sanofi

Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung
Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung im Fertigpen[1]
Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin glargin* und 150 Mikrogramm Lixisenatid in 3 ml Lösung.
Jeder ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin und 50 Mikrogramm Lixisenatid.
Jeder Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin glargin und 0,5 Mikrogramm Lixisenatid.

Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin glargin und 100 Mikrogramm Lixisenatid in 3 ml Lösung.
Jeder ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin und 33 Mikrogramm Lixisenatid.
Jeder Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin glargin und 0,33 Mikrogramm Lixisenatid.

*Insulin glargin wird durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt.

Das Dosisfenster auf dem Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 2,7 mg Metacresol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (SoloStar).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2-)Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet.

Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Suliqua ist in zwei Fertigpens erhältlich, Suliqua-(10–40)-Pen und Suliqua-(30–60)-Pen, die unterschiedliche Dosierungsoptionen bieten. Die Differenzierung zwischen den Pens basiert auf den Dosierungsbereichen der Pens.

- Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Fertigpen ermöglicht Dosisschritte von **10–40 Einheiten** Insulin glargin in Kombination mit **5–20 µg** Lixisenatid [Suliqua-(10–40)-Pen].
- Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Fertigpen ermöglicht Dosisschritte von **30–60 Einheiten** Insulin glargin in Kombination mit **10–20 µg** Lixisenatid [Suliqua-(30–60)-Pen].

Um Medikationsfehler zu vermeiden, muss der Arzt sicherstellen, dass der richtige Pen und die korrekte Anzahl der Dosisschritte auf dem Rezept vermerkt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosierung von Suliqua erfolgt individuell auf Basis des klinischen Ansprechens und wird je nach Insulinbedarf des Patienten titriert. Die Lixisenatid-Dosis wird mit der Insulin-glargin-Dosis erhöht oder reduziert und hängt auch davon ab, welcher Pen verwendet wird.

Anfangsdosis

Die Therapie mit Basalinsulin, Mischinsulin oder GLP-1-Rezeptoragonisten (*Glucagon-like peptide 1*, GLP-1) oder oralen Antidiabetika (mit Ausnahme von Metformin und SGLT-2-Inhibitoren) sollte vor Beginn der Behandlung mit Suliqua beendet werden.

Die Anfangsdosis von Suliqua wird auf Basis der bisherigen Diabetestherapie festgelegt. Dabei darf die empfohlene Anfangsdosis von 10 µg Lixisenatid nicht überschritten werden.

Siehe Tabelle.

Falls Mischinsulin (im Verhältnis 30/70 oder 25/75) angewendet wurde:
Bei einer einmal oder zweimal täglich verabreichten Dosis von Mischinsulin sollte die bisher angewendete volle Mischinsulin-Dosis um 20 % reduziert werden, um die Suliqua-Anfangsdosis festzulegen, wobei zusätzlich die maximal zulässige Anfangsdosis von Lixisenatid (10 µg) wie folgt einzuhalten ist.

- Patienten, die weniger als 12 Einheiten Mischinsulin erhalten, können ähnlich wie Insulin-naive Patienten angesehen werden, wie in der untenstehenden Tabelle dargestellt.
- Falls die bisherige volle Mischinsulin-Dosis 12 bis < 25 Einheiten/Tag betrug, beginnen Sie die Anwendung von Suliqua unter Verwendung eines Suliqua-(10–40)-Pens mit einer Reduktion der bisherigen vollen Mischinsulin-Dosis von 20 %.
- Falls die bisherige volle Mischinsulin-Dosis ≥ 25 bis < 38 Einheiten/Tag betrug, beginnen Sie die Anwendung von Suliqua mit 20 Dosisschritten unter Verwendung eines Suliqua-(10–40)-Pens.
- Falls die bisherige volle Mischinsulin-Dosis ≥ 38 Einheiten/Tag betrug, beginnen Sie die Anwendung von Suliqua mit 30 Dosisschritten unter Verwendung eines Suliqua-(30–60)-Pens.

Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle wird während der Umstellung und in den darauffolgenden ersten Wochen empfohlen, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tageshöchstdosis von Suliqua beträgt 60 Einheiten Insulin glargin und 20 µg Lixisenatid, entsprechend 60 Dosisschritten.

Suliqua sollte einmal täglich in der Stunde vor einer Mahlzeit injiziert werden. Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit wird Suliqua vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit injiziert.

Dosistitration

Suliqua wird je nach individuellem Insulinbedarf des Patienten dosiert. Für eine optimierte Blutzuckereinstellung wird eine Anpassung der Dosis auf Basis des Nüchternblutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Während der Umstellung und in den darauffolgenden Wochen wird eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen.

- Wenn Patienten mit dem Suliqua-(10–40)-Pen beginnen, darf die Dosis mit diesem Pen bis auf 40 Dosisschritte auftitriert werden.
- Bei Dosen > 40 Dosisschritte/Tag muss die Titration mit dem Suliqua-(30–60)-Pen fortgesetzt werden.

[1] Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung im Fertigpen wird in Deutschland nicht in den Verkehr gebracht.

		Bisherige Therapie		
		Insulin-naive Patienten (orale Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptoragonisten)	**Insulin glargin (100 Einheiten/ml)** ≥ 20 bis < 30 Einheiten**	**Insulin glargin (100 Einheiten/ml)** ≥ 30 bis ≤ 60 Einheiten**
Anfangsdosis und Pen	**Suliqua-(10–40)-Pen**	10 Dosisschritte (10 Einheiten/5 µg)*	20 Dosisschritte (20 Einheiten/10 µg)*	
	Suliqua-(30–60)-Pen			30 Dosisschritte (30 Einheiten/10 µg)*

*Einheiten Insulin glargin (100 Einheiten/ml)/µg Lixisenatid.
Patienten, die weniger als 20 Einheiten Insulin glargin erhalten, können ähnlich wie Insulin-naive Patienten angesehen werden.

****Falls ein anderes Basalinsulin angewendet wurde:**

- Bei einem zweimal täglich verabreichten Basalinsulin oder Insulin glargin (300 Einheiten/ml) wird als Anfangsdosis für Suliqua empfohlen, die bisher angewendete Gesamttagesdosis um 20 % zu reduzieren.
- Bei allen anderen Basalinsulinen sollten die gleichen Regeln wie für Insulin glargin (100 Einheiten/ml) angewendet werden.

- Wenn Patienten mit dem Suliqua-(30–60)-Pen beginnen, darf die Dosis mit diesem Pen bis auf 60 Dosisschritte auftitriert werden.
- Bei Gesamttagesdosen > 60 Dosisschritte/Tag darf Suliqua nicht angewendet werden.

Patienten sollten nur unter ärztlicher Kontrolle und mit angemessener Blutzuckerüberwachung Höhe oder Zeitpunkt der Dosierung verändern (siehe Abschnitt 4.4).

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis Suliqua vergessen wurde, sollte sie innerhalb einer Stunde vor der nächsten Mahlzeit gespritzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Suliqua kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Dosis sollte auf Basis von Blutzuckermessungen individuell angepasst werden. Bei älteren Menschen kann eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem kontinuierlich abnehmenden Insulinbedarf führen. Für Lixisenatid ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre ist die therapeutische Erfahrung mit Suliqua eingeschränkt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung von Suliqua nicht empfohlen, da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Lixisenatid vorliegen.
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung für Lixisenatid erforderlich.
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann der Insulinbedarf aufgrund des reduzierten Insulinstoffwechsels vermindert sein. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Suliqua anwenden, können regelmäßige Blutzuckerkontrollen und eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung für Lixisenatid erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund der verringerten Glukoneogenese-Kapazität und des verminderten Insulinabbaus reduziert sein. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können regelmäßige Blutzuckerkontrollen und eine Dosisanpassung von Suliqua erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Suliqua bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Suliqua wird subkutan in den Bauch, den Bereich des Deltamuskels oder den Oberschenkel injiziert.

Die Injektionsstellen müssen innerhalb des gleichen Bereichs (Bauch, Deltamuskel oder Oberschenkel) von Injektion zu Injektion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Die Patienten sind anzuweisen, stets eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Insulinpen-Nadeln erhöht das Risiko, dass diese verstopfen. Dies kann zu Unter- oder Überdosierung führen. Wenn die Nadel verstopft ist, muss der Patient die Anweisungen befolgen, die in der Bedienungsanleitung, die Bestandteil der Packungsbeilage ist, beschrieben sind (siehe Abschnitt 6.6).

Um Dosierungsfehler und eventuelle Überdosierungen zu vermeiden, darf Suliqua niemals mit einer Spritze aus der Patrone des Fertigpens entnommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Diabetes Typ 1

Suliqua darf bei Patienten mit Diabetes Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden.

Wechsel der Injektionsstelle

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Hypoglykämie

Während der Behandlung mit Suliqua war Hypoglykämie die am häufigsten berichtete beobachtete Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8). Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Suliqua-Dosis höher ist als erforderlich.

Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämieneigung führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Dazu zählen:
- ein Wechsel des Injektionsgebietes,
- eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit (z. B. wenn Stressfaktoren entfallen),
- eine ungewohnte, stärkere oder längere körperliche Anstrengung,
- interkurrierende Erkrankungen (z. B. Erbrechen, Durchfall),
- unzureichende Nahrungsaufnahme,
- versäumte Mahlzeiten,
- Alkoholkonsum,
- bestimmte unkompensierte Störungen des endokrinen Systems (z. B. Unterfunktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder Nebennierenrindeninsuffizienz),
- gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5),
- Erhöhung der Suliqua-Dosis bei Patienten mit bereits angemessener oder strenger Blutzuckerkontrolle,
- Lixisenatid und/oder Insulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Daher darf Suliqua nicht in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.

Die Dosierung von Suliqua erfolgt individuell auf Basis des klinischen Ansprechens und wird je nach Insulinbedarf des Patienten titriert (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Unter Lixisenatid wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht nachgewiesen. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis, d. h. anhaltende starke Bauchschmerzen, aufgeklärt werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist die Behandlung mit Suliqua abzusetzen. Falls sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, darf Lixisenatid nicht mehr angewendet werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich schwerer Gastroparese, wurde Suliqua nicht untersucht, daher wird die Anwendung von Suliqua bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz gibt es keine therapeutischen Erfahrungen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Die Verzögerung der Magenentleerung unter Lixisenatid kann die Resorptionsrate oraler Arzneimittel senken. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption oder eine sorgfältige klinische Überwachung erfordern oder die eine enge therapeutische Breite haben, sollte Suliqua mit Vorsicht angewendet werden. Genaue Empfehlungen zur Einnahme solcher Arzneimittel sind in Abschnitt 4.5 aufgeführt.

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptoragonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

Dehydrierung

Patienten, die mit Suliqua behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen einen Flüssigkeitsverlust treffen.

Bildung von Antikörpern

Die Anwendung von Suliqua kann zur Bildung von Antikörpern gegen Insulin glargin und/oder Lixisenatid führen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Antikörper eine Anpassung der Suliqua-Dosis erforderlich machen, um eine Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien auszugleichen.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Patienten müssen angewiesen werden, stets vor jeder Injektion das Penetikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden Suliqua-Pens mit unterschiedlichen Dosierungsbereichen und Verwechslungen mit anderen injizierbaren Antidiabetika zu vermeiden.
Um Dosierungsfehler und eventuelle Überdosierungen zu vermeiden, dürfen sowohl die Patienten als auch das medizinische Fachpersonal das Arzneimittel niemals mit einer Spritze aus der Patrone des Fertigpens entnehmen.

Antidiabetika, die nicht in Kombination mit Suliqua untersucht wurden

Suliqua wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4-)Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen, Gliniden und Pioglitazon untersucht.

Reisen

Um Dosierungsfehler und eventuelle Überdosierungen bei der Umstellung auf eine andere Zeitzone zu vermeiden, sollte der Patient vor der Reise den Rat des Arztes einholen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".
Dieses Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Suliqua durchgeführt. Die nachfolgend aufgeführten Informationen basieren auf Studien mit den Einzelkomponenten.

Pharmakodynamische Interaktionen

Eine Reihe von Substanzen beeinflussen den Glucosestoffwechsel und können eine Dosisanpassung von Suliqua erforderlich machen.

Zu den Substanzen, die eine Verstärkung der Blutzuckersenkung und eine Erhöhung der Anfälligkeit für Hypoglykämie verursachen können, gehören z. B. blutzuckersenkende Arzneimittel, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Disopyramid, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-)-Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Zu den Substanzen, die den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen können, gehören z. B. Kortikosteroide, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazide, Östrogene und Gestagene, Phenothiazinderivate, Somatropin, Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormone, atypische Antipsychotika (z. B. Clozapin und Olanzapin) und Proteaseinhibitoren.

Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Pentamidin kann eine Hypoglykämie verursachen, gelegentlich mit nachfolgender Hyperglykämie.

Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Lixisenatid ist ein Peptid und wird nicht durch Cytochrom P450 verstoffwechselt. In *In vitro*-Studien hat Lixisenatid die Aktivität der getesteten Cytochrom-P450-Isoenzyme und humanen Transportproteine nicht beeinflusst. Für Insulin glargin sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen bekannt.

Die Wirkung der Magenentleerung auf oral anzuwendende Arzneimittel

Die durch Lixisenatid verzögerte Magenentleerung kann die Resorptionsrate oraler Arzneimittel senken. Patienten, die Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite oder der Erfordernis einer sorgfältigen klinischen Überwachung erhalten, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Lixisenatid engmaschig überwacht werden. Diese Arzneimittel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lixisenatid nach einem festen Schema eingenommen werden. Werden diese Arzneimittel zum Essen eingenommen, sollten die Patienten angewiesen werden, diese möglichst zu einer Mahlzeit einzunehmen, bei der kein Lixisenatid appliziert wird.

Bei oralen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit in besonderem Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, wie z. B. Antibiotika, sind die Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die leicht im Magen abgebaut werden können, sollten 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion angewendet werden.

Paracetamol

Paracetamol wurde als Modellarzneimittel verwendet, um die Wirkung von Lixisenatid auf die Magenentleerung zu messen. Nach Einnahme einer Einzeldosis Paracetamol 1.000 mg waren die Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) und Halbwertszeit ($t_{½}$) von Paracetamol unverändert, unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme (vor oder nach der Lixisenatid-Injektion). Bei Einnahme 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Gabe von 10 µg Lixisenatid verringerte sich die C_{max} von Paracetamol um 29 % bzw. 31 % und die mediane t_{max} war um 2,0 bzw. 1,75 Stunden verzögert. Unter der Erhaltungsdosis von 20 µg werden eine weitere Verzögerung der t_{max} sowie eine reduzierte C_{max} von Paracetamol erwartet.
Wurde Paracetamol 1 Stunde vor Lixisenatid verabreicht, waren keine Auswirkungen auf C_{max} und t_{max} von Paracetamol zu beobachten.

Basierend auf diesen Ergebnissen, ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich. Allerdings sollte die bei Einnahme von Paracetamol 1 bis 4 Stunden nach Gabe von Lixisenatid beobachtete verzögerte t_{max} berücksichtigt werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt für die Wirksamkeit erforderlich ist.

Orale Kontrazeptiva

Nach Einnahme einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg) 1 Stunde vor bzw. 11 Stunden nach Applikation von 10 µg Lixisenatid waren C_{max}, AUC, $t_{½}$ und t_{max} von Ethinylestradiol bzw. Levonorgestrel unverändert.

Bei Einnahme des oralen Kontrazeptivums 1 Stunde vor bzw. 4 Stunden nach Lixisenatid waren AUC und $t_{½}$ von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert, während sich die C_{max} von Ethinylestradiol um 52 % bzw. 39 % und die C_{max} von Levonorgestrel um 46 % bzw. 20 % verringerten und die mediane t_{max} um 1 bis 3 Stunden verzögert wurde.
Die Verringerung der C_{max} ist nur von begrenzter klinischer Relevanz und eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva nicht erforderlich.

Atorvastatin

Bei gleichzeitiger morgendlicher Gabe von Lixisenatid 20 µg und Atorvastatin 40 mg über 6 Tage wurde die Atorvastatin-Exposition nicht beeinflusst, während sich die C_{max} um 31 % verringerte und die t_{max} sich um 3,25 Stunden verzögerte.

Eine solche Verzögerung der t_{max} war nicht zu beobachten, wenn Atorvastatin abends und Lixisenatid morgens angewendet wurde, jedoch waren AUC und C_{max} von Atorvastatin um 27 % bzw. 66 % erhöht.

Diese Veränderungen sind nicht klinisch relevant, daher ist keine Dosisanpassung von Atorvastatin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

Warfarin und andere Kumarinderivate

Die gleichzeitige Einnahme von Warfarin 25 mg zeigte bei wiederholter Applikation von Lixisenatid 20 µg keine Auswirkungen auf AUC oder INR (*International Normalised*

Ratio), während sich die C_{max} um 19 % verringerte und sich die t_{max} um 7 Stunden verzögerte.
Aufgrund dieser Ergebnisse ist keine Dosisanpassung von Warfarin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich. Allerdings empfiehlt es sich, bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Kumarinderivaten behandelt werden, zu Beginn oder bei Beenden der Behandlung mit Lixisenatid den INR-Wert engmaschig zu überwachen.

Digoxin

Nach gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Digoxin 0,25 mg war die AUC von Digoxin im *Steady State* nicht beeinflusst. Die t_{max} von Digoxin verzögerte sich um 1,5 Stunden und die C_{max} verringerte sich um 26 %. Basierend auf diesen Ergebnissen, ist keine Dosisanpassung von Digoxin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

Ramipril

Bei gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Ramipril 5 mg über 6 Tage nahm die AUC von Ramipril um 21 % zu, während sich die C_{max} um 63 % verringerte. AUC und C_{max} des aktiven Metaboliten (Ramiprilat) wurden nicht beeinflusst. Die t_{max} von Ramipril und Ramiprilat war um ca. 2,5 Stunden verzögert. Basierend auf diesen Ergebnissen, ist keine Dosisanpassung von Ramipril bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Suliqua bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Für Suliqua, Insulin glargin oder Lixisenatid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) mit Insulin glargin deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Insulin glargin hin. Tierexperimentelle Daten mit Insulin glargin ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lixisenatid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lixisenatid haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Die Anwendung von Suliqua während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin glargin oder Lixisenatid in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Suliqua unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Lixisenatid oder Insulin glargin ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Suliqua hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann jedoch aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z. B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung mit Suliqua am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden, in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden unten nach Systemorganklasse und nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100; selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000; sehr selten: < 1/10.000); nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die folgende Tabelle beschreibt die Anzahl der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien (≤ 3,9 mmol/l) und schweren Hypoglykämien für Suliqua und das Vergleichspräparat***.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5.

*** Liraglutid, Exenatid BID (zweimal täglich) oder mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, Dulaglutid oder Albiglutid.

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Urtikaria		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie				
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl	Kopfschmerz Dysgeusie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Diarrhö Erbrechen	Dyspepsie Abdominalschmerz	Verzögerte Magenentleerung	
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis, Cholezystitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Kutane Amyloidose Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	Ermüdung		

Tabelle 2: Dokumentierte symptomatische oder schwere hypoglykämische Nebenwirkungen

	Insulin-naive Patienten			Umstellung von Basalinsulin		Umstellung von GLP-1-Rezeptoragonist (RA)***	
	Suliqua	**Insulin glargin**	**Lixisenatid**	**Suliqua**	**Insulin glargin**	**Suliqua**	**GLP-1-RA*** **
N	469	467	233	365	365	255	256
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie*							
Patienten mit Ereignis, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0 %)	155 (42,5 %)	71 (27,8 %)	6 (2,3 %)
Ereignisse pro Patientenjahr, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Schwere Hypoglykämie**							
Ereignisse pro Patientenjahr, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01	< 0,01	0

* Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie war ein Ereignis, bei dem typische Symptome einer Hypoglykämie von einer gemessenen Plasmaglucosekonzentration von ≤ 3,9 mmol/l begleitet wurden.

** Schwere symptomatische Hypoglykämie war ein Ereignis, bei dem die Hilfe eines Dritten erforderlich war, um aktiv Kohlenhydrate oder Glukagon zu verabreichen oder andere wiederbelebende Maßnahmen zu ergreifen.

*** Liraglutid, Exenatid BID (zweimal täglich) oder mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, Dulaglutid oder Albiglutid.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö) waren häufig beobachtete Nebenwirkungen während des Behandlungszeitraums. Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen traten bei mit Suliqua behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 8,4 %, 2,2 % bzw. 2,2 % auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen (Urtikaria), die möglicherweise mit Suliqua im Zusammenhang stehen, wurden bei 0,3 % der Patienten beobachtet. Für Insulin glargin und Lixisenatid wurden nach der Markteinführung Fälle von generalisierten allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion und Angioödem berichtet.

Immunogenität

Die Anwendung von Suliqua kann eine Bildung von Antikörpern gegen Insulin glargin und/oder Lixisenatid verursachen.

Die Häufigkeit der Antikörperbildung gegen Insulin glargin betrug 21 % bzw. 26,2 %. Bei ca. 93 % der Patienten zeigten die Antikörper gegen Insulin glargin eine Kreuzreaktivität gegen Humaninsulin. Die Häufigkeit der Antikörperbildung gegen Lixisenatid betrug ca. 43 %. Weder der Status der Anti-Insulinglargin-Antikörper noch der Status der Anti-Lixisenatid-Antikörper hatte einen klinisch relevanten Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei Insulinen kann es an der Injektionsstelle zu einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose kommen, die die Insulinresorption im betroffenen Bereich verzögert. Ein ständiger Wechsel der Einstichstelle innerhalb des gegebenen Injektionsbereichs kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei einigen (1,7 %) der mit Insulin, einschließlich Suliqua, behandelten Patienten traten Erytheme, lokale Ödeme und Pruritus (Juckreiz) an der Injektionsstelle auf.

Herzfrequenz

Bei Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde ein Anstieg der Herzfrequenz berichtet, ein vorübergehender Anstieg wurde auch in einigen Studien mit Lixisenatid beobachtet. In den Phase-3-Studien mit Suliqua war keine Erhöhung der mittleren Herzfrequenz zu beobachten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen können sich entwickeln, wenn ein Patient mehr Suliqua als erforderlich erhält.

Leichte Episoden von Hypoglykämie können normalerweise durch die orale Einnahme von Kohlenhydraten behandelt werden. Anpassungen der Arzneimitteldosis, der Essgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität können erforderlich sein.
Schwerere Episoden von Hypoglykämie mit Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Beeinträchtigungen können mit Glukagon oder intravenöser Gabe von konzentrierter Glucose behandelt werden. Anhaltende Kohlenhydrataufnahme und Beobachtung können erforderlich sein, da nach einer scheinbaren klinischen Erholung erneut eine Hypoglykämie auftreten kann.

Im Falle von gastrointestinalen Nebenwirkungen sind entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten angemessene unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend.
ATC-Code: A10AE54.

Wirkmechanismus

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kombiniert Suliqua zwei Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen: Insulin glargin, ein Basalinsulinanalogon (wirkt insbesondere auf die Nüchternglucosewerte), und Lixisenatid, ein GLP-1-Rezeptoragonist (wirkt insbesondere auf die postprandialen Glucosewerte).

Insulin glargin

Die Hauptwirkung von Insulin, einschließlich Insulin glargin, ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel durch eine Stimulierung der peripheren Glucoseaufnahme, insbesondere durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe, sowie durch Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse und die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese.

Lixisenatid

Lixisenatid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glucoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert und die Freisetzung von Glukagon aus Alphazellen unterdrückt.
Lixisenatid stimuliert die Insulinsekretion bei hohem Blutzuckerspiegel, jedoch nicht bei Normoglykämie, wodurch das Hypoglykämierisiko begrenzt wird. Gleichzeitig wird die Sekretion von Glukagon unterdrückt. Im Falle einer Hypoglykämie bleibt der „Rettungsmechanismus" der Glukagonsekretion erhalten. Eine präprandiale Injektion von Lixisenatid verlangsamt zusätzlich die Magenentleerung, wodurch die mit der Nahrung

zugeführte Glucose langsamer resorbiert und dem Blutkreislauf zugeführt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Suliqua

Die Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid hat keinen Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung von Insulin glargin. Der Einfluss der Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid auf die Pharmakodynamik von Lixisenatid wurde nicht in Phase-1-Studien untersucht.
Übereinstimmend mit einem relativ konstanten Konzentrations-Zeit-Profil über 24 Stunden ohne ausgeprägten Peak bei Gabe von Insulin glargin allein, war das Glucoseutilisations-Zeit-Profil bei Gabe der Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid ähnlich.
Der zeitliche Verlauf der Wirkung von Insulinen, einschließlich Suliqua, kann inter- und intraindividuell variieren.

Insulin glargin

In klinischen Studien mit Insulin glargin (100 Einheiten/ml) zeigt intravenös appliziertes Insulin glargin auf molarer Ebene (d. h. bei Gabe der gleichen Dosis) einen mit Humaninsulin vergleichbaren blutzuckersenkenden Effekt.

Lixisenatid

In einer 28-tägigen placebokontrollierten Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führten 5 bis 20 µg Lixisenatid zu einer statistisch signifikanten Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels nach dem Frühstück, Mittagessen und Abendessen.

Magenentleerung

Nach einer standardisierten, radioaktiv markierten Testmahlzeit wurde in der oben erwähnten Studie bestätigt, dass Lixisenatid die Magenentleerung verzögert und dadurch die postprandiale Glucoseresorption reduziert. Die verzögernde Wirkung auf die Magenentleerung wurde bis zum Ende der Studie aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Suliqua zur Blutzuckerkontrolle wurden in drei randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht:

- Add-on-Therapie zu Metformin (Insulin-naiv),
- Umstellung von Basalinsulin,
- Umstellung von GLP-1-Rezeptoragonist.

In jeder der aktiv kontrollierten klinischen Studien erzielte die Behandlung mit Suliqua klinisch und statistisch signifikante Verbesserungen des Hämoglobin-A1c-(HbA1c-)-Werts.
Bei Erreichen niedrigerer HbA1c-Spiegel und einer stärkeren HbA1c-Senkung führte die Behandlung mit dem Kombinationsprodukt im Vergleich zu Insulin glargin allein nicht zu erhöhten Raten an Hypoglykämien (siehe Abschnitt 4.8).

In der klinischen Studie als Add-on-Therapie zu Metformin wurde die Behandlung mit 10 Dosisschritten begonnen (10 Einheiten Insulin glargin und 5 µg Lixisenatid). In der klinischen Studie zur Umstellung von einem Basalinsulin betrug die Anfangsdosis 20 Dosisschritte (20 Einheiten Insulin glargin und 10 µg Lixisenatid) oder 30 Dosisschritte (30 Einheiten Insulin glargin und 10 µg Lixisenatid) je nach vorheriger Insulindosis, siehe Abschnitt 4.2. In beiden Studien wurde die Dosis einmal wöchentlich auf Basis selbst gemessener Nüchternblutzuckerwerte titriert.

Add-on-Therapie zu Metformin (Insulin-naiv)

Klinische Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit oralen Antidiabetika (OAD) nicht ausreichend kontrolliert waren
Insgesamt 1.170 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in einer nicht verblindeten (*open label*), 30-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie randomisiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Suliqua im Vergleich zu den Einzelkomponenten, Insulin glargin (100 Einheiten/ml) und Lixisenatid (20 µg), zu untersuchen.

Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Metformin allein oder mit Metformin und einem zweiten OAD behandelt wurden, bei dem es sich um einen Sulfonylharnstoff, ein Glinid, einen SGLT-2-Inhibitor oder einen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)Inhibitor handeln konnte, und die mit dieser Behandlung nicht ausreichend kontrolliert waren (HbA1c-Werte zwischen 7,5 % und 10 % bei Patienten, die bisher mit Metformin allein behandelt wurden, und zwischen 7 % und 9 % bei Patienten, die bisher mit Metformin und einem weiteren OAD behandelt wurden), durchliefen eine 4-wöchige Run-in-Phase. Während dieser Run-in-Phase wurde die Metformin-Behandlung optimiert und alle anderen OAD abgesetzt. Am Ende der Run-in-Phase wurden Patienten, die noch immer nicht ausreichend kontrolliert waren (HbA1c zwischen 7 % und 10 %), entweder auf Suliqua, Insulin glargin oder Lixisenatid randomisiert. Von den 1.479 in die Run-in-Phase eingeschlossenen Patienten wurden 1.170 randomisiert. Die Hauptgründe für das Nichteintreten in die randomisierte Phase waren Nüchternblutzuckerwerte > 13,9 mmol/l und HbA1c-Werte < 7 % oder > 10 % am Ende der Run-in-Phase.

Die randomisierte Typ-2-Diabetes-Population wies die folgenden Charakteristika auf: Das Durchschnittsalter betrug 58,4 Jahre, wobei die Mehrheit (57,1 %) zwischen 50 und 64 Jahre alt war, 50,6 % waren männlich. Der durchschnittliche BMI-Ausgangswert betrug 31,7 kg/m^2, wobei 63,4 % der Patienten einen BMI ≥ 30 kg/m^2 hatten. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei ca. 9 Jahren. Metformin war als Begleittherapie verpflichtend, 58 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Screenings ein zweites OAD, bei 54 % der Patienten handelte es sich dabei um einen Sulfonylharnstoff.

In Woche 30 zeigte Suliqua eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c-Werts (p-Wert < 0,0001) im Vergleich zu den Einzelkomponenten. In einer vorab spezifizierten Analyse dieses primären Endpunkts waren die beobachteten Unterschiede im Hinblick auf den HbA1c-Ausgangswert (< 8 % oder ≥ 8 %) oder die Anwendung von OAD bei Studienbeginn (Metformin allein oder Metformin mit einem zweiten OAD) konsistent.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 7 für die weiteren Studienendpunkte.

Patienten in der Suliqua-Gruppe berichteten eine statistisch signifikant stärkere Senkung in dem durch Blutzuckerselbstkontrolle ermittelten durchschnittlichen 7-Punkte-Profil von Studienbeginn bis Woche 30 (–3,35 mmol/l) im Vergleich zu Patienten in der Insulin-glargin-Gruppe (–2,66 mmol/l;

Tabelle 3: Ergebnisse nach 30 Wochen – Klinische Studie Add-on-Therapie zu Metformin (*Modified-intention-to-treat*-[mITT-]Population)

	Suliqua	**Insulin glargin**	**Lixisenatid**
Patientenzahl (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
Ausgangswert (Mittelwert; nach der Run-in-Phase)	8,1	8,1	8,1
Ende der Studie (Mittelwert)	6,5	6,8	7,3
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–1,6	–1,3	–0,9
Unterschied vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)		–0,3 [–0,4; –0,2] (< 0,0001)	
Unterschied vs. Lixisenatid [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)			–0,8 [–0,9; –0,7] (< 0,0001)
Anzahl an Patienten (%), die in Woche 30 einen HbA1c-Wert < 7 % erreichen*	345 (74 %)	277 (59 %)	77 (33 %)

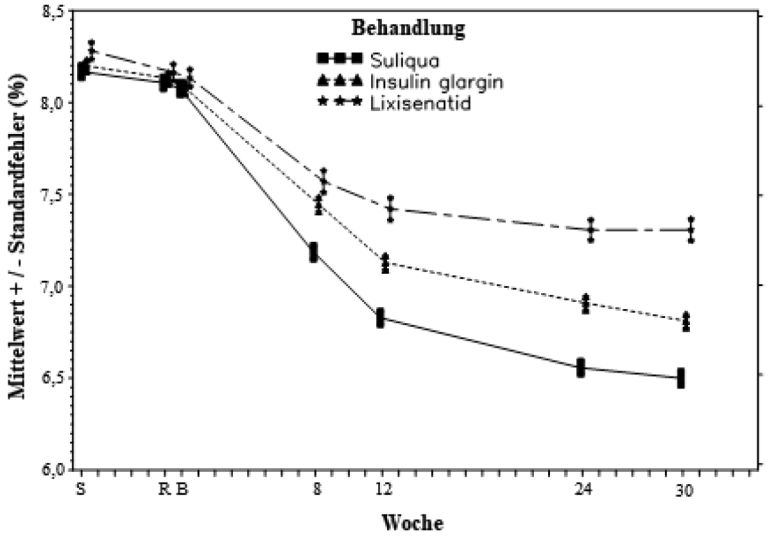
Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle 3

	Suliqua	Insulin glargin	Lixisenatid
Patientenzahl (mITT)	468	466	233
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert (Mittelwert)	9,88	9,75	9,79
Ende der Studie (Mittelwert)	6,32	6,53	8,27
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–3,46	–3,27	–1,50
Unterschied vs. Insulin glargin (Mittelwert) [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)		–0,19 [–0,420 bis 0,038] (0,1017)	
Unterschied vs. Lixisenatid (Mittelwert) [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)			–1,96 [–2,246 bis –1,682] (< 0,0001)
PPG nach 2 Stunden (mmol/l)**			
Ausgangswert (Mittelwert)	15,19	14,61	14,72
Ende der Studie (Mittelwert)	9,15	11,35	9,99
Veränderung zum Ausgangswert	–5,68	–3,31	–4,58
Unterschied vs. Insulin glargin (Mittelwert) [95 %-Konfidenzintervall]		–2,38 (–2,79 bis –1,96)	
Unterschied vs. Lixisenatid (Mittelwert) [95 %-Konfidenzintervall]			–1,10 (–1,63 bis –0,57)
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	89,4	89,8	90,8
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–0,3	1,1	–2,3
Vergleich vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)		–1,4 [–1,9 bis–0,9] (< 0,0001)	
Vergleich vs. Lixisenatid [95 %-Konfidenzintervall]*			2,01 [1,4 bis 2,6]
Anzahl an Patienten (%), die in Woche 30 einen HbA1c-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme erreichen	202 (43,2 %)	117 (25,1 %)	65 (27,9 %)
Proportionaler Unterschied vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)		18,1 [12,2 bis 24,0] (< 0,0001)	
Proportionaler Unterschied vs. Lixisenatid [95 %-Konfidenzintervall]*			15,2 [8,1 bis 22,4]
Insulin-glargin-Tagesdosis			
Insulindosis in Woche 30 (Mittelwert)	39,8	40,5	nicht zutreffend

*Nicht Bestandteil des vorab festgelegten schrittweisen Testverfahrens.
**PPG (postprandiale Glucose) nach 2 Stunden abzüglich des Glucosewerts vor der Mahlzeit.

Abbildung 1: Mittlerer HbA1c-Wert (%) bei den Besuchsterminen während des 30-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums – mITT-Population



Unterschied –0,69 mmol/l) und Patienten in der Lixisenatid-Gruppe (–1,95 mmol/l; Unterschied –1,40 mmol/l) (p < 0,0001 für beide Vergleiche). Zu allen Zeitpunkten waren die durchschnittlichen 30-Wochen-Plasmaglucosewerte in der Suliqua-Gruppe niedriger als in der Insulin-glargin-Gruppe und der Lixisenatid-Gruppe, mit Ausnahme des Werts vor dem Frühstück, der in der Suliqua-Gruppe und der Insulin-glargin-Gruppe vergleichbar war.

Umstellung von Basalinsulin

Klinische Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die durch ein Basalinsulin nicht ausreichend kontrolliert waren

Insgesamt 736 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an einer randomisierten, 30-wöchigen, aktiv kontrollierten, nicht verblindeten (*open label*), zweiarmigen, multizentrischen Studie mit Parallelgruppendesign teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Suliqua im Vergleich zu Insulin glargin (100 Einheiten/ml) zu untersuchen.

Die gescreenten Patienten hatten Typ-2-Diabetes und wurden seit mindestens 6 Monaten mit einem Basalinsulin behandelt. Die Patienten erhielten eine stabile Tagesdosis zwischen 15 und 40 Einheiten allein oder in Kombination mit einem oder zwei OAD (Metformin oder ein Sulfonylharnstoff oder ein Glinid oder ein SGLT-2-Inhibitor oder ein DPP-4-Inhibitor), hatten einen HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 10 % (mittlerer HbA1c-Wert zum Zeitpunkt des Screenings 8,5 %) und einen Nüchternblutzuckerwert kleiner oder gleich 10,0 mmol/l oder 11,1 mmol/l, je nach vorhergehender Diabetesbehandlung.

Nach dem Screening traten geeignete Patienten (n = 1.018) in eine 6-wöchige Run-in-Phase ein, in der die Patienten entweder mit Insulin glargin weiterbehandelt oder umgestellt wurden, falls sie ein anderes Basalinsulin anwendeten. Die Insulindosis wurde unter weiterer Einnahme von Metformin (falls dies bisher eingenommen wurde) titriert/stabilisiert. Alle anderen OAD wurden abgesetzt.
Am Ende der Run-in-Phase wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert zwischen 7 und 10 %, einem Nüchternblutzuckerwert ≤ 7,77 mmol/l und einer Insulin-glargin-Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten entweder auf Suliqua (n = 367) oder Insulin glargin (n = 369) randomisiert.

Diese Typ-2-Diabetes-Population wies die folgenden Charakteristika auf: Das Durchschnittsalter betrug 60,0 Jahre, die Mehrheit (56,3 %) war zwischen 50 und 64 Jahre alt und 53,3 % waren weiblich. Der durchschnittliche BMI-Ausgangswert betrug 31,1 kg/m^2, bei 57,3 % der Patienten war der BMI ≥ 30 kg/m^2. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug ca. 12 Jahre, und die Durchschnittsdauer der vorhergehenden Basalinsulin-Behandlung lag bei ungefähr 3 Jahren. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 64,4 % der Patienten Insulin glargin als Basalinsulin und 95 % erhielten mindestens ein begleitendes OAD.
In Woche 30 zeigte sich unter Suliqua eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c-Werts (p-Wert < 0,0001) im Vergleich zu Insulin glargin.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 2 auf Seite 9 für die anderen Endpunkte in der Studie.

Umstellung von GLP-1-Rezeptoragonist

Klinische Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten nicht ausreichend kontrolliert waren
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Suliqua wurden im Vergleich zu einer bei Studienbeginn unverändert fortgesetzten Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten in einer 26-wöchigen randomisierten, nicht verblindeten (*open label*) Studie untersucht. In die Studie wurden 514 nicht ausreichend kontrollierte Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen (HbA1c-Werte jeweils einschließlich 7 % bis 9 %), die für mindestens 4 Monate mit Liraglutid oder Exenatid oder für mindestens 6 Monate mit Dulaglutid, Albiglutid oder Exenatid mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, in der jeweils maximal verträglichen Dosierung, zusätzlich zu Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon, einem SGLT-2-Inhibitor oder beidem behandelt wurden. Geeignete Patienten wurden, zusätzlich zu ihren bisher angewendeten OAD, entweder auf Suliqua oder auf die Fortsetzung ihrer bisherigen Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten randomisiert.

Tabelle 4: Ergebnisse nach 30 Wochen – Studie Typ-2-Diabetes nicht kontrolliert mit einem Basalinsulin, mITT-Population

	Suliqua	**Insulin glargin**
Patientenzahl (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
Ausgangswert (Mittelwert; nach der Run-in-Phase)	8,1	8,1
Ende der Behandlung (Mittelwert)	6,9	7,5
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–1,1	–0,6
Unterschied vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	–0.5 [–0,6; –0,4] (< 0,0001)	
Patienten [n (%)], die in Woche 30 einen HbA1c-Wert < 7 % erreichen*	201 (54,9 %)	108 (29,6 %)
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Ausgangswert (Mittelwert)	7,33	7,32
Ende der Studie (Mittelwert)	6,78	6,69
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–0,35	–0,46
Unterschied vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall]	0,11 (–0,21 bis 0,43)	
PPG nach 2 Stunden (mmol/l)**		
Ausgangswert (Mittelwert)	14,85	14,97
Ende der Studie (Mittelwert)	9,91	13,41
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–4,72	–1,39
Unterschied vs. Insulin glargin (Durchschnitt) [95 %-Konfidenzintervall]	–3,33 (–3,89 bis –2,77)	
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	87,8	87,1
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–0,7	0,7
Vergleich vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	–1,4 [–1,8 bis –0,9] (< 0,0001)	
Anzahl (%) an Patienten, die in Woche 30 einen HbA1c-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme erreichen	125 (34,2 %)	49 (13,4 %)
Proportionaler Unterschied vs. Insulin glargin [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	20,8 [15,0 bis 26,7] (< 0,0001)	
Insulin-glargin-Tagesdosis		
Ausgangswert (Mittelwert)	35,0	35,2
Endpunkt (Mittelwert)	46,7	46,7
Veränderung der Insulindosis in Woche 30 (Mittelwert)	10,6	10,9

*Nicht Bestandteil des vorab festgelegten schrittweisen Testverfahrens.
**PPG (postprandiale Glucose) nach 2 Stunden abzüglich des Glucosewerts vor der Mahlzeit.

Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 59,7 % der Studienteilnehmer einen einmal oder zweimal täglich anzuwendenden GLP-1-Rezeptoragonisten und 40,3 % einen einmal wöchentlich anzuwendenden GLP-1-Rezeptoragonisten. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 6,6 % der Studienteilnehmer Pioglitazon und 10,1 % einen SGLT-2-Inhibitor in Kombination mit Metformin. Die Studienpopulation wies die folgenden Charakteristika auf: Das mittlere Alter betrug 59,6 Jahre, 52,5 % der Studienteilnehmer waren männlich. Die mittlere Diabetesdauer war 11 Jahre, die mittlere Dauer der bisherigen Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten lag bei 1,9 Jahren, der mittlere BMI betrug etwa 32,9 kg/m^2, die mittlere eGFR 87,3 ml/min/1,73 m^2, und 90,7 % der Patienten hatten eine eGFR ≥ 60 ml/min.

In Woche 26 zeigte Suliqua eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes (p < 0,0001). Eine präspezifizierte Analyse nach dem zum Zeitpunkt des Screenings angewendeten GLP-1-Rezeptoragonist-Untertyp (einmal/zweimal tägliche oder wöchentliche Formulierung) zeigte in Woche 26 eine vergleichbare HbA1c-Änderung in allen Subgruppen sowie Konsistenz mit der primären Analyse der Gesamtpopulation. Die mittlere Tagesdosis von Suliqua in Woche 26 betrug 43,5 Dosisschritte.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 9 und Abbildung 3 auf Seite 10 für die weiteren Studienendpunkte.

Abbildung 2: Mittlerer HbA1c-Wert (%) bei den Besuchsterminen während des 30-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums – mITT-Population

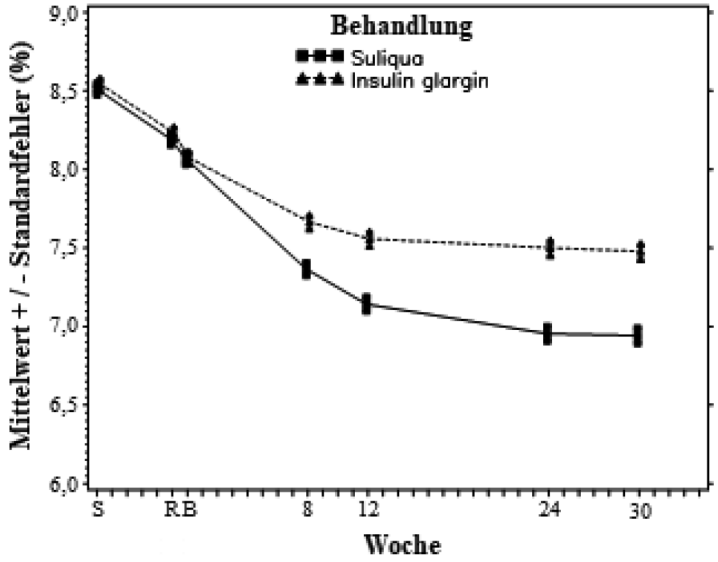


Tabelle 5: Ergebnisse nach 26 Wochen – Studie Typ-2-Diabetes nicht kontrolliert mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten, mITT-Population

	Suliqua	GLP-1-RA*
Patientenzahl (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
Ausgangswert (Mittelwert; nach der Run-in-Phase)	7,8	7,8
Ende der Behandlung (Mittelwert)	6,7	7,4
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–1,0	–0,4
Unterschied vs. GLP-1-Rezeptoragonist [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	–0,6 [–0,8; –0,5] (< 0,0001)	
Patienten [n (%)], die in Woche 26 einen HbA1c-Wert < 7 % erreichen	156 (61,9 %)	65 (25,7 %)
Prozentualer Unterschied (95 %-Konfidenzintervall) vs. GLP-1-Rezeptoragonist	36,1 % [28,1 % bis 44 %]	
p-Wert	< 0,0001	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Ausgangswert (Mittelwert)	9,06	9,45
Ende der Studie (Mittelwert)	6,86	8,66
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–2,28	–0,60
Unterschied vs. GLP-1-Rezeptoragonist [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	–1,67 [–2,00 bis –1,34] (< 0,0001)	
PPG nach 2 Stunden (mmol/l)**		
Ausgangswert (Mittelwert)	13,60	13,78
Ende der Studie (Mittelwert)	9,68	12,59
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	–4,00	–1,11
Unterschied vs. GLP-1-Rezeptoragonist (Mittelwert) [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	–2,9 [–3,42 bis –2,28] (< 0,0001)	
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	93,01	95,49
Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwert)	1,89	–1,14
Vergleich vs. GLP-1-Rezeptoragonist [95 %-Konfidenzintervall] (p-Wert)	–3,03 [2,417 bis 3,643] (< 0,0001)	

* Liraglutid, Exenatid BID (zweimal täglich) oder mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, Dulaglutid oder Albiglutid.

** PPG (postprandiale Glucose) nach 2 Stunden abzüglich des Glucosewerts vor der Mahlzeit.

Gleichzeitige Anwendung von Suliqua und SGLT-2-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Suliqua und SGLT-2-Inhibitoren wird unterstützt durch Subgruppenanalysen aus drei randomisierten klinischen Phase-3-Studien (119 Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich zur Insulin glargin/Lixisenatid-Kombination erhielten).

Eine Studie wurde in Europa und Nordamerika durchgeführt und erfasste Daten von 26 Patienten (10,1 %), die gleichzeitig mit Insulin glargin/Lixisenatid, Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor behandelt wurden. Zwei weitere Studien aus dem klinischen Entwicklungsprogramm der Phase 3 für Japan schlossen Patienten ein, die mit oralen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert waren, und erfassten Daten von 59 Patienten (22,7 %) bzw. 34 Patienten (21,1 %), die gleichzeitig einen SGLT-2-Inhibitor und Insulin glargin/Lixisenatid erhielten.

Die Daten aus diesen drei Studien zeigen, dass Suliqua bei Patienten, die mit ihrer bisherigen Therapie einschließlich eines SGLT-2-Inhibitors nicht ausreichend kontrolliert waren, zu einer im Vergleich zum Komparator (Insulin glargin, Lixisenatid, Liraglutid, Exenatid BID oder mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, Dulaglutid oder Albiglutid) stärkeren HbA1c-Senkung führt. Dabei war das Hypoglykämierisiko nicht erhöht, und es gab keine relevanten Unterschiede im allgemeinen Sicherheitsprofil zwischen den Patienten mit oder ohne SGLT-2-Inhibitor-Therapie.

Kardiovaskuläre Endpunktstudien

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin glargin und Lixisenatid wurde bereits in den klinischen Studien ORIGIN und ELIXA nachgewiesen. Mit Suliqua wurde keine separate kardiovaskuläre Endpunktstudie durchgeführt.

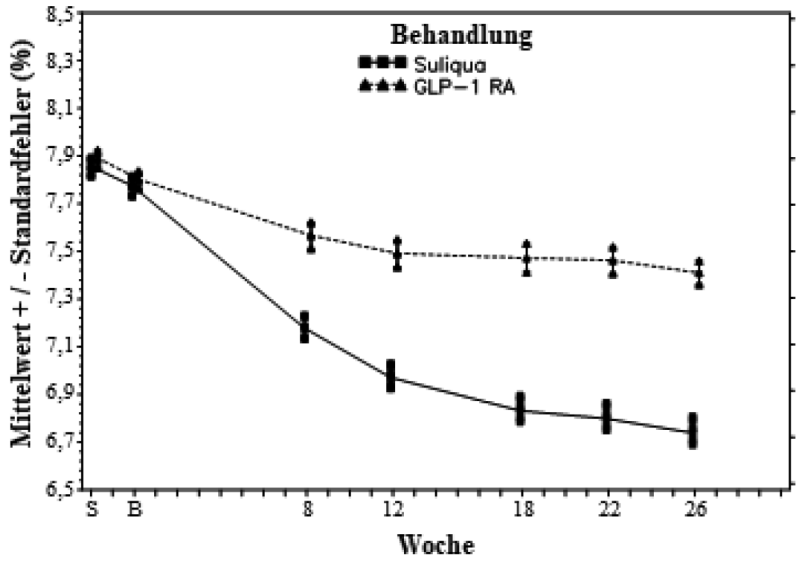
Insulin glargin

Die Studie „Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention" (ORIGIN) war eine nicht verblindete (*open label*), randomisierte Studie mit 12.537 Patienten, in der Insulin glargin 100 Einheiten/ml mit der Standardtherapie bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (*major adverse cardiovascular event*, MACE) verglichen wurde. MACE war definiert als zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie betrug 6,2 Jahre. Die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse war in der ORIGIN-Studie bei Insulin glargin 100 Einheiten/ml und der Standardtherapie vergleichbar (*Hazard Ratio* [95 %-KI] für MACE; 1,02 [0,94; 1,11]).

Lixisenatid

Die ELIXA-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multinationale Studie, in der die kardiovaskulären Endpunkte unter der Behandlung mit Lixisenatid bei Patienten (n = 6.068) mit Typ-2-Diabetes nach einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom untersucht wurden. Der primäre zusammengesetzte Wirksam-

Abbildung 3: Mittlerer HbA1c-Wert (%) bei den Besuchsterminen während des 26-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums – mITT-Population



keitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Die mediane Beobachtungsdauer der Studie betrug 25,8 und 25,7 Monate in der Lixisenatid-Gruppe bzw. der Placebo-Gruppe.

Die Inzidenz des primären Endpunkts war in der Lixisenatid-Gruppe (13,4 %) und der Placebo-Gruppe (13,2 %) vergleichbar: Die *Hazard Ratio* (HR) für Lixisenatid vs. Placebo betrug 1,017; bei einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 0,886 bis 1,168.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Suliqua eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Diabetes Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Das Verhältnis von Insulin glargin zu Lixisenatid hat keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Insulin glargin und Lixisenatid in Suliqua.

Nach subkutaner Injektion von Insulin glargin/Lixisenatid-Kombinationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigte Insulin glargin keinen ausgeprägten Peak. Die Insulin-glargin-Exposition nach Gabe der Insulin glargin/Lixisenatid-Kombination betrug 86 bis 88 %, verglichen mit separaten, gleichzeitig verabreichten Injektionen von Insulin glargin und Lixisenatid. Dieser Unterschied wird als klinisch nicht relevant betrachtet.

Nach subkutaner Injektion von Insulin glargin/Lixisenatid-Kombinationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes lag die mediane t_{max} von Lixisenatid im Bereich von 2,5 bis 3,0 Stunden. Die AUC war vergleichbar, während die C_{max} von Lixisenatid, verglichen mit separaten, gleichzeitig verabreichten Injektionen von Insulin glargin und Lixisenatid, um 22 bis 34 % leicht abnahm, was wahrscheinlich klinisch nicht relevant ist.

Bei subkutaner Gabe von Lixisenatid als Monotherapie in Abdomen, Oberarm (M. deltoideus) oder Oberschenkel zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Insulin glargin nach subkutaner Applikation von Insulin glargin/Lixisenatid-Kombinationen (V_{ss}/F) beträgt ca. 1.700 l.

Lixisenatid weist eine mäßige Bindung (55 %) an Humanproteine auf. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Lixisenatid nach subkutaner Applikation von Insulin glargin/Lixisenatid-Kombinationen (V_z/F) beträgt ca. 100 l.

Biotransformation

Eine Metabolismusstudie bei Diabetikern, die nur Insulin glargin erhielten, zeigte, dass Insulin glargin schnell am Carboxy-Ende der Beta-Kette abgebaut wird, wodurch zwei aktive Metaboliten M1 (21^A-Gly-Insulin) und M2 (21^A-Gly-des-30^B-Thr-Insulin) entstehen. Im Plasma zirkuliert als Hauptbestandteil der Metabolit M1. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zeigen, dass die Wirkung der subkutanen Injektion von Insulin glargin in erster Linie auf der M1-Exposition beruht.

Als Peptid wird Lixisenatid über glomeruläre Filtration, gefolgt von tubulärer Rückresorption und anschließender Proteolyse, eliminiert. Die dadurch entstandenen kleineren Peptide und Aminosäuren werden wieder dem Proteinstoffwechsel zugeführt.

Elimination

Nach einmaliger subkutaner Gabe von Insulin glargin/Lixisenatid-Kombinationen betrug die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Insulin glargin ca. 120 l/Stunde.

Nach wiederholter subkutaner Gabe von Lixisenatid bei Typ-2-Diabetespatienten betrug die mittlere terminale Halbwertszeit ca. 3 Stunden und die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) ca. 35 l/Stunde.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten (Kreatinin-Clearance berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel: 60 bis 90 ml/min), mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) und schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15 bis 30 ml/min) war die AUC von Lixisenatid um 46 %, 51 % bzw. 87 % erhöht.

Insulin glargin wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann der Insulinbedarf aufgrund des reduzierten Insulinstoffwechsels geringer sein.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da Lixisenatid primär über die Nieren ausgeschieden wird, wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit akuter oder chronischer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Lixisenatid beeinflusst.

Insulin glargin wurde nicht bei Diabetikern mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann der Insulinbedarf aufgrund der verringerten Glukoneogenese-Kapazität und des verminderten Insulinabbaus herabgesetzt sein.

Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und Körpergewicht

Insulin glargin

Der Einfluss von Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Insulin glargin wurde nicht untersucht. In kontrollierten klinischen Studien mit Insulin glargin (100 Einheiten/ml) bei Erwachsenen zeigten Subgruppenanalysen nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht keine Unterschiede bei der Sicherheit und Wirksamkeit.

Lixisenatid

Das Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid. In einer pharmakokinetischen Studie mit älteren, nicht an Diabetes erkrankten Probanden führte die Gabe von 20 µg Lixisenatid bei älteren Personen (11 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren und 7 Probanden im Alter von ≥ 75 Jahren) im Vergleich zu 18 Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren zu einer durchschnittlichen Zunahme der AUC von Lixisenatid um 29 %. Dies ist wahrscheinlich auf eine reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen.

Anhand der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien mit kaukasischen, japanischen und chinesischen Probanden wurde ermittelt, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid hat.

Das Geschlecht hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid.

Das Körpergewicht hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Lixisenatid.

Immunogenität

In Anwesenheit von Anti-Lixisenatid-Antikörpern steigen die Lixisenatid-Exposition und die Variabilität der Exposition unabhängig von der Dosierung deutlich an.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien mit Suliqua bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit der Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Kanzerogenität, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Insulin glargin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten für Insulin glargin keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Lixisenatid

In 2-jährigen Kanzerogenitätsstudien mit subkutaner Gabe traten bei Ratten und Mäusen nicht letale C-Zelltumore der Schilddrüse auf, die auf einen nicht genotoxischen GLP-1-Rezeptor-vermittelten Mechanismus zurückgeführt werden, auf den Nager besonders empfindlich reagieren. Bei Ratten zeigten sich C-Zellhyperplasien und Adenome bei allen Dosierungen, ein *no observed adverse effect level* (NOAEL) konnte nicht definiert werden. Bei Mäusen traten diese Effekte bei einer Exposition auf, die das 9,3-Fache der therapeutischen Dosis beim Menschen überstieg. Bei Mäusen wurden keine C-Zellkarzinome beobachtet. Bei Ratten traten C-Zellkarzinome bei einer Exposition auf, die ca. 900-fach über der humantherapeutischen Dosis lag.
In einer 2-jährigen subkutanen Kanzerogenitätsstudie bei Mäusen wurde in der mittleren Dosisgruppe, entsprechend einer 97-fachen Exposition, mit drei Fällen von Adenokarzinom im Endometrium ein statistisch signifikanter Anstieg beobachtet. Es wurden keine behandlungsbedingten Effekte nachgewiesen.

Tierexperimentelle Studien zeigten bei Ratten keine direkte schädigende Wirkung hinsichtlich der männlichen und weiblichen Fertilität. Bei mit Lixisenatid behandelten Hunden wurden reversible Läsionen in Hoden und Nebenhoden beobachtet. Bei männlichen Probanden wurde kein Einfluss auf die Spermatogenese festgestellt.
In embryofetalen Entwicklungsstudien wurden bei Ratten bei allen Dosierungen von Lixisenatid (5-fach höhere Exposition als beim Menschen) und bei Kaninchen unter hohen Dosierungen (32-fach höhere Exposition als beim Menschen) Fehlbildungen, verzögertes Wachstum, verzögerte Ossifikation und Auswirkungen auf das Skelett beobachtet. In beiden Spezies zeigten die Muttertiere leichte Anzeichen von Toxizität wie geringe Nahrungsaufnahme und reduziertes Körpergewicht. Hohe Dosen Lixisenatid im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten bei männlichen Ratten das neonatale Wachstum, wobei eine leicht erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere beobachtet wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol 85 %
Methionin
Metacresol
Zinkchlorid
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der ersten Anwendung

3 Jahre.

Nach der ersten Anwendung

28 Tage.

Nach der ersten Anwendung: Nicht über 25 ºC lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Nicht mit aufgesteckter Nadel aufbewahren. Den Pen vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahren. Die Penkappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren oder in der Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements aufbewahren. Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone aus farblosem Glas Typ 1 mit einem schwarzen Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit beschichteten Dichtscheiben (Brombutylgummi auf der Arzneimittelseite und Polyisopren auf der Außenseite), die 3 ml Lösung enthält. Jede Patrone ist in einen Einweg-Fertigpen eingesetzt.

Packungen mit 3, 5 und 10 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der ersten Anwendung muss der Pen aus dem Kühlschrank genommen und 1 bis 2 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden.

Die Patrone muss vor Gebrauch genau geprüft werden. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und farblos ist, keine sichtbaren Partikel enthält und von wasserähnlicher Konsistenz ist.

Suliqua darf nicht mit einem anderen Insulin gemischt oder verdünnt werden. Mischen oder Verdünnen kann sein Zeit-/Wirkprofil verändern. Mischen kann zu Ausfällungen führen.

Für jede Anwendung muss eine neue Nadel aufgesteckt werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen. Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

Wenn die Nadel verstopft ist, muss der Patient die Anweisungen befolgen, die in der Bedienungsanleitung, die Bestandteil der Packungsbeilage ist, beschrieben sind.

Leere Pens dürfen nicht wiederverwendet werden und müssen vorschriftsgemäß entsorgt werden.
Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten darf jeder Pen nur von einem Patienten benutzt werden.

Das Etikett muss vor jeder Injektion überprüft werden, um Medikationsfehler zwischen Suliqua und anderen injizierbaren Antidiabetika zu vermeiden. Hierzu zählen auch die zwei verschiedenen Suliqua-Pens (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Anwendung von Suliqua muss die in der Packungsbeilage enthaltene Bedienungsanleitung sorgfältig durchgelesen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1157/001
EU/1/16/1157/002
EU/1/16/1157/003
EU/1/16/1157/004
EU/1/16/1157/005
EU/1/16/1157/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 52 52 010
medinfo.de@sanofi.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Webseite heruntergeladen werden:

Deutschland

https://mein.sanofi.de/produkte/suliqua

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt