O objetivo principal dos ensaios de fase 3 foi demonstrar o efeito no controle glicêmico da insulina icodeca administrada uma vez por semana em comparação com uma insulina basal diária (insulina degludeca ou insulina glargina U100) na população específica de diabetes investigada. Isto incluiu a comparação da alteração na HbA<sub>1c</sub> desde o início até ao final do tratamento com o comparador para confirmar a não inferioridade. Pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foram excluídos dos ONWARDS 1 - 4 e 6.

#### Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

Em um estudo aberto de 52 semanas com uma fase de extensão de 26 semanas (ONWARDS 1), 984 pacientes com diabetes tipo 2 virgens de insulina foram randomizados para receber insulina icodeca e insulina glargina (100 unidades/mL). No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 11,5 anos, HbA<sub>1c</sub> média de 69 mmol/mol (8,5%), glicose plasmática de jejum média (FPG) de 10,3 mmol/L e um IMC médio de 30,1 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1).

Em um estudo duplo-cego de 26 semanas (ONWARDS 3), 588 pacientes com diabetes tipo 2 virgens de insulina foram randomizados para receber insulina icodeca e insulina degludeca (100 unidades/mL). No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 11,3 anos, HbA<sub>1c</sub> média de 69 mmol/mol (8,5%), glicose plasmática de jejum média de 10,1 mmol/L e um IMC médio de 29,6 kg/m<sup>2</sup>. O ensaio foi estratificado de acordo com a região e tratamento com sulfonilureia ou glinidas (Tabela 1).

Em um estudo aberto de 26 semanas (ONWARDS 2), 526 pacientes com diabetes tipo 2 tratados com insulina basal foram randomizados para receber insulina icodeca e insulina degludeca (100 unidades/mL). No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 16,7 anos, HbA<sub>1c</sub> média de 65 mmol/mol (8,1%), glicose plasmática de jejum média de 8,4 mmol/L e IMC médio de 29,3 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 2).

Em um estudo aberto de 26 semanas (ONWARDS 4), 582 pacientes com diabetes tipo 2 tratados com esquema de insulina basal-bolus foram randomizados para receber insulina icodeca com insulina asparte e insulina glargina (100 unidades/mL), com insulina asparte. No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 17,1 anos, HbA<sub>1c</sub> média de 67 mmol/mol (8,3%), glicose plasmática de jejum média de 9,4 mmol/L e IMC médio de 30,3 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 3).

Os ensaios com pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 permitiram a manutenção do tratamento atual com anti hiperglicemiante não insulínico no mesmo nível de dose, exceto para glinidas ou sulfonilureias. Para minimizar o risco de hipoglicemia, o tratamento com glinidas ou sulfonilureias deveria ser descontinuado (ONWARDS 1, 2 e 4) ou reduzido em aproximadamente 50% na randomização (ONWARDS 3).

**Tabela 1 - Resultados dos estudos clínicos em caráter duplo-cego (26 semanas) e aberto (52 semanas) em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (sem tratamento prévio com insulina) – ONWARDS 3 e ONWARDS 1**

	26 semanas de tratamento – ONWARDS 3		52 semanas de tratamento – ONWARDS 1	
	Insulina icodeca	Insulina degludeca	Insulina icodeca	Insulina glargina 100 unidades/mL
<b>N (conjunto de análise completo)</b>	294	294	492	492

<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>				
Valor basal	69,96	69,23	69,44	68,79
Término do estudo*	52,42	54,71	52,21	54,34
Alteração desde a avaliação basal*	-17,18	-14,88	-16,91	-14,78
Diferença estimada	-2,30 [-3,73; -0,87] <sup>a</sup>		-2,13 [-3,93; -0,32] <sup>a</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Valor basal	8,55	8,48	8,50	8,44
Término do estudo*	6,95	7,16	6,93	7,12
Alteração desde a avaliação basal*	-1,57	-1,36	-1,55	-1,35
Diferença estimada	-0,21 [-0,34; -0,08] <sup>a</sup>		-0,19 [-0,36; -0,03] <sup>a</sup>	
<b>Pacientes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub></b>				
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3*	52,13	39,86	52,56	42,58
Taxa de probabilidade estimada	1,64 [1,16; 2,33] <sup>b, c</sup>		1,49 [1,15; 1,94] <sup>b, c</sup>	
<b>Glicose plasmática em jejum (mg/dL)</b>				
Valor basal	186,66	176,04	185,04	185,58
Término do estudo*	127,08	127,44	125,1	125,28
Alteração desde a avaliação basal*	-54,18	-53,82	-60,3	-59,94
Diferença estimada	-0,36 [-6,13; 5,22] <sup>b</sup>		-0,18 [-4,86; 4,32] <sup>b</sup>	
<b>Tempo no intervalo (70-180 mg/dL) (%)</b>				
Semanas 48 a 52	N/A		71,94	66,90
Diferença estimada	N/A		4,27 [1,92; 6,62]; p < 0,001 <sup>a, d</sup>	
<b>Taxa de hipoglicemia por PYE (porcentagem de pacientes)</b>				
Nível 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Razão da taxa estimada	2,09 [0,99; 4,41] <sup>b</sup>		1,67 [0,99; 2,84] <sup>b</sup>	
Nível 3	0 (0)	0,01 (0,7)	< 0,01 (0,2)	< 0,01 (0,6)
Nível 2 ou nível 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Razão da taxa estimada	1,82 [0,87; 3,80] <sup>b</sup>		1,64 [0,98; 2,75] <sup>b</sup>	

PYE = paciente-anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% é indicado em “[ ]”

\*Método da média dos mínimos quadrados (MMMQ)

<sup>a</sup> p < 0,05 para superioridade, ajustado para multiplicidade

<sup>b</sup> sem correção para multiplicidade

<sup>c</sup> maior probabilidade de atingir a meta de HbA<sub>1c</sub> sem hipoglicemia de nível 3 ou nível 2 nas 12 semanas anteriores em pacientes tratados com insulina icodeca

<sup>d</sup> 4,27% correspondem a aproximadamente 61 minutos a mais dentro da faixa por dia.

**Tabela 2 - Resultados do estudo clínico aberto em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (pacientes previamente tratados apenas com insulina basal) – ONWARDS 2**

	26 semanas de tratamento	
	Insulina icodeca	Insulina degludeca
<b>N (conjunto de análise completo)</b>	263	263
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Valor basal	65,76	65,02
Término do estudo*	55,19	57,64
Alteração desde a avaliação basal*	-10,20	-7,75
Diferença estimada	-2,45 [-4,05; -0,84] <sup>a</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor basal	8,17	8,10
Término do estudo*	7,20	7,42
Alteração desde a avaliação basal*	-0,93	-0,71
Diferença estimada	-0,22 [-0,37; -0,08] <sup>a</sup>	
<b>Pacientes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub></b>		
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3*	36,73	26,79
Taxa de probabilidade estimada	1,59 [1,07; 2,36] <sup>b,c</sup>	
<b>Glicose plasmática em jejum (mg/dL)</b>		
Valor basal	152,1	150,5
Término do estudo*	122,9	122,2
Alteração desde a avaliação basal*	-28,4	-29,2
Diferença estimada	0,72 [-5,0; 6,5] <sup>b</sup>	
<b>Tempo no intervalo (70-180 mg/dL) (%)</b>		
Semanas 22-26	63,13	59,50
Diferença estimada	2,41 [-0,84; 5,65] <sup>b, d</sup>	
<b>Taxa de hipoglicemia por PYE (porcentagem de pacientes)</b>		
Nível 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Razão da taxa estimada	1,98 [0,95; 4,12] <sup>b</sup>	
Nível 3	0 (0)	< 0,01 (0,4)
Nível 2 ou nível 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Razão da taxa estimada	1,93 [0,93; 4,02] <sup>b</sup>	

Abreviações: PYE = pacientes-anos de exposição;

O intervalo de confiança de 95% é indicado em “[ ]”

\*Método da média dos mínimos quadrados (MMMQ)

<sup>a</sup> p < 0,05 para superioridade, ajustado para multiplicidade

<sup>b</sup> sem correção para multiplicidade

<sup>c</sup> maior probabilidade de atingir a meta de HbA<sub>1c</sub> sem hipoglicemia de nível 3 ou nível 2 nas 12 semanas anteriores em pacientes tratados com insulina icodeca

<sup>d</sup> 2,41% correspondem a aproximadamente 35 minutos a mais dentro da faixa por dia.

**Tabela 3 - Resultados do estudo clínico aberto em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (pacientes previamente tratados com regime de insulina basal-bolus) – ONWARDS 4**

26 semanas de tratamento		
	<b>Insulina icodeca</b>	<b>Insulina glargina 100 unidades/mL</b>
<b>N (conjunto de análise completo)</b>	291	291
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Valor basal	67,11	67,35
Término do estudo*	54,58	54,35
Alteração desde a avaliação basal*	-12,65	-12,88
Diferença estimada	0,22 [-1,20; 1,65] <sup>a</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor basal	8,29	8,31
Término do estudo*	7,14	7,12
Alteração desde a avaliação basal*	-1,16	-1,18
Diferença estimada	0,02 [-0,11; 0,15] <sup>a</sup>	
<b>Pacientes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub></b>		
< 7% sem episódios hipoglicêmicos de nível 2 ou 3*	26,48	25,24
Taxa de probabilidade estimada	1,07 [0,73; 1,55] <sup>b</sup>	
<b>Glicose plasmática em jejum (mg/dL)</b>		
Valor basal	166,32	172,80
Término do estudo*	138,06	140,58
Alteração desde a avaliação basal*	-31,50	-28,98
Diferença estimada	-2,5 [-10,6; 5,6] <sup>b</sup>	
<b>Tempo no intervalo (70-180 mg/dL) (%)</b>		
Semanas 22-26	66,88	66,44
Diferença estimada	0,29 [-2,52; 3,09] <sup>b, c</sup>	
<b>Taxa de hipoglicemia por PYE (porcentagem de pacientes)</b>		
Nível 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Razão da taxa estimada	0,99 [0,73; 1,34] <sup>b</sup>	
Nível 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Razão da taxa estimada	2,19 [0,20; 24,44] <sup>b</sup>	
Nível 2 ou nível 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)

Razão da taxa estimada	0,99 [0,73; 1,33] <sup>b</sup>
------------------------	--------------------------------

PYE = paciente-anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% é indicado em “[ ]”

\*Método da média dos mínimos quadrados (MMMQ)

<sup>a</sup> p < 0,05 para não inferioridade, ajustado para multiplicidade. A margem de não inferioridade de 0,3% foi escolhida para este desfecho.

<sup>b</sup> sem correção para multiplicidade

<sup>c</sup> 0,29% correspondem a aproximadamente 4 minutos a mais dentro da faixa por dia.

#### Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1

Em um estudo aberto de 26 semanas com uma fase de extensão de 26 semanas (ONWARDS 6), 582 pacientes tratados com regime basal bolus com diabetes tipo 1 foram randomizados para receber insulina icodeca e insulina degludeca (100 unidades/mL). No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 19,5 anos, HbA<sub>1c</sub> média de 60 mmol/mol (7,6%), glicose plasmática de jejum média de 9,8 mmol/L e um IMC médio de 26,5 kg/m<sup>2</sup>. O estudo foi estratificado por tratamento pré-estudo com insulina basal (duas vezes ao dia/insulina glargina 300 unidades/mL ou uma vez ao dia) e HbA<sub>1c</sub> (< 8% ou ≥ 8%) na triagem (Tabela 4).

A segurança e eficácia da insulina icodeca em pacientes com diabetes tipo 1 recém-diagnosticados e virgens de insulina não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

**Tabela 4 - Resultados do estudo clínico aberto em adultos com diabetes *mellitus* tipo 1 – ONWARDS 6**

	26 semanas de tratamento	
	<b>Insulina icodeca</b>	<b>Insulina degludeca</b>
<b>N (conjunto de análise completo)</b>	290	292
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Valor basal	59,46	59,95
Término do estudo*	54,62	54,09
Alteração desde a avaliação basal*	-5,08	-5,61
Diferença estimada	0,53 [-1,46; 2,51] <sup>a</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor basal	7,59	7,63
Término do estudo*	7,15	7,10
Alteração desde a avaliação basal*	-0,47	-0,51
Diferença estimada	0,05 [-0,13; 0,23] <sup>a</sup>	
<b>Pacientes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub></b>		
< 7% sem episódios hipoglicêmicos de nível 2 ou 3*	9,55	16,74
Taxa de probabilidade estimada	0,52 [0,33; 0,85] <sup>b, c</sup>	
<b>Glicose plasmática em jejum (mg/dL)</b>		
Valor basal	178,92	172,08
Término do estudo*	160,38	141,84

Alteração desde a avaliação basal*	-15,12	-33,66
Diferença estimada	18,54 [8,6; 28,6] <sup>b</sup>	
<b>Tempo no intervalo (70-180 mg/dL) (%)**</b>		
Semanas 22-26	59,10	60,85
Diferença estimada	-2,00 [-4,38; 0,38] <sup>b, d</sup>	
<b>Taxa de hipoglicemia por PYE (porcentagem de pacientes)</b>		
Nível 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Razão da taxa estimada	1,88 [1,53; 2,32] <sup>b</sup>	
Nível 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Razão da taxa estimada	2,08 [0,39; 10,96] <sup>b</sup>	
Nível 2 ou nível 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Razão da taxa estimada	1,89 [1,54; 2,33] <sup>b</sup>	

Abreviações: PYE = paciente-anos de exposição

O intervalo de confiança de 95% é indicado em “[ ]”

\*Método da média dos mínimos quadrados (MMMQ)

\*\*dados de monitoramento contínuo da glicose (CGM) em caráter não cego foram capturados do estudo clínico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1

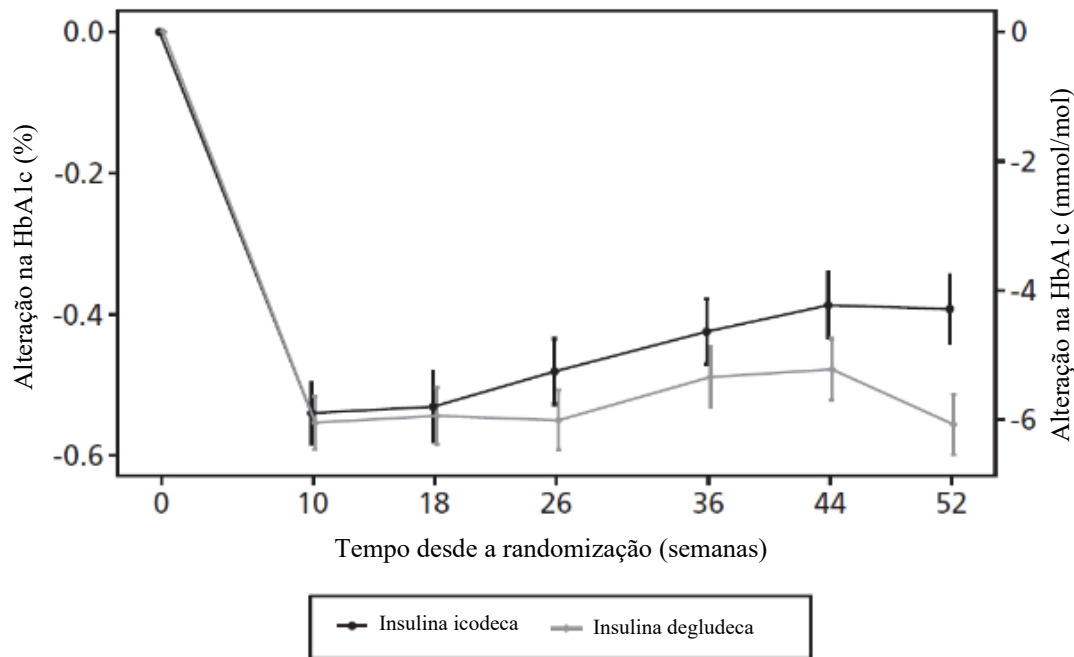
<sup>a</sup>  $p < 0,05$  para não inferioridade, ajustado para multiplicidade. A margem de não inferioridade de 0,3% foi escolhida para este desfecho

<sup>b</sup> sem correção para multiplicidade<sup>c</sup> as probabilidades de atingir a meta de HbA<sub>1c</sub> sem hipoglicemia de nível 3 ou nível 2 nas 12 semanas anteriores foram estatisticamente diferentes em pacientes tratados com insulina degludeca

<sup>c</sup> -2,00% corresponde a aproximadamente 29 minutos a menos dentro da faixa por dia

### **Dados de extensão para ONWARDS 6**

No estudo ONWARDS 6 completo, incluindo a fase de extensão de 26 semanas, em pacientes com DM1, a redução na HbA<sub>1c</sub> em relação ao valor basal para insulina icodeca versus insulina degludeca foi de -0,37% versus -0,54% (média dos mínimos quadrados [MMMQ]; diferença estimada de tratamento 0,17 [0,02;0,31]).



**Figura 1. HbA<sub>1c</sub> por semana de tratamento no ONWARDS 6 – alteração do basal até a semana 52**

**Notas:** Dados observados incluindo dados obtidos após descontinuação prematura do tratamento. Conjunto de análise completo.

**Legenda:** Média (símbolo) ± erro padrão da média (barras de erro).

#### Imunogenicidade

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com insulina icodeca induziu o desenvolvimento de anticorpos antidrogas (ADA) em 77%-82% dos pacientes previamente virgens de insulina (ONWARDS 3 e ensaio 4383), em 54% dos pacientes previamente tratados com insulina diária insulina basal (ONWARDS 2) e em 41% dos pacientes previamente tratados com insulina basal em bolus diária (ONWARDS 4). Na população com diabetes tipo 1 (ONWARDS 6), o tratamento com insulina icodeca induziu o desenvolvimento de ADA em 33%. Os títulos de ADA aumentaram em 37% dos pacientes com diabetes tipo 1 que eram ADA positivos no início do estudo. A maioria dos pacientes positivos para anticorpos icodeca, tanto nas populações com diabetes tipo 1 como tipo 2, também apresentavam anticorpos de reação cruzada com a insulina humana. Globalmente, os títulos de anticorpos anti-insulina icodeca não afetaram a eficácia clínica ou os parâmetros de segurança medidos.

#### Populações especiais

A melhora na HbA<sub>1c</sub> não foi afetada por sexo, etnia, idade, duração do diabetes (< 10 anos e ≥ a 10 anos), valor de HbA<sub>1c</sub> no início do estudo (< 8% ou ≥ 8%) ou Índice de Massa Corporal (IMC) no início do estudo.

#### Referências

1. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I, Nishida T, Trevisan R, Mosenzon O; ONWARDS 1 Trial Investigators. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med.* 2023 Jul 27;389(4):297-308. doi: 10.1056/NEJMoa2303208. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356066;
2. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K, Watada H, Kellerer M. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label,

- multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jun;11(6):414-425. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00093-1. Epub 2023 May 3. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jul;11(7):e9. PMID: 37148899;
3. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A, Vilsbøll T, Vinther S, Mu Y. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Jul 18;330(3):228-237. doi: 10.1001/jama.2023.11313. PMID: 37354562; PMCID: PMC10354685;
  4. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S, Stachlewska K, Rosenstock J. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet.* 2023 Jun 10;401(10392):1929-1940. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00520-2. Epub 2023 May 5. PMID: 37156252.
  5. Efficacy and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec 100 Units/mL, Both in Combination With Insulin Aspart, in Adults With Type 1 Diabetes. A 26-week, Randomised, Multicentre, Open-label, Active-controlled, Parallel Group, Two Armed, Treat-to-target Trial Investigating the Effect on Glycaemic Control and Safety of Treatment With Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec, Both in Combination With Insulin Aspart in Adults With Type 1 Diabetes, With a 26-week Extension Investigating Long Term Safety (ONWARDS 6)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

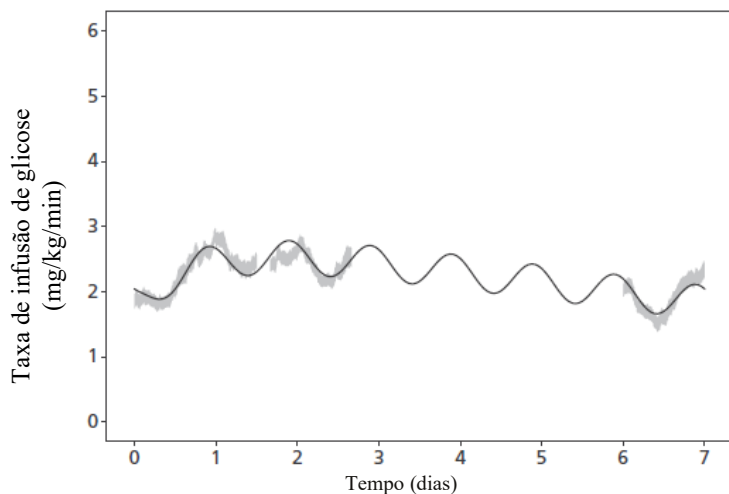
##### Mecanismo de ação

O efeito lento e constante de redução da glicose da insulina icodeca é principalmente decorrente da ligação à albumina, bem como pela redução da ligação e depuração do receptor de insulina. A meia-vida prolongada da insulina icodeca reflete em um depósito de insulina icodeca na circulação e no compartimento intersticial, a partir do qual a insulina icodeca é liberada lenta e continuamente e se liga especificamente ao receptor de insulina. Quando a insulina icodeca se liga ao receptor de insulina humana ela resulta nos mesmos efeitos farmacológicos que a insulina humana.

A ação primária da insulina, incluindo a insulina icodeca, é regular o metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos reduzem a glicemia ativando receptores específicos de insulina para estimular a captação periférica de glicose, especialmente pelo músculo esquelético e pela gordura, bem como para inibir a produção hepática de glicose. A insulina também inibe a lipólise e a proteólise e aumenta a síntese proteica.

##### Efeitos farmacodinâmicos

As propriedades farmacodinâmicas no estado de equilíbrio da insulina icodeca foram investigadas em um estudo em pacientes com diabetes tipo 2. As propriedades farmacodinâmicas parciais da insulina icodeca foram medidas em 3 Clamp euglicêmicas (6,7 mmol/L) durante o estado de equilíbrio, cobrindo 3,5 do intervalo de 7 dias entre as doses. Os perfis da taxa de infusão de glicose (GIR) para todos os três Clamps são mostrados juntamente com dados derivados do modelo, sugerindo que a duração do efeito de redução da glicose cobre uma semana inteira (Figura 2).



**Observações:** as áreas sombreadas são erros padrão da média dos perfis individuais de taxa de infusão de glicose (TIG - agrupados ao longo de três semanas em estado de equilíbrio). A linha é a média dos perfis de TIG previstos pelo modelo individual (para uma semana em estado de equilíbrio).

Com base nos dados em que a insulina icodeca foi injetada às 20 h (correspondendo ao dia 0).

**Figura 2 - Perfil de taxa de infusão de glicose de uma semana com insulina icodeca em participantes com diabetes tipo 2 após atingir estado de equilíbrio**

O estado de equilíbrio clínico foi atingido após 2 a 4 semanas ao iniciar o uso de insulina icodeca sem uma dose única adicional e após 2 a 3 semanas ao iniciar o uso de insulina icodeca com uma dose única adicional de 50% na primeira dose.

**Propriedades farmacocinéticas**

No geral, as propriedades farmacocinéticas (PK) foram semelhantes entre os grupos avaliados pela análise farmacocinética populacional em ensaios confirmatórios, com uma tendência maior de exposição para títulos mais elevados de anticorpos anti-fármaco (ADA). O efeito não é considerado clinicamente relevante, uma vez que a exposição relativa ( $C_{avg}$ ) esteve dentro do intervalo 0,8 - 1,25 quando comparada com indivíduos ADA-negativos. A prevalência geral de ADA foi de 70 - 82%.

Absorção

A insulina icodeca é uma insulina basal que se liga de forma reversível à albumina, resultando em uma liberação lenta de insulina icodeca a partir do depósito essencialmente inativo na circulação e no compartimento intersticial.

Após a injeção subcutânea, o estado de equilíbrio clínico foi atingido após 2 a 4 semanas ao iniciar o uso de insulina icodeca sem uma dose única adicional e após 2 a 3 semanas ao iniciar o uso de insulina icodeca com uma dose única adicional de 50% com a primeira dose.

Após a injeção subcutânea de insulina icodeca, a variabilidade de exposição total intraindividual de semana a semana é considerada baixa (o coeficiente de variação para insulina icodeca em estado de equilíbrio foi de 5,90% em pacientes com diabetes tipo 2).

Distribuição

A afinidade da insulina icodeca à albumina sérica corresponde a uma ligação a proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano. Não são observadas diferenças clinicamente relevantes nas propriedades farmacocinéticas da insulina icodeca em diferentes níveis séricos de albumina.

Os resultados dos estudos *in vitro* de ligação a proteínas demonstram que não há interação clinicamente relevante entre a insulina icodeca e ácidos graxos ou outros medicamentos ligados a proteínas.

#### Biotransformação

A degradação da insulina icodeca é semelhante à da insulina humana; todos os metabólitos formados são inativos.

#### Eliminação

A meia-vida após a administração subcutânea é de aproximadamente uma semana, de forma independente da dose.

#### Linearidade

A proporcionalidade da dose na exposição total é observada após a administração subcutânea dentro da faixa de dose terapêutica.

#### Sexo, idosos, insuficiência renal e hepática

Em geral, as propriedades farmacocinéticas da insulina icodeca foram preservadas e não houve diferença clinicamente relevante na exposição entre pacientes do sexo feminino e masculino, entre pacientes idosos e adultos mais jovens, ou entre pacientes sem e com comprometimento renal ou hepático.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

A taxa de mitogênese relativa à potência metabólica para insulina icodeca é comparável a da insulina humana.

Dados não clínicos não revelam questões de segurança para humanos, com base em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados no item “Composição”.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina (vide itens “6. Interações medicamentosas”, “9. Reações Adversas” e “10. Superdose”).

A omissão de uma refeição ou exercício físico extenuante e não planejado pode levar à hipoglicemia.

A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em comprometimento temporário ou permanente da função cerebral ou mesmo a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem de repente. Eles podem incluir suores frios, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço ou fraqueza incomum, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, dor de cabeça, náusea e palpitação.

Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se próximo a meta glicêmica (por exemplo, pela terapia insulínica intensificada) podem apresentar alteração em seus sintomas habituais de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados adequadamente. Os sintomas habituais de alerta de hipoglicemia podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo. A possibilidade de episódios de hipoglicemia recorrentes e não reconhecidos (especialmente noturnos) deve ser considerada.

A adesão do paciente ao regime dietético, a administração correta de insulina e o conhecimento dos sintomas de hipoglicemia são essenciais para reduzir o risco de hipoglicemia. Os fatores que aumentam a suscetibilidade à hipoglicemia exigem um monitoramento mais próximo. Eles incluem:

- Alteração no local da injeção;
- Melhora na sensibilidade à insulina (por exemplo, pela remoção de fatores de estresse);

- 
- Atividade física não habitual, aumentada ou prolongada;
  - Doença intercorrente (por exemplo, vômito, diarreia, febre);
  - Ingestão inadequada de alimentos e omissão de refeições;
  - Consumo de álcool;
  - Determinados distúrbios endócrinos descompensados (por exemplo, hipotireoidismo e insuficiência da hipófise anterior ou adrenocortical);
  - Tratamento concomitante com outros medicamentos (vide item “6. Interações medicamentosas”).

Assim como outras insulinas basais de ação prolongada, o efeito prolongado de Awiqli® pode atrasar a recuperação de uma hipoglicemia. Após o início de um episódio de hipoglicemia, recomenda-se que o paciente meça regularmente a glicemia até a recuperação.

- Pacientes com diabetes tipo 1

Nos pacientes com diabetes tipo 1 tratados com insulina icodeca houve um risco maior de hipoglicemia comparado à insulina degludeca (vide item “9. Reações adversas”). Os pacientes com diabetes tipo 1 só devem ser tratados com insulina icodeca se for esperado um claro benefício com uma posologia semanal.

A segurança e eficácia da insulina icodeca em pacientes com diabetes tipo 1 recém-diagnosticados e virgens de insulina não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Hiperglicemia

A administração de insulina de ação rápida é recomendada em situações com hiperglicemia grave. Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento em pacientes que necessitam de insulina pode levar à hiperglicemia e, potencialmente, à cetoacidose diabética. Além disso, doenças concomitantes, especialmente infecções, podem levar à hiperglicemia e, assim, provocar uma maior necessidade de insulina.

Normalmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia se desenvolvem gradualmente ao longo de um período de horas ou dias. Eles incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, boca seca e perda de apetite, bem como hálito cetônico. Episódios hiperglicêmicos não tratados podem levar eventualmente à cetoacidose diabética, que é potencialmente fatal.

- Transferência entre outras insulinas e insulina icodeca

A transferência um paciente de um tipo de insulina para insulina icodeca, deve ser feita sob supervisão médica e pode resultar na necessidade de mudança de dose.

Durante a troca de insulina basal diária por insulina icodeca semanal, podem ocorrer erros de medicação na forma, por exemplo de superdosagem, erros de administração da dose ou esquecimento de retirar a dose única adicional recomendada após a primeira injeção. Esses erros podem resultar em hipoglicemia, hiperglicemia e/ou em outras consequências clínicas. Portanto, os pacientes devem ser instruídos a verificar se aplicaram a dose correta, sobretudo na primeira e segunda injeções (vide itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “10. Superdose”).

Os pacientes que não tiverem certeza sobre a dose correta devem ser instruídos a consultar seu médico para obter mais orientações.

- Lipodistrofia e amiloidose cutânea

Os pacientes devem ser instruídos a realizar o rodízio contínuo do local da injeção para reduzir o risco de desenvolvimento de lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção lentificada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada pode resultar em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após mudança no local da injeção de uma área afetada para uma área não afetada, e o ajuste da dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

- Distúrbio visual

A intensificação da insulinoterapia com melhora repentina do controle glicêmico pode estar associada com piora temporária da retinopatia diabética, enquanto melhora no controle glicêmico em longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

- Prevenção de erros de medicação

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo antes de cada injeção para evitar trocas acidentais com outras insulinas. Pacientes que foram ou estão sendo tratados com outros medicamentos antidiabéticos injetáveis semanais devem prestar atenção especial, pois a seleção da dose prescrita de Awiqli® difere daquela de outros medicamentos antidiabéticos injetáveis semanais.

Os pacientes devem verificar visualmente as unidades selecionadas no contador de dose da caneta e nunca selecionar a dose única máxima, a menos que esta seja a dose prescrita. Pacientes cegos ou com redução da acuidade visual devem ser instruídos a sempre solicitar ajuda ou assistência de outra pessoa com boa visão e treinada no uso da caneta de insulina.

Para evitar erros de dosagem e potencial superdosagem, os pacientes e profissionais de saúde nunca devem utilizar uma seringa para retirar o medicamento do carpule na caneta preenchida.

No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas que acompanham a caneta (vide item “Instruções de Uso”).

- Imunogenicidade

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode levar à necessidade de ajuste da dose de insulina a fim de corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia.

Em pacientes com diabetes tipo 2 o tratamento com insulina icodeca induziu o desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco (ADA) em 77% a 82% dos pacientes previamente virgens de insulina (ONWARDS 3 e estudo 4383), em 54% dos pacientes previamente tratados com insulina basal diária (ONWARDS 2) e em 41% dos pacientes previamente tratados com insulina basal-bolus diária (ONWARDS 4).

Na população de pacientes com diabetes tipo 1 (ONWARDS 6), o tratamento com insulina icodeca induziu o desenvolvimento de ADA em 33%. Os títulos de ADA aumentaram em 37% dos pacientes com diabetes tipo 1 os quais já eram positivos para ADA no início do estudo.

A maioria dos pacientes com anticorpos positivos para icodeca, tanto de diabetes tipo 1 quanto tipo 2, também tinham anticorpos de reação cruzada com insulina humana.

Em geral, os títulos de anticorpos anti-insulina icodeca não afetaram a eficácia clínica ou os parâmetros de segurança.

- Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente “livre de sódio”.

### **Fertilidade, gravidez e amamentação**

- Fertilidade

Estudos de reprodução animal com insulina icodeca não revelaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade.

- Gravidez

Não há experiência clínica com o uso de insulina icodeca em mulheres grávidas.

Estudos de reprodução animal não revelaram nenhum efeito em relação à embriotoxicidade e teratogenicidade.

Devido à falta de experiência durante a gravidez, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a descontinuar a insulina icodeca se desejarem engravidar.

### **Categoria de risco na gravidez: B**

---

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- **Amamentação**

Não se sabe se a insulina icodeca é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos demonstraram excreção de insulina icodeca no leite. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com insulina icodeca tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou do cirurgião-dentista.**

**Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Awikli® tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. A capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de uma hipoglicemia, hiperglicemia ou, por exemplo, como resultado de um comprometimento visual. Isto pode representar um risco em situações nas quais essas habilidades são de especial importância (por exemplo, ao dirigir carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos, ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- **Combinação de pioglitazona e insulinas**

Casos de insuficiência cardíaca foram relatados quando a pioglitazona foi usada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Isto deve ser lembrado caso seja considerado o tratamento com pioglitazona associada ao Awikli®. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. A pioglitazona deve ser interrompida se ocorrer qualquer sinal de agravamento ou piora da função cardíaca.

Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose.

**As seguintes substâncias podem reduzir a necessidade de insulina:**

Antidiabéticos orais, agonistas do receptor do GLP-1, sulfonilureias, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos e sulfonamidas.

**As seguintes substâncias podem aumentar a necessidade de insulina:**

Contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônios de crescimento e danazol.

Octreotida/lanreotida podem aumentar ou diminuir a necessidade de insulina.

**O álcool pode intensificar ou diminuir o efeito hipoglicêmico da insulina.**

Os agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Antes do primeiro uso:

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C).

Mantenha a caneta longe do compartimento do congelador ou de qualquer sistema de congelamento. Não congelar.

Mantenha a caneta tampada para protegê-la da luz.

### Após aberto ou carregado como reserva:

Awiqli® pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) ou em geladeira (de 2 °C a 8 °C), por até 12 semanas.

Mantenha a caneta tampada para protegê-la da luz.

Awiqli® tem validade de 30 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Awiqli® é uma solução isotônica, com pH de aproximadamente 7,4, límpida e incolor.

Awiqli® não deve ser utilizado se a solução não apresentar aspecto límpido e incolor ou tiver sido congelado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

### Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### **Modo de Usar**

A administração de Awiqli® deve ser realizada apenas pela via subcutânea.

O medicamento não deve ser administrado por via intravenosa, visto que pode resultar em hipoglicemia grave.

Awiqli® não deve ser administrado por via intramuscular, uma vez que isto pode alterar sua absorção.

Awiqli® não deve ser usado em bombas de infusão de insulina.

Awiqli® é administrado por via subcutânea com aplicação na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de aplicação devem sempre ser alternados dentro da mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Este medicamento deve ser usado apenas por uma pessoa.

A caneta pode ser utilizada com agulhas descartáveis de até 8 mm de comprimento.

Os pacientes devem ser instruídos a sempre usarem uma nova agulha antes de cada aplicação. A reutilização de agulhas aumenta o risco de entupimento da agulha, o que pode causar sub ou superdosagem. As agulhas não devem ser reutilizadas e devem ser descartadas imediatamente após o uso.

No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas no item “Instruções de Uso”.

Awiqli® está disponível em canetas preenchidas. O visor do contador de dose mostra o número de unidades de Awiqli® a serem injetadas. Não é necessário recalcular a dose.

Awiqli® não deve ser retirado do carpule da caneta preenchida por uma seringa, vide item “5. Advertências e precauções”.

Para instruções detalhadas do modo de uso, verificar o item “Instruções de Uso”.

### **Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Awiqli® não deve ser adicionado a fluidos de infusão.

### **Posologia**

Awiqli® é uma insulina basal para administração subcutânea uma vez por semana. Deve ser administrada no mesmo dia da semana.

A potência dos análogos de insulina, incluindo a insulina icodeca, é expressa em unidades (U). Uma (1) unidade de insulina icodeca corresponde a 1 unidade de insulina glargina (100 unidades/mL), 1 unidade de insulina detemir, 1 unidade de insulina degludeca ou 1 uma unidade internacional de insulina humana.

Awiqli® está disponível na concentração de 700 unidades/mL. A dose necessária é expressa em unidades. Pode-se administrar uma dose de 10 até 700 unidades por injeção, em incrementos de 10 unidades.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Awiqli® deve ser administrado associado com insulina de ação rápida/ultrarrápida para cobrir as necessidades de insulina prandial.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Awiqli® pode ser administrado isoladamente, ou em combinação com antidiabéticos orais, agonistas do receptor de GLP-1 e com insulinas rápida ou ultrarrápida.

Quando a insulina icodeca é adicionada à terapia com sulfonilureia, deve-se considerar a descontinuação ou redução da dose de sulfonilureia (vide item “6. Interações medicamentosas”).

Awiqli® deve ser administrado de acordo com as necessidades individuais do paciente. É recomendado otimizar o controle glicêmico pelo ajuste de dose de acordo com a glicemia de jejum.

Devido à meia-vida longa da insulina icodeca, o ajuste da dose não é recomendado durante uma doença aguda, nem se os pacientes fizerem alterações de curto prazo em seu nível de atividade física ou na sua dieta habitual. Nessas situações, os pacientes devem ser instruídos a consultar o médico para obter mais orientações sobre outros ajustes aplicáveis, por exemplo, ingestão de glicose ou mudança para outros medicamentos redutores de glicose.

### **Iniciando Awiqli®:**

**Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2** (sem tratamento prévio com insulina)

A dose inicial semanal recomendada é de 70 unidades, e seguida por ajustes de dose individuais uma vez por semana.

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 recém diagnosticados

A eficácia e segurança de **Awikli® em pacientes recém diagnosticados com diabetes tipo 1 virgens de insulina** não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1

Awikli® deve ser usado uma vez por semana, associado à insulina prandial com subseqüentes ajustes individuais da dose, uma vez por semana.

Transferência a partir de insulinas basais administradas uma ou duas vezes ao dia para Awikli® em diabetes tipo 1 e 2

A primeira dose semanal de Awikli® deve ser administrada no dia seguinte à última dose de insulina basal de uma ou duas vezes ao dia.

Para pacientes que não necessitam de uma dose adicional única

Ao substituir a insulina basal de uma ou duas vezes ao dia, a dose semanal recomendada de Awikli® é a dose basal diária total multiplicada por 7, arredondada para as 10 unidades mais próximas, seguida de ajustes de dose com base nas necessidades individuais do paciente.

Para pacientes que necessitam de uma dose adicional única

Apenas para a primeira aplicação, recomenda-se uma dose única adicional de 50% de Awikli®, se for necessário obter um controle mais rápido da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2.

Para pacientes com diabetes tipo 1, esta dose é sempre recomendada (apenas para a primeira aplicação).

Ao substituir a insulina basal diária ou duas vezes ao dia dos pacientes, a dose recomendada de Awikli® uma vez por semana é o valor basal diário total da dose multiplicada por 7.

Se for administrada uma dose adicional única de 50% de Awikli®, a dose da semana 1 deve ser a dose diária total de insulina basal multiplicada por 7 e depois multiplicada por 1,5, arredondada para 10 unidades mais próximas (vide Tabela 5 abaixo).

A dose única adicional não deve ser adicionada a partir da segunda aplicação (vide item “5. Advertências e Precauções”). A segunda dose semanal de Awikli® é a dose basal diária total multiplicada por 7.

A terceira dose semanal e as doses subseqüentes devem ser baseadas nas necessidades metabólicas do paciente, nos resultados do monitoramento da glicemia e no objetivo de controle glicêmico até que a glicemia em jejum desejada seja atingida. O ajuste da dose deve ser feito com base nos valores de glicemia de jejum auto monitorados no dia da titulação e nos dois dias anteriores.

Recomenda-se o monitoramento rigoroso da glicemia durante a troca e nas semanas seguintes. As doses e a periodicidade de insulina prandial concomitantes ou de outro tratamento antidiabético podem precisar ser ajustadas.

**Tabela 5. Dose de Awikli® ao trocar de insulina basal uma ou duas vezes ao dia em pacientes com diabetes tipo 2 e diabetes tipo 1, no caso de uma dose adicional (semana 1) ter sido administrada**

Dose diária total anterior de insulina basal uma ou duas vezes ao dia (unidades)	Dose recomendada de Awikli® uma vez por semana (unidades) <sup>a</sup>	
	Semana 1 <sup>b</sup>	Semana 2 <sup>c</sup>
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100

15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1.050 <sup>d</sup>	700

<sup>a</sup> todas as doses são arredondadas para as 10 unidades mais próximas

<sup>b</sup> 1,5 x dose diária total anterior de insulina basal multiplicada por 7. Recomenda-se uma dose adicional única administrada na semana 1 se pretende atingir mais rapidamente o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. Para pacientes com diabetes tipo 1, esta dose é sempre recomendada

<sup>c</sup> dose diária total anterior de insulina basal multiplicada por 7

<sup>d</sup> quando a dose necessária for maior do que a dose máxima da caneta preenchida (700 unidades), pode ser necessária uma dose dividida em duas injeções.

#### Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, recomenda-se que esta seja administrada o mais rapidamente possível. Os pacientes podem retomar a administração no dia de administração regular, desde que haja um mínimo de 4 dias entre duas doses consecutivas, caso contrário os pacientes devem ser instruídos a continuar a administração uma vez por semana no novo dia. Deve ser realizado o monitoramento da glicose plasmática de jejum.

#### Populações especiais

##### **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (vide item “9. Reações adversas”).

### Comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal. O monitoramento da glicemia deve ser intensificado em pacientes com comprometimento renal (vide item “3. Características Farmacológicas”).

### Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático. O monitoramento da glicemia deve ser intensificado em pacientes com comprometimento hepático (vide item “3. Características Farmacológicas”).

### População pediátrica

A segurança e a eficácia de Awiqli® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante os estudos clínicos com insulina icodeca foi a hipoglicemia (vide itens “2. Resultados de Eficácia” e “5. Advertências e Precauções”).

### Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança geral da insulina icodeca baseia-se em seis estudos de fase 3 (ONWARDS 1 – 6) onde um total de 2.170 participantes foram expostos à insulina icodeca, sendo 1.880 com diabetes tipo 2 e 290 com diabetes tipo 1.

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com o MedDRA (sistemas e órgãos). As categorias de frequência são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 6. Lista tabulada das reações adversas**

MedDRA Classe de Sistemas e Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios do sistema imunitário			Hipersensibilidade***	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia*			
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração		Reação no local da aplicação Edema periférico**		
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Lipodistrofia

\* Hipoglicemia é definida abaixo

\*\*Termo agrupado abrangendo eventos adversos relacionados a edema periférico\*\*\*Termo agrupado abrangendo eventos adversos relacionados à hipersensibilidade

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Hipoglicemia

Hipoglicemia é a reação adversa mais comumente observada em pacientes que usam insulina icodeca (vide itens “2. Resultados de Eficácia” e “5. Advertências e Precauções”).

Nos estudos clínicos de fase 3 com insulina icodeca, hipoglicemia grave foi definida como hipoglicemia associada a comprometimento cognitivo grave que exige assistência externa para recuperação e hipoglicemia clinicamente significativa foi definida como valor de glicose plasmática inferior a 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

#### Diabetes tipo 2

A proporção de pacientes que relataram episódios hipoglicêmicos graves ou clinicamente significativos para insulina icodeca versus insulina basal diária foi de 9% a 12% versus 6% a 11% em pacientes com diabetes tipo 2 virgens de insulina (ONWARDS 1, 3 e 5), 14% versus 7% em pacientes com diabetes tipo 2 previamente tratados com insulina basal (ONWARDS 2) e 51% versus 56% em pacientes com diabetes tipo 2 previamente tratados em regime de insulina basal-bolus (ONWARDS 4).

As taxas de episódios hipoglicêmicos graves ou clinicamente significativos por PYE para insulina icodeca versus insulina basal diária foram as seguintes: ONWARDS 1: 0,30 versus 0,16; ONWARDS 3: 0,31 versus 0,15; ONWARDS 5: 0,19 versus 0,14 (pacientes com diabetes tipo 2 virgens de insulina); ONWARDS 2: 0,73 versus 0,27 (pacientes com diabetes tipo 2 previamente tratados com insulina basal); e ONWARDS 4: 5,64 versus 5,62 (pacientes com diabetes tipo 2 previamente tratados com regime de insulina basal-bolus).

A fase principal do estudo ONWARDS 1 foi seguida por uma extensão de 26 semanas de duração do tratamento, a fim de investigar a segurança a longo prazo. No estudo completo, a proporção de pacientes com episódios hipoglicêmicos graves ou clinicamente significativos para insulina icodeca versus insulina glargina 100 unidades/mL foi de 12% versus 14%, e a taxa foi de 0,30 versus 0,16 episódios por PYE.

Para obter informações sobre os comparadores de insulina basal diária utilizados em cada estudo, verifique item “2. Resultados de Eficácia”.

#### Diabetes tipo 1

A proporção de pacientes que relataram episódios hipoglicêmicos graves ou clinicamente significativos para insulina icodeca versus insulina degludeca foi de 85% versus 76% em pacientes com diabetes tipo 1 previamente tratados com insulina basal. A taxa de episódios hipoglicêmicos graves ou clinicamente significativos por PYE para a insulina icodeca em comparação com a insulina degludeca foi de 19,93 versus 10,37.

O estudo ONWARDS 6 foi seguido por uma fase de extensão de 26 semanas de duração do tratamento, a fim de investigar a segurança a longo prazo. No estudo completo, a proporção de pacientes com episódios hipoglicêmicos graves ou clinicamente significativos para insulina icodeca versus insulina degludeca foi de 91% versus 86%, e a taxa foi de 17,00 versus 9,16 episódios por PYE (vide item “2. Resultados de Eficácia”).

Nos estudos ONWARDS, a maioria dos episódios de hipoglicemia foram observados 2 a 4 dias após a administração semanal.

#### Hipersensibilidade

Tal como acontece com outras insulinas, podem ocorrer reações alérgicas com a insulina icodeca. As reações alérgicas de tipo imediato à própria insulina ou aos excipientes podem ser potencialmente fatais.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (tais como urticária, inchaço dos lábios e da face) no programa de fase 3a com insulina icodeca. Foram notificadas reações de hipersensibilidade em 0,4% dos pacientes tratados com insulina icodeca, em comparação com 0,6% dos pacientes tratados com insulina basal diária. Dois dos 10 eventos reportados pelos pacientes tratados com insulina icodeca foram graves (urticária) e um destes também foi notificado como grave.

#### Reações no local da injeção

Nos ensaios de fase 3, foram notificadas reações no local da injeção em 1,6% dos pacientes tratados com insulina icodeca, em comparação com 1,4% dos pacientes tratados diariamente com insulina basal. A maioria das reações no local da injeção nos pacientes tratados com insulina icodeca (75%) foram relatadas no ensaio duplo-cego, duplo simulado e controlado por ativo (ONWARDS 3). Nos pacientes tratados diariamente com insulina basal, 21% das reações no local da injeção foram relatadas no ONWARDS 3.

No geral, nos ensaios de fase 3, os sinais e sintomas mais comuns de reações no local da injeção foram eritema e prurido. A gravidade máxima das reações no local da injeção em pacientes tratados com insulina icodeca foi leve (94%) ou moderada (6%). Nenhuma reação no local da injeção foi séria.

#### Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local da injeção e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de injeção dentro da área de aplicação pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide item “5. Advertências e Precauções”).

#### Outras populações especiais

Baseado nos resultados dos estudos clínicos com insulina icodeca, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas observadas em pacientes idosos e em pacientes com comprometimento renal ou hepático não indicam nenhuma diferença em relação à experiência mais ampla na população geral tratada com insulina icodeca.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de reações adversas suspeitas após a comercialização do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer eventos adversos durante o uso do medicamento.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registrados de forma clara.

## 10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida para insulina. No entanto, se o paciente administrar mais insulina que o necessário, pode ocorrer hipoglicemia em intensidades diferentes (vide item “5. Advertências e Precauções”).

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados com a administração oral de glicose ou outros produtos que contenham açúcar. Portanto, é recomendado que o paciente sempre carregue produtos contendo açúcar.
- Episódios de hipoglicemia grave, onde o paciente não é capaz de realizar o tratamento sozinho, podem ser tratados com glucagon por uma pessoa que saiba aplicar, ou com glicose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon em 10 a 15 minutos. Ao retomar a consciência, recomenda-se a ingestão oral de carboidratos para evitar a reincidência da hipoglicemia.

Eventos de superdosagem podem ocorrer durante a troca de insulina basal uma ou duas vezes ao dia por insulina icodeca, caso a dose única adicional continue a ser administrada após a primeira injeção, contra a recomendação (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

**Registro:** 1.1766.0044

**Produzido por:**

Novo Nordisk A/S  
Hillerød, Dinamarca

**Importado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.  
São José dos Pinhais/PR

**Registrado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Rua Fidalga, 360  
São Paulo/SP  
CNPJ: 82.277.955/0001-55

**SAC: 0800 0144488**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/06/2026.**



*Awiqli® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2026

Novo Nordisk A/S

## Instruções de uso - Awiqli®

### LEIA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUÇÕES ANTES DE USAR AWIQLI®

Não use a caneta sem a devida orientação do seu médico ou de outro profissional de saúde.

Awiqli® é uma caneta descartável preenchida contendo insulina icodeca 700 U/mL. Você pode injetar de 10 a 700 unidades, em uma única aplicação uma vez por semana.

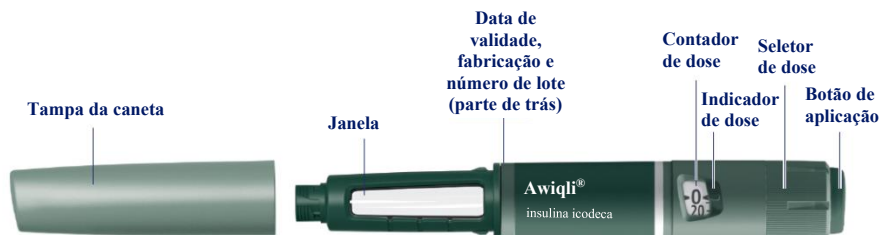
**Sempre comece verificando o rótulo da caneta para certificar-se de que ela contém Awiqli®**

A caneta pode ser utilizada com agulhas descartáveis de até 8 mm de comprimento e foi desenvolvida para ser usada com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus.

### USO SEMANAL

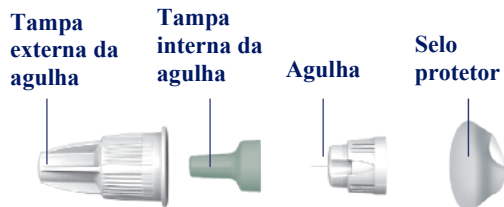
#### Caneta Awiqli® (exemplo)

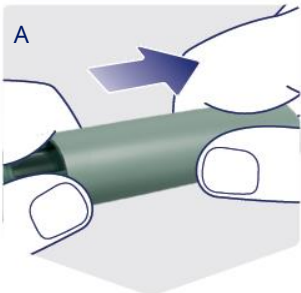
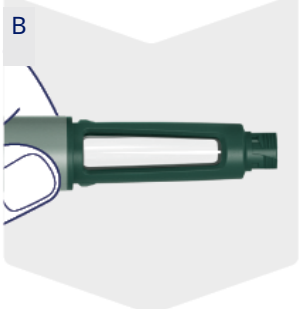
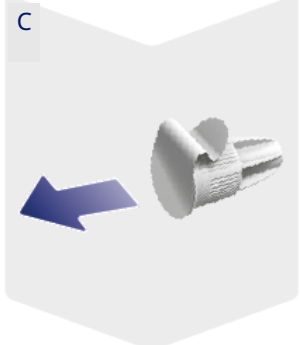
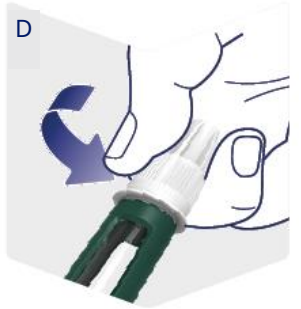
**Observação:** sua caneta pode diferir do tamanho da caneta mostrada na imagem. Essas instruções se aplicam a todas as canetas Awiqli®.



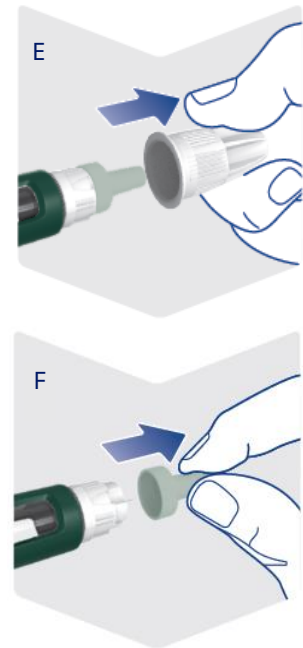
#### Agulhas NovoFine® ou NovoFine® Plus (exemplo)

**Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Verifique o fluxo conforme descrito na “Etapa 2”.** Sempre retire a agulha após cada uso.



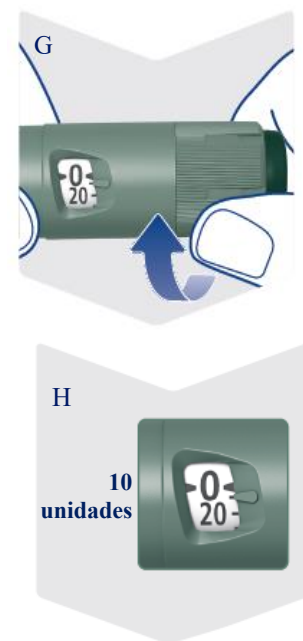
<b>Etapa 1. Prepare sua caneta com uma nova agulha</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Verifique o nome e a concentração no rótulo da caneta</b>, para certificar-se de que ela contém insulina icodeca 700 U/mL.</li> <li>• Retire a tampa da caneta, conforme a Figura A.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sempre verifique se a insulina está límpida e incolor.</b></li> <li>• Olhe através da janela da caneta, conforme a Figura B. Se a insulina parecer turva ou tiver partículas, não use a caneta.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção.</b></li> <li>• Verifique se há algum dano no selo protetor e na tampa externa da agulha. Se você notar algum dano, jogue a agulha fora e use uma nova.</li> <li>• Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor. Veja a Figura C.</li> <li>• <b>Não rosqueie a agulha nova na caneta até que você esteja pronto para aplicar a injeção.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Encaixe a agulha na caneta. Gire até que esteja firmemente acoplada</b>, conforme a Figura D.</li> <li>• <b>A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas.</b> Se você esquecer de remover as duas tampas, você não conseguirá injetar Awiqli®.</li> </ul>	


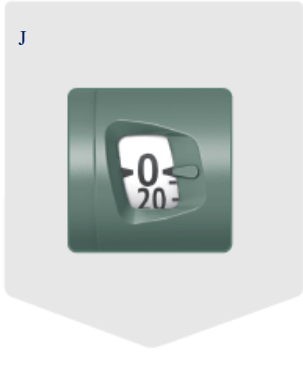
- Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para ser usada depois. Você precisará dela após a injeção para remover a agulha da caneta com segurança. Veja a Figura E.
- **Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.** Conforme a Figura F.
- Uma gota da solução de Awiqli® poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal, mesmo assim, você ainda deve verificar o fluxo de Awiqli® antes de cada injeção, conforme etapa “2. Verifique o fluxo antes de cada injeção”.
- **Nunca utilize uma agulha torta ou danificada.**





#### Etapa 2. Verifique o fluxo antes de cada injeção

- **Sempre verifique o fluxo de insulina antes de cada injeção.** Isso te ajuda a garantir que obtenha sua dose completa de Awiqli®.
- Gire o seletor de dose no sentido horário até a primeira marca (10 unidades) no contador de dose, conforme a Figura G.
- Certifique-se de que a dose está alinhada com o indicador de dose. Veja a Figura H.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure a caneta com a agulha apontando para cima.</li> <li>• <b>Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre -0-. O -0- deve estar alinhado com o indicador de dose.</b></li> <li>• Uma gota de solução de Awiqli® deve aparecer na ponta da agulha. Esta gota indica que a caneta está pronta para ser utilizada, conforme Figura I.</li> <li>• <b>Se nenhuma gota aparecer, repita as etapas de verificação de fluxo por até seis vezes.</b></li> <li>• <b>Se mesmo assim nenhuma gota aparecer,</b> pode ser que a agulha esteja entupida. Troque a agulha conforme descrito nas etapas “1. Prepare sua caneta com uma nova agulha” e “5. Após a injeção”.</li> <li>• Em seguida, verifique o fluxo mais uma vez.</li> <li>• Se o problema continuar, <b>não use a caneta.</b></li> </ul>	<p>I</p> 
<p><b>Etapa 3. Selecione sua dose</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifique se o indicador de dose está no -0-. Veja a Figura J.</li> <li>• Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre a dose que você precisa (em unidades), conforme indicado pelo médico.</li> </ul>	<p>J</p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• As unidades exibidas no contador de dose mostram a dose selecionada. A dose pode ser aumentada em <b>10 unidades</b> por vez.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Você ouvirá um “clique” todas as vezes que girar o seletor de dose. Não selecione a dose contando o número de “cliques” que você ouve.</li> <li>• Se você selecionar a dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando a dose correta se alinhar com o indicador de dose, você selecionou sua dose. <b>Certifique-se de selecionar a dose correta.</b></li> <li>• As imagens ao lado mostram exemplos de como escolher a dose corretamente. Veja a Figura K.</li> <li>• Se o contador de dose parar antes de você selecionar a dose prescrita, consulte a seção “<b>Você tem Awiqli® suficiente?</b>” no final dessas instruções.</li> </ul>	<p>K</p> 
<p><b>Escolha o local da injeção</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escolha o local de injeção no abdômen (mantenha uma distância de 5 cm do seu umbigo), parte superior das pernas ou parte superior dos braços.</li> <li>• Você pode injetar na mesma região do corpo todas as semanas, mas certifique-se que não seja o mesmo local usado na sua última injeção.</li> </ul>	

**Etapa 4. Injetando sua dose**

- Insira a agulha completamente na sua pele. Veja a Figura L.
- Certifique-se de que você pode ver o contador de dose. **Não cubra o contador de dose com os dedos.** Isso pode interromper a injeção.



- **Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador mostre -0-.**
- **Continue pressionando o botão de aplicação com a agulha em sua pele e conte lentamente até 6 (seis) para ter certeza de que recebeu a dose completa.** O -0- deve estar alinhado com o indicador de dose. Veja a Figura M. Você poderá ouvir ou sentir um clique quando o contador de dose voltar para -0-.

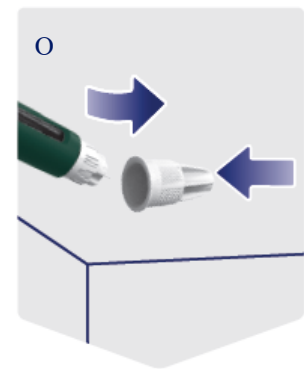




- Retire a agulha da pele, depois solte o botão de aplicação. Veja a Figura N.
- Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de Awiqli® saindo da ponta da agulha. Se isto ocorrer, significa que a dose completa não foi aplicada e você deverá aumentar a frequência da verificação do seu açúcar no sangue.
- Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente para parar o sangramento.
- Você poderá ver uma gota da solução de Awiqli® na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose.



#### **Etapa 5. Após sua injeção**

- Direcione a ponta da agulha para a tampa externa da agulha sobre uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha. Veja a Figura O.
- Assim que a agulha estiver tampada, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha e encaixe-a completamente.



<ul style="list-style-type: none"><li>• Desrosque a agulha (veja a figura P) e a descarte cuidadosamente, conforme descrito no item “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Descarte” desta bula.</li><li>• Nunca tente colocar a tampa interna da agulha novamente. Você poderá se ferir com a agulha.</li><li>• <b>Sempre retire a agulha da caneta após cada injeção.</b> Isto pode evitar contaminação, infecção, entupimento da agulha e administração de dose imprecisa.</li><li>• Nunca guarde a caneta com a agulha acoplada.</li></ul>	<p>P</p> 
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Coloque a tampa na caneta</b> após cada uso para proteger Awiqli® da luz. Veja a Figura Q.</li><li>• Quando a caneta estiver vazia, descarte-a sem a agulha rosqueada, conforme descrito no item “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Descarte” desta bula.</li><li>• A bula e a caixa vazia podem ser descartadas no lixo comum (reciclável).</li></ul>	<p>Q</p> 
<p><b>Você tem Awiqli® suficiente?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Se o contador de dose parar antes de você atingir a dose necessária, não há Awiqli® suficiente para uma dose completa. O número mostrado no contador de dose é o número de unidades restantes na caneta.</li></ul>	

- **Se você precisar de mais Awiqli® do que as unidades restantes na caneta,** você pode dividir sua dose entre duas canetas. Certifique-se de calcular corretamente caso precise dividir sua dose. Se estiver com dúvidas, descarte a caneta usada e aplique a dose completa com uma nova caneta.
- **Se você dividir a dose de forma errada, você injetará muito pouco ou muito Awiqli®, que pode aumentar ou diminuir seu açúcar no sangue.**

**Exemplo: a dose necessária é 100 unidades; o contador de dose para em 70 unidades**



#### **Informações importantes**

- **As agulhas são de uso único. Nunca reutilize as agulhas.** Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, entupimento da agulha e administração errada da dose.
- **Cuide bem da sua caneta.** O manuseio brusco ou uso indevido podem causar administração errada da dose, o que pode levar a um nível muito alto ou muito baixo de açúcar no sangue.
- **Os cuidadores devem ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** para evitar ferimentos e infecção cruzada.
- **Não use a caneta sem ajuda se você tiver alguma deficiência visual e não conseguir ler estas instruções.** Peça ajuda a uma pessoa com boa visão que esteja treinada para usar a caneta Awiqli®.
- **Mantenha a caneta e as agulhas fora do alcance de outras pessoas, principalmente de crianças.**
- **Aplique Awiqli® uma vez por semana.** Se você não aplicar Awiqli® conforme prescrito, isso pode levar a um nível muito alto ou muito baixo de açúcar no sangue.
- **Se você utiliza mais de um tipo de medicamento injetável, é muito importante que sempre verifique o nome e a concentração** no rótulo da caneta antes do uso.
- **Nunca compartilhe** sua caneta ou as agulhas com outras pessoas.

#### **Cuidados com a caneta**

- Não congele Awiqli®. Não use Awiqli® se ele tiver sido congelado. Descarte a caneta.
- Não deixe a caneta cair nem bata contra superfícies duras.
- Evite expor Awiqli® à luz solar direta.
- Mantenha Awiqli® afastado do calor, micro-ondas e da luz.
- Não tente consertar ou desmontar a caneta.
- Não exponha a caneta à poeira, sujeira ou líquidos.
- Não lave, mergulhe ou lubrifique a caneta. Se necessário, limpe-a com um detergente suave em um pano úmido.
- As condições de armazenamento podem ser encontradas no item “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento” desta bula.