Novo Nordisk

Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 700 Einheiten Insulin icodec* (entsprechend 26,8 mg Insulin icodec).

Jeder Fertigpen enthält 700 Einheiten Insulin icodec in 1 ml Lösung.
Jeder Fertigpen enthält 1 050 Einheiten Insulin icodec in 1,5 ml Lösung.
Jeder Fertigpen enthält 2 100 Einheiten Insulin icodec in 3 ml Lösung.

* hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (FlexTouch®).

Klare und farblose isotonische Lösung mit einem pH-Wert von etwa 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur einmal wöchentlichen subkutanen Verabreichung. Die Verabreichung sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich Insulin icodec, wird in Einheiten ausgedrückt. Eine (1) Einheit Insulin icodec entspricht 1 Einheit Insulin glargin (100 Einheiten/ml), 1 Einheit Insulin detemir, 1 Einheit Insulin degludec oder 1 Internationalen Einheit Humaninsulin.

Awiqli® ist in einer Stärke, 700 Einheiten/ml, erhältlich. Die benötigte Dosis wird in Einheiten eingestellt. Es kann pro Injektion eine Dosis von 10 – 700 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 10 Einheiten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss dieses Arzneimittel mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann dieses Arzneimittel sowohl allein als auch in jeder Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden. Wenn Insulin icodec zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen angewendet wird, sollte eine Beendigung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1.

Awiqli® muss entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung basierend auf der Nüchternplasmaglucose zu optimieren.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin icodec wird eine Anpassung der Dosis weder während einer akuten Erkrankung noch bei kurzfristigen Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus oder der üblichen Ernährung der Patienten empfohlen. In diesen Situationen sollten die Patienten angewiesen werden, zur weiteren Orientierungshilfe in Bezug auf andere anwendbare Anpassungen, z. B. Glucoseaufnahme oder Änderungen bei anderen glucosesenkenden Medikamenten, ihren Arzt zu konsultieren.

Initiierung einer Therapie mit Awiqli®
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (insulinnaiv)

Die empfohlene wöchentliche Anfangsdosis liegt bei 70 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis einmal wöchentlich individuell angepasst werden.

Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Awiqli® bei insulinnaiven Patienten mit neu diagnostiziertem Typ 1 Diabetes sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Siehe Abschnitt 4.4.

Umstellung von ein- oder zweimal täglich verabreichten Basalinsulin-Arzneimitteln auf Awiqli® bei Typ 2 und Typ 1 Diabetes
Die erste einmal wöchentlich verabreichte Dosis Awiqli® sollte am Tag nach der letzten ein- oder zweimal täglich verabreichten Dosis Basalinsulin gegeben werden.

Bei der Umstellung von Patienten von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin entspricht die empfohlene Dosis Awiqli® der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7. Lediglich für die erste Injektion (Dosis in Woche 1) wird eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awiqli® empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes angestrebt wird.
Für Patienten mit Typ 1 Diabetes wird diese Dosis immer empfohlen (nur für die erste Injektion).
Falls die einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awiqli® angewendet wird, sollte die Dosis in Woche 1 die 7 × vorherige Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 1,5 betragen, gerundet auf die nächsten 10 Einheiten (siehe Tabelle 1).

Die einmalige Aufsättigungsdosis darf ab der zweiten Injektion nicht mehr gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Die zweite einmal wöchentlich verabreichte Dosis Awiqli® entspricht der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7.

Die dritte einmal wöchentlich verabreichte Dosis sowie die nachfolgenden Dosen sollten auf den Stoffwechselbedürfnissen des Patienten, den Ergebnissen der Blutzuckermessung und dem Ziel der Blutzuckereinstellung basieren, bis der gewünschte Nüchternplasmaglucosespiegel erreicht ist. Anpassungen der Dosis sollten basierend auf den selbst gemessenen Nüchternplasmaglucosewerten am Tag der Titration und den beiden vorherigen Tagen vorgenommen werden.

Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter Bolusinsulinpräparate oder einer anderen antidiabetischen Begleittherapie müssen eventuell angepasst werden.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Versäumte Dosis
Falls eine Dosis versäumt wurde, wird empfohlen, dass sie so bald wie möglich verabreicht wird.

Patienten mit Typ 1 Diabetes

Patienten mit Typ 1 Diabetes müssen angewiesen werden, mit ihrer einmal wöchentlichen Dosierung fortzufahren. Das einmal wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde.
Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen.

Falls der ursprüngliche Tag der einmal wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

Patienten mit Typ 2 Diabetes

Falls nicht mehr als 3 Tage seit der versäumten Dosis vergangen sind, kann der Patient mit Typ 2 Diabetes sein ursprüngliches einmal wöchentliches Dosierungsschema wieder aufnehmen. Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen.

Falls mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die versäumte Dosis dennoch so bald wie möglich verabreicht werden. Das einmal wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde. Falls der ursprüngliche Tag der einmal wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1 Awiqli® Dosis bei Umstellung von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, wenn initial (Woche 1) eine einmalige Aufsättigungsdosis verabreicht wird, und Patienten mit Typ 1 Diabetes

Vorherige Gesamttagesdosis von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin (Einheiten)	Empfohlene einmal wöchentlich verabreichte Awiqli® Dosis (Einheiten)[a]	
	Woche 1[b]	Woche 2[c]
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1 050[d]	700

[a] alle Dosen werden auf die nächsten 10 Einheiten gerundet
[b] Einmalige Aufsättigungsdosis: 7 × vorherige Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 1,5. Eine einmalige Aufsättigungsdosis in Woche 1 wird empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes angestrebt wird. Für Patienten mit Typ 1 Diabetes wird diese Dosis immer empfohlen.
[c] vorherige tägliche Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7
[d] wenn die erforderliche Dosis höher ist als die maximal einstellbare Dosis des Fertigpens (700 Einheiten), muss die Dosis möglicherweise auf zwei Injektionen aufgeteilt werden

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Awiqli® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Awiqli® darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann.
Dieses Arzneimittel darf nicht intramuskulär angewendet werden, da sich dadurch die Resorption verändern kann.

Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen angewendet werden.

Awiqli® wird subkutan durch Injektion in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke appliziert. Die Injektionsstellen sollten stets innerhalb einer Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Fertigpen-Nadeln erhöht das Risiko für ein Verstopfen der Nadel, was zu einer Unter- oder Überdosierung führen kann. Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung der Gebrauchsinformation befolgen.

Awiqli® ist in einem Fertigpen erhältlich. Das Dosisfenster zeigt die Anzahl der zu injizierenden Einheiten Insulin icodec an. Es ist keine Neuberechnung der Dosis erforderlich. Der Fertigpen gibt 10 – 700 Einheiten in Schritten von 10 Einheiten ab.

Awiqli® darf nicht aus der Patrone des Fertigpens in eine Spritze aufgezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Informationen zur Vorbereitung der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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.

Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Das Auslassen einer Mahlzeit oder außerplanmäßige anstrengende körperliche Aktivität kann eine Hypoglykämie zur Folge haben.

Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Dazu können kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermüdung, Nervosität oder Tremor, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Palpitationen gehören.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich (z. B. durch eine intensivierte Insulintherapie) deutlich verbessert hat, nehmen die Warnsymptome einer Hypoglykämie möglicherweise verändert wahr und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes treten die üblichen Warnsymptome unter Umständen nicht mehr auf. Die Möglichkeit rezidivierender, nicht erkannter (insbesondere nächtlicher) Hypoglykämieepisoden muss in Betracht gezogen werden.

Die Einhaltung der Dosis und des Ernährungsregimes seitens des Patienten, die korrekte Insulinverabreichung und die Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen sind unerlässlich, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Faktoren, welche die Anfälligkeit für eine Hypoglykämie erhöhen, erfordern eine besonders engmaschige Überwachung. Dazu gehören:
- Wechsel des Injektionsbereichs
- verbesserte Insulinsensitivität (z. B. durch Beseitigung von Stressfaktoren)
- ungewohnte, verstärkte oder längere körperliche Aktivität
- zwischenzeitlich auftretende Erkrankung (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Fieber)
- unzureichende Nahrungsaufnahme und versäumte Mahlzeiten
- Alkoholkonsum
- bestimmte nicht kompensierte endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose und Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Begleitbehandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Die länger anhaltende Wirkung von Awiqli® kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern. Dem Patienten wird empfohlen, mit Beginn einer hypoglykämischen Episode seinen Blutzucker engmaschig bis zur Erholung zu messen.

Patienten mit Typ 1 Diabetes

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, die mit Insulin icodec behandelt wurden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Patienten mit Typ 1 Diabetes sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer einmal wöchentlichen Dosierung erwartet wird.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei neu diagnostizierten insulinnaiven Patienten mit Typ 1 Diabetes ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Hyperglykämie

Bei schweren Hyperglykämien wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen. Eine unzureichende Dosierung und/oder eine Unterbrechung der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich in der Regel allmählich über einen Zeitraum von Stunden bzw. Tagen. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Unbehandelt kann eine Hyperglykämie schließlich zu diabetischer Ketoazidose führen, die potenziell tödlich verlaufen kann.

Umstellung von anderen Insulinen auf Insulin icodec

Die Umstellung eines Patienten von einem anderen Insulinpräparat auf Insulin icodec sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und kann eine Dosisänderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf das Wocheninsulin icodec können Medikationsfehler auftreten. Es kann z. B. zu einer Überdosierung oder Dosierungsfehlern kommen oder der Patient vergisst, die empfohlene einmalige Aufsättigungsdosis nach der ersten Injektion wegzulassen. Diese Fehler können eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie und/oder andere klinische Konsequenzen zur Folge haben. Daher müssen die Patienten angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie die richtige Dosis injizieren, insbesondere bei der ersten und zweiten Injektion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Patienten, die sich hinsichtlich der richtigen Dosis unsicher sind, sollte geraten werden, für nähere Informationen ihren Arzt zu konsultieren.

Lipodystrophie und kutane Amyloidose

Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle kontinuierlich zu wechseln, um das Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht ein potenzielles Risiko für eine verzögerte Insulinresorption und eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung 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 der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Augenerkrankung

Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer schnellen Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie einhergehen, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie mindert.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Etikett auf dem Insulin-Fertigpen zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen dem einmal wöchentlich verabreichten Insulin icodec und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Fertigpens visuell überprüfen. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich stets von einer gut sehenden Person, die im Umgang mit dem Fertigpen geschult ist, helfen zu lassen.

Um Dosierungsfehler und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und das medizinische Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.

Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen.

Immunogenität

Die Anwendung von Insulin kann zur Bildung von Insulinantikörpern führen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulinantikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kombination von Pioglitazon und Insulinpräparaten

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit einer Kombination von Pioglitazon und Insulin icodec erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.

Arzneimittel, die den Insulinbedarf senken können

Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Sulfonylharnstoffe, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl erhöhen als auch senken.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bezüglich der Anwendung von Insulin icodec bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Insulin icodec haben keine Wirkungen bezüglich Embryotoxizität und Teratogenität ergeben.

Aufgrund fehlender Erfahrungen während der Schwangerschaft muss Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, Awiqli® abzusetzen, wenn sie schwanger werden oder schwanger werden möchten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin icodec in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Insulin icodec in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet wird oder ob die Behandlung mit Insulin icodec beendet wird. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin icodec keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität ergeben.

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

Awiqli® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann durch eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie oder beispielsweise infolge einer Sehstörung herabgesetzt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Die Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen eines Fahrzeugs zu treffen. Dies ist bei Patienten mit verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnzeichen oder häufigen hypoglykämischen Episoden besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung in klinischen Studien mit Insulin icodec ist Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Gesamtsicherheitsprofil von Insulin icodec basiert auf sechs Phase-III-Studien (ONWARDS 1 – 6), in denen insgesamt 2 170 Patienten – 1 880 mit Typ 2 Diabetes und 290 mit Typ 1 Diabetes – Insulin icodec erhielten.

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach der folgenden Konvention definiert: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie
Hypoglykämie ist die am häufigsten beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Patienten, die Insulin icodec anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In klinischen Phase-III-Studien mit Insulin icodec war eine schwere Hypoglykämie definitionsgemäß eine Hypoglykämie, die mit einer schweren kognitiven Beeinträchtigung einherging und bei der Fremdhilfe erforderlich war. Eine klinisch signifikante Hypoglykämie war definitionsgemäß ein Plasmaglucosewert von weniger als 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Typ 2 Diabetes

Der Anteil der Patienten, die unter Insulin icodec im Vergleich zu täglich verabreichtem Basalinsulin über schwere oder klinisch signifikante hypoglykämische Episoden berichteten, betrug 9 % – 12 % vs. 6 % – 11 % bei insulinnaiven Patienten mit Typ 2 Diabetes (ONWARDS 1, 3 und 5), 14 % vs. 7 % bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die zuvor mit Basalinsulin behandelt worden waren (ONWARDS 2) und 51 % vs. 56 % bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die zuvor eine Basal-Bolus Insulintherapie erhalten hatten (ONWARDS 4).

Die Raten schwerer oder klinisch signifikanter hypoglykämischer Episoden pro Patientenjahr Exposition (patient years of exposure, PYE) für Insulin icodec im Vergleich zu täglichem Basalinsulin waren wie folgt: ONWARDS 1: 0,30 vs. 0,16; ONWARDS 3: 0,31 vs 0,15; ONWARDS 5: 0,19 vs. 0,14 (insulinnaive Patienten mit Typ 2 Diabetes); ONWARDS 2: 0,73 vs. 0,27 (Patienten mit Typ 2 Diabetes, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden); und ONWARDS 4: 5,64 vs. 5,62 (Patienten mit Typ 2 Diabetes, die zuvor eine Basal-Bolus Insulintherapie erhielten).

Auf die Hauptphase der ONWARDS 1 Studie folgte eine Verlängerungsphase der Behandlungsdauer um 26 Wochen, um die Langzeitsicherheit zu untersuchen. In der vollständigen Studie betrug der Anteil der Patienten mit schweren oder klinisch signifikanten hypoglykämischen Episoden für Insulin icodec im Vergleich zu Insulin glargin 100 Einheiten/ml 12 % gegenüber 14 % und die Rate betrug 0,30 gegenüber 0,16 Episoden pro PYE.

Informationen über die täglich verabreichten Basalinsulin-Vergleichspräparate in den einzelnen Studien sind Abschnitt 5.1 zu entnehmen.

Typ 1 Diabetes

Der Anteil der Patienten, die über schwere oder klinisch signifikante hypoglykämische Episoden berichteten, betrug für Insulin icodec vs. Insulin degludec 85 % vs. 76 % bei zuvor mit Basalinsulin behandelten Patienten mit Typ 1 Diabetes. Die Rate schwerer oder klinisch signifikanter hypoglykämischer Episoden pro PYE betrug für Insulin icodec im Vergleich zu Insulin degludec 19,93 vs. 10,37.

Auf die Studie ONWARDS 6 folgte eine Verlängerungsphase der Behandlungsdauer um 26 Wochen, um die Langzeitsicherheit zu untersuchen. In der vollständigen Studie betrug der Anteil der Patienten mit schweren oder klinisch signifikanten hypoglykämischen Episoden für Insulin icodec vs. Insulin degludec 91 % vs. 86 %, und die Rate 17,00 vs. 9,16 Episoden pro PYE.

Siehe auch Abschnitt 5.1.

In den ONWARDS Studien wurden die meisten hypoglykämischen Episoden an Tag 2 – 4 nach der wöchentlichen Verabreichung beobachtet.

Überempfindlichkeit
Wie bei anderen Insulinen können auch bei Insulin icodec allergische Reaktionen auftreten. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können potenziell lebensbedrohlich sein.

Im Phase-IIIa-Programm mit Insulin icodec wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (wie z. B. Urtikaria, Anschwellen der Lippen und des Gesichts) berichtet. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 0,4 % der mit Insulin icodec behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6 % der mit täglichem Basalinsulin behandelten Patienten berichtet. Zwei der zehn Ereignisse, die mit Insulin icodec behandelte Patienten berichteten, waren schwer (Urtikaria), eines davon war laut Bericht zudem schwerwiegend.

Reaktionen an der Injektionsstelle
In den Phase-III-Studien wurden Reaktionen an der Injektionsstelle bei 1,6 % der mit Insulin icodec behandelten Patienten berichtet; im Vergleich dazu war dies nur bei 1,4 % der mit täglichem Basalinsulin behandelten Patienten der Fall. Der Großteil der Reaktionen an der Injektionsstelle bei den mit Insulin icodec behandelten Patienten (75 %) wurde in der doppelblinden, wirkstoffkontrollierten Double-Dummy-Studie (ONWARDS 3) berichtet. Bei den täglich mit Basalinsulin behandelten Patienten wurden 21 % der Reaktionen an der Injektionsstelle in der ONWARDS-3-Studie berichtet.

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit***	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie*			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktion an der Injektionsstelle Peripheres Ödem**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Lipodystrophie

* Hypoglykämie-Definition siehe oben
** Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit peripheren Ödemen
*** Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit.

Insgesamt stellten Erythem und Pruritus in den Phase-III-Studien die häufigsten Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Injektionsstelle dar. Der maximale Schweregrad der Reaktionen an der Injektionsstelle war bei Patienten, die mit Insulin icodec behandelt wurden, leicht (94 %) oder moderat (6 %). Keine der Reaktionen an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophie) und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereiches kann helfen, diese Reaktionen zu reduzieren oder zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Andere spezielle Patientengruppen

Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien mit Insulin icodec weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen im Allgemeinen nicht auf Unterschiede zu den umfassenden Erfahrungen in der mit Insulin behandelten Gesamtbevölkerung hin.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden. Eine Hypoglykämie kann sich jedoch stufenweise entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte hypoglykämische Episoden können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere hypoglykämische Episoden, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer, subkutaner oder intranasaler Verabreichung von Glucagon, die von einer geschulten Person vorgenommen wird, oder durch intravenöse Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf das Glucagon an, ist intravenös Glucose zu verabreichen. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlehydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

Während der Umstellung von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin auf Insulin icodec kann es, insbesondere bei fortgesetzter Verabreichung der einmaligen Aufsättigungsdosis nach der ersten Injektion entgegen der Empfehlung, zu einer Überdosierung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10AE07.

Wirkmechanismus

Durch die Bindung an Albumin sowie eine reduzierte Insulinrezeptor-Bindung und -Clearance wird eine langsame und stetige Glucose-senkende Wirkung von Insulin icodec erreicht. Die verlängerte Halbwertszeit von Insulin icodec ist dadurch bedingt, dass Insulin icodec langsam und kontinuierlich aus dem Albumin-gebundenen Speicher im Blutkreislauf und im interstitiellen Kompartiment freigesetzt wird und spezifisch an den Insulinrezeptor bindet. Bindet Insulin icodec an den Humaninsulinrezeptor, führt dies zu denselben pharmakologischen Effekten wie Humaninsulin.

Die Hauptwirkung von Insulin, einschließlich Insulin icodec ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel, indem sie spezifische Insulinrezeptoren aktivieren, um die periphere Glucoseaufnahme, insbesondere durch Skelettmuskeln und Fettgewebe, zu stimulieren und die Glucoseproduktion in der Leber zu inhibieren. Insulin hemmt zudem die Lipolyse und Proteolyse und verstärkt die Proteinbiosynthese.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin icodec im Steady State wurden in einer Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht. Partiell wurden die pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin icodec in drei euglykämischen Clamps (6,7 mmol/l) im Steady State über 3,5 Tage des 7-tägigen Verabreichungsintervalls gemessen. Die Profile der Glucoseinfusionsrate (GIR) für alle drei Clamps sind zusammen mit den modellierten Daten dargestellt und deuten darauf hin, dass die blutzuckersenkende Wirkung eine ganze Woche lang anhält (Abbildung 1).

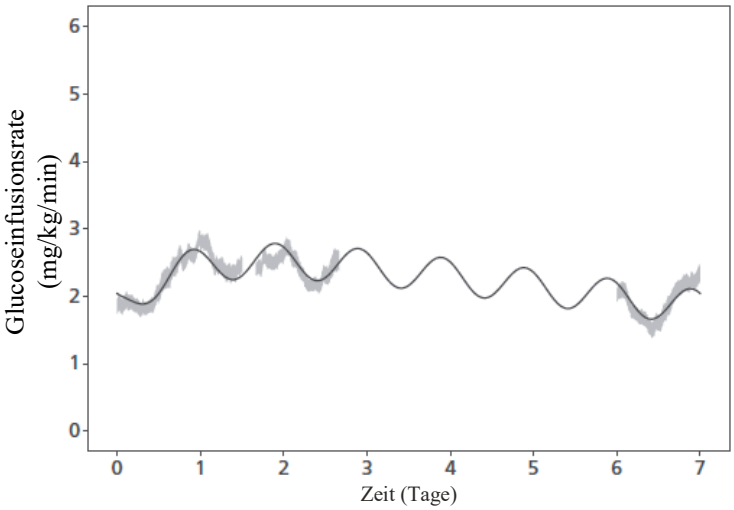
Siehe Abbildung 1

Der klinische Steady State wurde bei Einleitung der Therapie mit Insulin icodec ohne einmalige Aufsättigungsdosis nach 2 – 4 Wochen und bei Einleitung der Therapie mit Insulin icodec mit einmaliger Aufsättigungsdosis von 50 % bei der ersten Dosis nach 2 – 3 Wochen erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec wurden in fünf multinationalen, randomisierten, wirkstoffkontrollierten, offenen oder verblindeten klinischen Parallelgruppenstudien der Phase III mit einer Dauer von 26 oder 52 Wochen (ONWARDS 1 – 4 und 6) untersucht. In den Studien wurden 1 628 Patienten mit Insulin icodec behandelt (1 338 mit Diabetes mellitus Typ 2 und 290 mit Diabetes mellitus Typ 1). In den Studien wurde ein Treat-to-Target-Ansatz verfolgt. Das glykämische Ziel waren vor dem Frühstück selbst gemessene Nüchternplasmaglucose-Werte von 4,4 – 7,2 mmol/l. Basierend auf den letzten drei dieser Werte wurde die Insulin icodec Dosis beibehalten oder gemäß dem Studienzeitplan (wöchentlich oder alle zwei Wochen) nach oben oder unten angepasst.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec wurden bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (ONWARDS 1 und 3), bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit Basalinsulin behandelt worden waren (ONWARDS 2), bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor ein Basalinsulin-Bolusregime erhalten hatten (ONWARDS 4), und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ONWARDS 6) untersucht. Die primäre Zielsetzung der Phase-III-Studien war der Nachweis der Wirkung von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin



Hinweise: Die schattierten Bereiche stellen den Standardfehler des Mittelwerts der einzelnen Glucoseinfusionsraten (GIR)-Profile (gepoolt über drei Steady-State-Wochen) dar. Die Linie ist der Mittelwert der einzelnen vom Modell prognostizierten GIR-Profile (für eine Steady-State-Woche).
Basierend auf Daten zur Injektion von Insulin icodec um 20:00 Uhr (entsprechend Tag 0).

Abbildung 1 Glucoseinfusionsratenprofil von Insulin icodec über eine Woche im Steady State bei Typ 2 Diabetes

icodec im Vergleich zu täglich verabreichtem Basalinsulin (Insulin degludec oder Insulin glargin) auf die Blutzuckereinstellung in der jeweils untersuchten Diabetespopulation. Dies schloss den Vergleich der Änderung des HbA_{1c}-Werts vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende mit dem Vergleichspräparat zur Bestätigung der Nichtunterlegenheit ein. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) wurden von ONWARDS 1 – 4 und 6 ausgeschlossen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
In einer 52-wöchigen offenen Studie mit einer 26-wöchigen Verlängerungsphase (ONWARDS 1) wurden 984 insulinnaive Patienten mit Typ 2 Diabetes randomisiert und erhielten entweder Insulin icodec oder Insulin glargin (100 Einheiten/ml). Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 11,5 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 69 mmol/mol (8,5 %), eine mittlere Nüchternplasmaglucose (FPG) von 10,3 mmol/l und einen mittleren BMI von 30,1 kg/m^2 auf (Tabelle 3).

In einer 26-wöchigen doppelblinden Studie (ONWARDS 3) wurden 588 insulinnaive Patienten mit Typ 2 Diabetes randomisiert und erhielten entweder Insulin icodec oder Insulin degludec (100 Einheiten/ml). Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 11,3 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 69 mmol/mol (8,5 %), einen mittleren FPG-Wert von 10,1 mmol/l und einen mittleren BMI von 29,6 kg/m^2 auf. Die Studie wurde nach Region und Behandlung mit Sulfonylharnstoff oder Gliniden stratifiziert (Tabelle 3).

In einer 26-wöchigen offenen Studie (ONWARDS 2) wurden 526 mit Basalinsulin behandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes randomisiert und erhielten entweder Insulin icodec oder Insulin degludec (100 Einheiten/ml). Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 16,7 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 65 mmol/mol (8,1 %), einen mittleren FPG-Wert von 8,4 mmol/l und einen mittleren BMI von 29,3 kg/m^2 auf (Tabelle 4).

In einer 26-wöchigen offenen Studie (ONWARDS 4) wurden 582 mit einer Basal-Bolus Insulintherapie behandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes randomisiert und erhielten entweder Insulin icodec oder Insulin glargin (100 Einheiten/ml). Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 17,1 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 67 mmol/mol (8,3 %), einen mittleren FPG-Wert von 9,4 mmol/l und einen mittleren BMI von 30,3 kg/m^2 auf (Tabelle 5).

In den Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durfte die Nicht-Insulin antidiabetische Begleittherapie mit Ausnahme von Gliniden oder Sulfonylharnstoffen in derselben Dosis beibehalten werden. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren, musste die Behandlung mit Gliniden oder Sulfonylharnstoffen bei der Randomisierung abgebrochen (ONWARDS 1 – 2 und 4) bzw. um etwa 50 % reduziert werden (ONWARDS 3).

Siehe Tabelle 3 und Tabellen 4 und 5 auf Seite 7

Tabelle 3 Ergebnisse aus doppelblinden (26 Wochen) und offenen (52 Wochen) klinischen Studien bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (insulinnaiv) – ONWARDS 3 und ONWARDS 1

	26 Behandlungswochen – ONWARDS 3		52 Behandlungswochen – ONWARDS 1	
	Insulin icodec	**Insulin degludec**	**Insulin icodec**	**Insulin glargin 100 Einheiten/ml**
N (Full-Analysis-Set)	294	294	492	492
HbA_{1c} (mmol/mol)				
Studienbeginn	69,96	69,23	69,44	68,79
Studienende*	52,42	54,71	52,21	54,34
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–17,18	–14,88	–16,91	–14,78
Geschätzte Differenz	–2,30 [–3,73; –0,87][a]		–2,13 [–3,93; –0,32][a]	
HbA_{1c} (%)				
Studienbeginn	8,55	8,48	8,50	8,44
Studienende*	6,95	7,16	6,93	7,12
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–1,57	–1,36	–1,55	–1,35
Geschätzte Differenz	–0,21 [–0,34; –0,08][a]		–0,19 [–0,36; –0,03][a]	
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert erreichen				
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3*	52,13	39,86	52,56	42,58
Geschätzte Odds Ratio	1,64 [1,16; 2,33][b, c]		1,49 [1,15; 1,94][b, c]	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienbeginn	10,37	9,78	10,28	10,31
Studienende*	7,06	7,08	6,95	6,96
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–3,01	–2,99	–3,35	–3,33
Geschätzte Differenz	–0,02 [–0,34; 0,29][b]		–0,01 [–0,27; 0,24][b]	
Zeit im Zielbereich (3,9 – 10,0 mmol/l) (%)				
Wochen 48 – 52	entfällt		71,94	66,90
Geschätzte Differenz	entfällt		4,27 [1,92; 6,62]; p < 0,001[a, d]	
Hypoglykämierate pro PYE (Prozentsatz der Patienten)				
Stufe 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	2,09 [0,99; 4,41][b]		1,67 [0,99; 2,84][b]	
Stufe 3	0 (0)	0,01 (0,7)	< 0,01 (0,2)	0 (0,6)
Stufe 2 oder Stufe 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,82 [0,87; 3,80][b]		1,64 [0,98; 2,75][b]	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)
Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[]“ angegeben
* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))
[a] p < 0,05 für Überlegenheit, um Multiplizität bereinigt
[b] keine Bereinigung um Multiplizität
[c] höhere Wahrscheinlichkeit, den HbA_{1c}-Zielwert ohne Hypoglykämie der Stufe 3 oder Stufe 2 in den vorherigen 12 Wochen bei mit Insulin icodec behandelten Patienten zu erreichen
[d] 4,27 % entsprechen etwa 61 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
In einer 26-wöchigen offenen Studie mit einer 26-wöchigen Verlängerungphase (ONWARDS 6) wurden 582 mit einer Basal-Bolus Therapie behandelte Patienten mit Typ 1 Diabetes randomisiert und erhielten entweder Insulin icodec oder Insulin degludec (100 Einheiten/ml). Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 19,5 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 60 mmol/mol (7,6 %), einen mittleren FPG-Wert von 9,8 mmol/l und einen mittleren BMI von 26,5 kg/m^2 auf. Die Studie wurde nach Basalinsulinbehandlung vor der Studie (entweder zweimal täglich/Insulin glargin 300 Einheiten/ml oder einmal täglich) und HbA_{1c} (entweder < 8 % oder ≥ 8 %) beim Screening stratifiziert (Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8

Daten aus der Verlängerungsphase der ONWARDS 6

In der gesamten ONWARDS 6 Studie, einschließlich der 26-wöchigen Verlängerungsphase, betrug bei Patienten mit Typ 1 Diabetes die Senkung des HbA_{1c}-Werts gegen-

Tabelle 4 Ergebnisse aus einer offenen klinischen Studie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (nur Patienten, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden) – ONWARDS 2

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	**Insulin degludec**
N (Full-Analysis-Set)	263	263
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Studienbeginn	65,76	65,02
Studienende*	55,19	57,64
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–10,20	–7,75
Geschätzte Differenz	–2,45 [–4,05; –0,84][a]	
HbA_{1c} (%)		
Studienbeginn	8,17	8,10
Studienende*	7,20	7,42
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–0,93	–0,71
Geschätzte Differenz	–0,22 [–0,37; –0,08][a]	
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3*	36,73	26,79
Geschätzte Odds Ratio	1,59 [1,07; 2,36][b, c]	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Studienbeginn	8,45	8,36
Studienende*	6,83	6,79
Veränderung gegenüber Baseline*	–1,58	–1,62
Geschätzte Differenz	0,04 [–0,28; 0,36][b]	
Zeit im Zielbereich (3,9 – 10,0 mmol/l) (%)		
Wochen 22 – 26	63,13	59,50
Geschätzte Differenz	2,41 [–0,84; 5,65] [b, d]	
Hypoglykämierate pro PYE (Prozentsatz der Patienten)		
Stufe 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,98 [0,95; 4,12][b]	
Stufe 3	0 (0)	0,01 (0,4)
Stufe 2 oder Stufe 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,93 [0,93; 4,02][b]	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)
Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[]“ angegeben
* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))
[a] $p < 0,05$ für Überlegenheit, um Multiplizität bereinigt
[b] keine Bereinigung um Multiplizität
[c] höhere Wahrscheinlichkeit, den HbA_{1c}-Zielwert ohne Hypoglykämie der Stufe 3 oder Stufe 2 in den vorherigen 12 Wochen bei mit Insulin icodec behandelten Patienten zu erreichen
[d] 2,41 % entsprechen etwa 35 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

Tabelle 5 Ergebnisse aus einer offenen klinischen Studie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Patienten, die zuvor mit einem Basal-Bolus-Regime behandelt wurden) – ONWARDS 4

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	**Insulin glargin 100 Einheiten/ml**
N (Full-Analysis-Set)	291	291
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Studienbeginn	67,11	67,35
Studienende*	54,58	54,35
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–12,65	–12,88
Geschätzte Differenz	0,22 [–1,20; 1,65][a]	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

über dem Ausgangswert für Insulin icodec –0,37 % gegenüber –0,54 % im Vergleich zu Insulin degludec (Mittelwert (kleinste-Quadrate Methode [KQ]), geschätzter Behandlungsunterschied 0,17 [0,02;0,31]).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 9

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Awiqli® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen (0 bis 18 Jahre) für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Immunogenität

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes induzierte die Behandlung mit Insulin icodec bei 77 – 82 % der zuvor insulinnaiven Patienten (ONWARDS 3 und Studie 4383), bei 54 % der Patienten, die zuvor mit täglichen Basalinsulin behandelt wurden (ONWARDS 2), und bei 41 % der Patienten, die zuvor mit einer täglichen Basal-Bolus Therapie behandelt wurden (ONWARDS 4), die Bildung von Antikörpern gegen das Arzneimittel (ADA). In der Typ 1 Diabetes Population (ONWARDS 6) induzierte die Behandlung mit Insulin icodec bei 33 % die Bildung von ADA. Die ADA-Titer waren bei 37 % der Patienten mit Typ 1 Diabetes, die zu Studienbeginn ADA-positiv waren, angestiegen. Die meisten Icodec-Antikörper-positiven Patienten wiesen sowohl in der Typ 1- als auch in der Typ 2 Diabetes-Population auch kreuzreagierende Antikörper gegen Humaninsulin auf. Insgesamt hatten die Titer der Anti-Insulin-icodec-Antikörper keinen Einfluss auf die gemessenen klinischen Wirksamkeits- oder Sicherheitsparameter. Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2.

Besondere Patientengruppen

Die Verbesserung des HbA_{1c}-Werts wurde weder durch das Geschlecht noch durch die ethnische Zugehörigkeit, das Alter, die Dauer des Diabetes (< 10 Jahre und ≥ 10 Jahre), den HbA_{1c}-Wert bei Studienbeginn (< 8 % oder ≥ 8 %) oder den Body-Mass-Index (BMI) bei Studienbeginn beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt waren die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften der Gruppen, die in konfirmatorischen Studien anhand einer Populations-PK-Analyse beurteilt wurden, vergleichbar, mit einer Tendenz zu einer höheren Exposition bei höheren Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA) Titern. Die Wirkung wird als klinisch nicht relevant eingestuft, da die relative Exposition (C_{avg}) im Vergleich zu ADA-negativen Teilnehmern innerhalb des Intervalls von 0,8 – 1,25 lag. Insgesamt lag die ADA-Prävalenz bei 70 – 82 %. Siehe Abschnitt 5.1.

Resorption

Insulin icodec ist ein Basalinsulin, das reversibel an Albumin bindet, was zu einer langsamen Freisetzung von Insulin icodec aus dem im Wesentlichen inaktiven Speicher in der Blutbahn und im interstitiellen Kompartiment führt.

Fortsetzung der Tabelle

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	**Insulin glargin 100 Einheiten/ml**
N (Full-Analysis-Set)	291	291
HbA_{1c} (%)		
Studienbeginn	8,29	8,31
Studienende*	7,14	7,12
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–1,16	–1,18
Geschätzte Differenz	0,02 [–0,11; 0,15][a]	
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert erreichen		
< 7 % ohne hypoglykämische Episoden der Stufe 2 oder 3*	26,48	25,24
Geschätzte Odds Ratio	1,07 [0,73; 1,55][b]	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Studienbeginn	9,24	9,60
Studienende*	7,67	7,81
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–1,75	–1,61
Geschätzte Differenz	–0,14 [–0,59; 0,31][b]	
Zeit im Zielbereich (3,9 – 10,0 mmol/l) (%)		
Wochen 22 – 26	66,88	66,44
Geschätzte Differenz	0,29 [–2,52; 3,09][b, c]	
Hypoglykämierate pro PYE (Prozentsatz der Patienten)		
Stufe 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	0,99 [0,73; 1,34][b]	
Stufe 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	2,19 [0,20; 24,44][b]	
Stufe 2 oder Stufe 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	0,99 [0,73; 1,33][b]	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)
Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[]“ angegeben
* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))
[a] p < 0,05 für Nichtunterlegenheit, um Multiplizität bereinigt. Für diesen Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheitsmarge 0,3 % gewählt
[b] keine Bereinigung um Multiplizität
[c] 0,29 % entsprechen etwa 4 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

Tabelle 6 Ergebnisse aus der offenen klinischen Studie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 – ONWARDS 6

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	**Insulin degludec**
N (Full-Analysis-Set)	290	292
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Studienbeginn	59,46	59,95
Studienende*	54,62	54,09
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–5,08	–5,61
Geschätzte Differenz	0,53 [–1,46; 2,51][a]	
HbA_{1c} (%)		
Studienbeginn	7,59	7,63
Studienende*	7,15	7,10
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–0,47	–0,51
Geschätzte Differenz	0,05 [–0,13; 0,23][a]	
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert erreichen		
< 7 % ohne hypoglykämische Episoden der Stufe 2 oder 3*	9,55	16,74
Geschätzte Odds Ratio	0,52 [0,33; 0,85][b, c]	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Nach der subkutanen Injektion wurde der klinische Steady State bei Einleitung der Therapie mit Insulin icodec ohne einmalige Aufsättigungsdosis nach 2 – 4 Wochen erreicht und bei Einleitung der Therapie mit Insulin icodec mit einmaliger Aufsättigungsdosis von 50 % bei der ersten Dosis nach 2 – 3 Wochen.

Nach der subkutanen Injektion von Insulin icodec wird die wöchentliche intraindividuelle Variabilität der Gesamtexposition als niedrig eingestuft (der Variationskoeffizient für Insulin icodec im Steady State betrug 5,90 % bei Patienten mit Typ 2 Diabetes).

Verteilung

Die Affinität von Insulin icodec für Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99 % in Humanplasma. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin icodec über die Serumalbuminspiegel hinweg beobachtet.

Die Ergebnisse der *In-vitro*-Studien zur Proteinbindung zeigen, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Insulin icodec und Fettsäuren oder anderen proteingebundenen Arzneimitteln bestehen.

Biotransformation

Der Abbau von Insulin icodec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin; alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Verabreichung beträgt ungefähr eine Woche, unabhängig von der Dosis.

Linearität

Nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich wird Dosisproportionalität hinsichtlich der Gesamtexposition beobachtet.

Geschlecht, ältere Personen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Insgesamt blieben die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin icodec erhalten und es bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern, älteren und jüngeren erwachsenen Teilnehmern (untersuchter Altersbereich von 18 – 86 Jahren) oder gesunden Teilnehmern und Teilnehmern mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Verhältnis der mitogenen zur metabolischen Wirkstärke bei Insulin icodec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

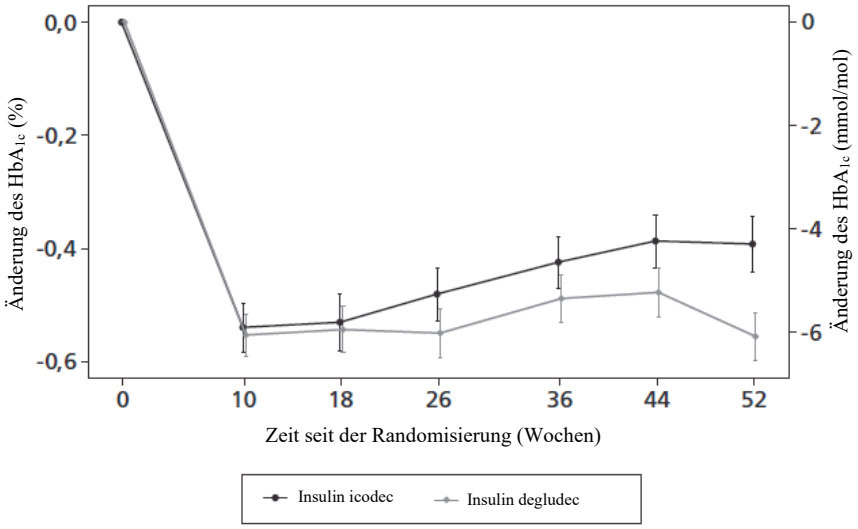
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Metacresol
Phenol
Zinkacetat
Natriumchlorid

Fortsetzung der Tabelle

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	**Insulin degludec**
N (Full-Analysis-Set)	290	292
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Studienbeginn	9,94	9,56
Studienende*	8,91	7,88
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	–0,84	–1,87
Geschätzte Differenz	1,03 [0,48; 1,59][b]	
Zeit im Zielbereich (3,9 – 10,0 mmol/l) (%)**		
Wochen 22 – 26	59,10	60,85
Geschätzte Differenz	–2,00 [–4,38; 0,38][b, d]	
Hypoglykämierate pro PYE (Prozentsatz der Patienten)		
Stufe 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,88 [1,53; 2,32][b]	
Stufe 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	2,08 [0,39; 10,96][b]	
Stufe 2 oder Stufe 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,89 [1,54; 2,33][b]	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)
Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[]“ angegeben
* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))
** die CGM-Daten waren in dieser Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unverblindet
[a] $p < 0,05$ für Nichtunterlegenheit, um Multiplizität bereinigt. Für diesen Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheitsmarge 0,3 % gewählt
[b] keine Bereinigung um Multiplizität
[c] höhere Wahrscheinlichkeit, den HbA_{1c}-Zielwert ohne Hypoglykämie der Stufe 3 oder 2 in den vorherigen 12 Wochen bei mit Insulin degludec behandelten Patienten zu erreichen
[d] –2,00 % entsprechen etwa 29 Minuten weniger Zeit im Zielbereich pro Tag.



Hinweise: Beobachtete Werte einschließlich Werte, die nach vorzeitiger Beendigung der Behandlung gewonnen wurden. Full-Analysis-Set.
Legende: Mittelwerte (Symbol) ± Standardabweichung zum Mittelwert (Fehlerbalken).

Abbildung 2: HbA_{1c} nach Behandlungswoche in ONWARDS 6 – Veränderung von Studienbeginn bis Woche 52

Salzsäure (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.

Awiqli® darf keiner Infusionsflüssigkeit zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Pens

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 12 Wochen gelagert werden. Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Gebrauch

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1, 1,5 oder 3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutyl) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutyl/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol. Der Kappenhalter für die längere Patrone mit 3 ml (2 100 Einheiten in Lösung) ist als Clip an der Kappe des Pen-Injektors ausgeführt.

Der Fertigpen ist für die Verwendung mit Einwegnadeln einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

Der Penkörper ist grün, das Penetikett dunkelgrün mit einem gelben Feld, auf dem die Stärke hervorgehoben ist. Die äußere Umhüllung ist grün mit einem gelben Feld, auf dem die Stärke der Formulierung angegeben ist.

Packungsgrößen

Awiqli® Fertigpen mit 700 Einheiten Insulin icodec in 1 ml Lösung.
- 1 Fertigpen (ohne Nadeln).
- 1 Fertigpen mit 9 NovoFine® Plus Einwegnadeln.
- 1 Fertigpen mit 14 NovoFine® Plus Einwegnadeln.

Awiqli® Fertigpen mit 1 050 Einheiten Insulin icodec in 1,5 ml Lösung.
- 1 Fertigpen (ohne Nadeln).
- 1 Fertigpen mit 13 NovoFine® Plus Einwegnadeln.
- 1 Fertigpen mit 14 NovoFine® Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 26 (2 Packungen zu je 13) NovoFine® Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 28 (2 Packungen zu je 14) NovoFine® Plus Einwegnadeln.

Awiqli® Fertigpen mit 2 100 Einheiten Insulin icodec in 3 ml Lösung.
- 1 Fertigpen (ohne Nadeln).
- 2 Fertigpens (ohne Nadeln).
- 1 Fertigpen mit 13 NovoFine® Plus Einwegnadeln.
- 1 Fertigpen mit 14 NovoFine® Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 26 (2 Packungen zu je 13) NovoFine® Plus Einwegnadeln.

- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 28 (2 Packungen zu je 14) NovoFine® Plus Einwegnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur für die Anwendung durch eine Person bestimmt.
Awiqli® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.
Einmal gefrorenes Awiqli® darf nicht mehr verwendet werden.

Vor der Injektion muss jeweils eine neue Nadel aufgesetzt werden. Die Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Nadeln müssen sofort nach der Verwendung entsorgt werden.

Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung der Gebrauchsinformation befolgen.

Eine genaue Bedienungsanleitung findet sich in der Gebrauchsinformation.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt