

▼ 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

Onswik® 500 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Onswik® 1 000 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Onswik® 500 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder ml enthält 500 Einheiten Insulin efsitora alfa* (entsprechend 14,3 mg Insulin efsitora alfa).

Jeder Fertigpen enthält 1 500 Einheiten Insulin efsitora alfa in 3 ml Lösung.

Onswik® 1 000 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder ml enthält 1 000 Einheiten Insulin efsitora alfa* (entsprechend 28,6 mg Insulin efsitora alfa).

Jeder Fertigpen enthält 3 000 Einheiten Insulin efsitora alfa in 3 ml Lösung.

*Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus CHO-Zellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (KwikPen®).

Klare, farblose bis gelbe Lösung mit einem pH-Wert von circa 6,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Insulin efsitora alfa ist ein Basalinsulin zur einmal wöchentlichen subkutanen Anwendung und sollte jede Woche am gleichen Tag verabreicht werden.

Falls erforderlich, kann der geplante Tag der Injektion geändert werden, vorausgesetzt, seit der letzten Dosis sind 4 Tage vergangen. Falls der Tag der Injektion gewechselt wird, sollte Onswik am neu gewählten Tag verabreicht werden.

Die Potenz von Insulinanaloga, einschließlich Insulin efsitora alfa, wird in Einheiten ausgedrückt. Eine (1) Einheit Insulin efsitora alfa entspricht 1 internationalen Einheit Humaninsulin oder 1 Einheit anderer Basalinsulinanaloga.

Zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle sollte die Dosis entsprechend dem Nüchternblutzuckerwert angepasst werden.

Die Anpassung der Dosis sollte nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen, basierend auf den stoffwechselbedingten Bedürfnissen, den Ergebnissen der Blutzuckerkontrolle und den glykämischen Zielwerten.

Onswik kann allein oder in jeder Kombination mit oralen und injizierbaren Antidiabetika und Bolusinsulin verabreicht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin efsitora alfa wird eine Anpassung der Dosis weder während einer akuten Erkrankung noch bei kurzfristigen Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus oder der üblichen Ernährungsweise der Patienten empfohlen. In diesen Situationen sollten die Patienten angewiesen werden, zur weiteren Orientierung in Bezug auf andere relevante Anpassungen, z. B. Glukoseaufnahme oder Änderungen bei anderen glukosesenkenden Arzneimitteln, ihr medizinisches Fachpersonal zu konsultieren.

Insulinnaive Patienten

Für insulinnaive Patienten gibt es zwei Dosierungsoptionen: ein Fixdosis-Schema und ein flexibles Dosisschema. Das Fixdosis-Schema mit einfacher Titration wird bevorzugt für Patienten empfohlen, die mit einer Basalinsulintherapie beginnen. Das flexible Dosisschema kann in Betracht gezogen werden, wenn Dosisanpassungen in kleineren Schritten angestrebt werden oder wenn eine schnellere glykämische Kontrolle angestrebt wird (siehe Abschnitt 5.1).

Fixdosis-Schema bei insulinnaiven Patienten

Das Fixdosis-Schema für Insulin efsitora alfa sieht Dosen von 100, 150, 250 oder 400 Einheiten zur einmal wöchentlichen subkutanen Anwendung vor.

Tabelle 1: Empfohlene wöchentliche Dosierungen für das Fixdosis-Schema

Dosierung	Einmal wöchentliche Dosis (Einheiten)
Empfohlene Startdosis	100
Nach mindestens 4 Wochen auf die nächsthöhere Dosis titrieren, wenn die glykämischen Zielwerte nicht erreicht werden	150 250 400

Wenn Dosen von mehr als 400 Einheiten erforderlich sind, um die glykämischen Zielwerte zu erreichen, ist die Dosis gemäß dem glykämischen Zielwert und auf der Grundlage der 3 letzten Nüchtern glukosewerte anzupassen (siehe Tabelle 3).

Flexibles Dosisschema bei insulinnaiven Patienten

Tabelle 2: Empfohlene wöchentliche Dosierungen für das flexible Dosisschema

Behandlungswoche	Dosis (Einheiten)	Dosierung
Woche 1	300	Einmalige Startdosis. Dosis nicht wiederholen .
Woche 2	100	Wöchentliche Dosis
Woche 3 und darauffolgende Wochen	Individuelle Dosis	Anpassung gemäß glykämischem Zielwert. Einzelheiten siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen (Woche 3 und darauffolgende Wochen) basierend auf den 3 letzten Nüchtern glukosewerten für Patienten mit einem glykämischen Zielwert von 4,4 – 6,7 mmol/l

Nüchtern glukosewerte	Empfohlene Dosisanpassung (Einheiten)
> 7,8 mmol/l	+ 40
6,7 – 7,8 mmol/l	+ 20
Zielwert 4,4 – 6,7 mmol/l	Keine Änderung
< 4,4 mmol/l	– 20
Hypoglykämie	– 40

Individuelle Patientenziele sollten nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals festgelegt werden.

Patienten, die bereits täglich Basalinsulin anwenden und auf Insulin efsitora alfa umgestellt werden

Eine vorherige Therapie mit einem täglichem Basalinsulin sollte vor der Verabreichung von Insulin efsitora alfa beendet werden. Die erste Dosis Insulin efsitora alfa sollte am Tag nach der letzten Dosis des täglichen Basalinsulins verabreicht werden.

Bei Patienten, die von einem täglichen Basalinsulin zu Insulin efsitora alfa wechseln, wird das flexible Dosierungsschema mit oder ohne einmalige Startdosis empfohlen, um einen stabilen Blutzuckerspiegel während der Einleitung der Behandlung zu unterstützen (siehe Tabellen 4 und 5). Diese einmalige Startdosis von Onswik darf nur einmal zu Beginn der Therapie verabreicht werden.

Bei Patienten, die prandiales Insulin erhalten, insbesondere Patienten mit Blutzuckerwerten nahe des Zielwerts (z. B. Nüchtern blutzucker $\leq 6,7$ mmol/l), sollte die Behandlung mit Onswik ohne einmalige Startdosis eingeleitet werden. Dosisanpassungen bei Patienten, die von einem Basalinsulin wechseln, sollten seltener als einmal wöchentlich erfolgen (alle 2 bis 4 Wochen). Siehe Tabellen 4 und 5. Bei diesen Patienten sollte der Blutzucker regelmäßig gemessen werden.

Tabelle 4: Umstellung von täglichem Basalinsulin auf Onswik – Berechnung der empfohlenen wöchentlichen Dosis^{a, b, c}

Behandlungswoche			Dosisberechnung (Einheiten)	Dosierung
Woche 1	Patienten, die von einem täglichen Basalinsulin mit Nüchtern-glukose-werten wechseln:	> 6,7 mmol/l	Die vorherige tägliche Basalinsulin-Gesamtdosis x 7 x 3 ^e	Die Verabreichung einer einmaligen Startdosis wird empfohlen. Die einmalige Startdosis darf nicht wiederholt werden .
		≤ 6,7 mmol/l	Die vorherige tägliche Basalinsulin-Gesamtdosis x 7 ^e	Eine einmalige Startdosis wird nicht empfohlen ^f .
Woche 2	Wenn in Woche 1 eine einmalige Startdosis verabreicht wurde		Die vorherige tägliche Basalinsulin-Gesamtdosis x 7 ^e	Die einmalige Startdosis darf nicht wiederholt werden .
	Wenn in Woche 1 keine einmalige Startdosis verabreicht wurde			Die Dosisanpassung sollte schrittweise alle 2 bis 4 Wochen erfolgen. Eine vorübergehende Hyperglykämie kann auftreten.

Behandlungswoche		Dosisberechnung (Einheiten)	Dosierung
Woche 3 und darauffolgende Wochen	Wenn in Woche 1 eine einmalige Startdosis verabreicht wurde	Empfohlene individuelle Dosisanpassung $\pm 20 - 40$ Einheiten ^d , falls erforderlich	Die Dosis wird bei Bedarf wöchentlich, basierend auf dem glykämischen Zielwert des Patienten, angepasst.
	Wenn in Woche 1 keine einmalige Startdosis verabreicht wurde		Die Dosisanpassung sollte schrittweise alle 2 bis 4 Wochen erfolgen. Eine vorübergehende Hyperglykämie kann auftreten.

^a Alle Dosen werden auf die nächsten 10 Einheiten gerundet.

^b Wenn die erforderliche Dosis größer ist als die maximale Dosis des Injektionsgeräts (500 Einheiten/ml: 400 Einheiten; 1 000 Einheiten/ml: 800 Einheiten), können mehrere Injektionen erforderlich sein.

^c Bei Patienten, die von einmal täglich 300 Einheiten/ml Insulin glargin oder zweimal täglich NPH-Insulin auf Insulin efsitora alfa umgestellt werden, beträgt die empfohlene Insulin efsitora alfa-Dosis 80 % der vorherigen Gesamtdosis Insulin glargin oder NPH-Insulin.

^d Siehe Tabelle 3

^e Siehe Tabelle 5

^f Siehe Abschnitt 4.4

Tabelle 5: Dosierung von Onswik bei Patienten, die von täglichem Basalinsulin umgestellt werden, mit und ohne einmalige Startdosis

Vorherige tägliche Basalinsulin-Gesamtdosis (Einheiten)	Empfohlene einmal wöchentliche Dosis von Insulin efsitora alfa (Einheiten) ^{a, b}			
	Initialdosis			Erhaltungsdosis
	Mit einmaliger Startdosis (3-fache wöchentliche Dosis)	Ohne einmalige Startdosis (wöchentliche Dosis)	Woche 2 ^d	Woche 3 und darauffolgende Wochen
	Woche 1 ^c	Woche 1 ^d		
10	210	70	70	Anpassung gemäß dem glykämischen Zielwert und basierend auf den 3 letzten Nüchtern glukosewerten; empfohlene Dosisanpassungen: $\pm 20 - 40$ Einheiten, je nach Bedarf.
15	320	110	110	
20	420	140	140	
25	530	180	180	
30	630	210	210	
35	740	250	250	
40	840	280	280	
45	950	320	320	
50	1050	350	350	
55	1160	390	390	
60	1260	420	420	
70	1470	490	490	
80	1680	560	560	
90	1890	630	630	
100	2100	700	700	

^a Alle Dosen werden auf die nächsten 10 Einheiten gerundet.

^b Wenn die erforderliche Dosis größer ist als die maximale Dosis des Injektionsgeräts (500 Einheiten/ml: 400 Einheiten; 1 000 Einheiten/ml: 800 Einheiten), können mehrere Injektionen erforderlich sein.

^c Die einmalige Startdosis von Insulin efsitora alfa beträgt 3 Mal die vorherige tägliche Basal-Gesamtdosis multipliziert mit 7.

^d Die vorherige tägliche Basal-Gesamtdosis multipliziert mit 7.

Während der Umstellung und in den darauffolgenden Wochen wird eine engmaschige Glukoseüberwachung empfohlen. Dosen und Zeitpunkte der Verabreichung von Bolusinsulin oder anderen gleichzeitig angewendeten Antidiabetika müssen möglicherweise angepasst werden.

Versäumte Dosis

Tabelle 6: Empfohlene Vorgehensweise bei einer versäumten Dosis

Zeit seit der versäumten Dosis	Vorgehensweise bezüglich der versäumten Dosis
≤ 4 Tage	Die wöchentliche Dosis von Insulin efsitora alfa sollte so schnell wie möglich verabreicht werden. Das reguläre einmal wöchentliche Dosisschema sollte in der darauffolgenden Woche wieder aufgenommen werden.
> 4 Tage	Die versäumte Dosis sollte ausgelassen werden. Die nächste Dosis sollte am regulär geplanten Tag verabreicht werden.

Umgang mit Medikationsfehlern

Wenn die einmalige Startdosis versehentlich mehr als einmal verabreicht wird (z. B. in 2 aufeinanderfolgenden Wochen) oder wenn die wöchentliche Dosis mehr als einmal pro Woche verabreicht wird, sollte der Patient die nächste Dosis auslassen. Nach dem Auslassen einer wöchentlichen Dosis sollten die Blutzuckerspiegel häufiger überwacht werden, um wiederholte oder schwere Hypoglykämien auszuschließen. Wenn keine derartigen Ereignisse auftreten, sollte die Behandlung mit der wöchentlichen Dosis wie klinisch indiziert fortgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2).

Umstellung von Insulin efsitora alfa auf tägliches Basalinsulin

Nach Absetzen von Insulin efsitora alfa sollte mit der Anwendung des täglichen Basalinsulins erst begonnen werden, wenn ein Trend zu steigenden Nüchternblutzuckerwerten beobachtet wird. Das tägliche Basalinsulin sollte entsprechend dem steigenden Nüchternblutzuckerspiegel schrittweise titriert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der ersten Dosis ist bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei älteren Patienten werden eine schrittweise Dosisanpassung und eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen. Therapieerfahrungen bei Patienten ab 85 Jahren sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anpassung der ersten Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden eine schrittweise Dosisanpassung und eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung liegen nur begrenzte Therapieerfahrungen vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Anpassung der ersten Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion werden eine schrittweise Dosisanpassung und eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen. Die Erfahrung mit der Anwendung von Insulin efsitora alfa bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin efsitora alfa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Onswik muss subkutan in den Bauch, Oberarm, Oberschenkel oder das Gesäß injiziert werden. Die Injektionsstellen sollten jede Woche innerhalb einer Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer lokalisierten kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Injektion sollte nicht in Bereiche mit Lipodystrophie oder lokalisierter kutaner Amyloidose verabreicht werden.

Onswik darf nicht intravenös oder mit einer Insulinpumpe verabreicht werden.

Die Patienten müssen vor der Anwendung von Insulin efsitora alfa in der korrekten Anwendung und Injektionstechnik geschult werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden:

- vor jeder Injektion immer die Etiketten des Insulins zu prüfen, um Medikationsfehler und Verwechslungen von Insulin efsitora alfa mit anderen Insulinen zu vermeiden
- Insulin efsitora alfa vor Gebrauch visuell zu prüfen und nur zu injizieren, wenn die Lösung klar, farblos bis gelb ist und keine sichtbaren Partikel enthält.

Onswik Injektionslösung im Fertigpen ist in zwei Stärken erhältlich: 500 Einheiten/ml und 1 000 Einheiten/ml.

Onswik 500 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen gibt 5 bis 400 Einheiten pro einzelne Injektion in Schritten von jeweils 5 Einheiten ab.

Onswik 1 000 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen gibt 10 bis 800 Einheiten pro einzelne Injektion in Schritten von jeweils 10 Einheiten ab.

Die Anzahl der Insulineinheiten wird im Dosisfenster des Fertigpens unabhängig von der Stärke angezeigt und es sollte keine Dosisumrechnung durchgeführt werden, wenn ein Patient auf eine neue Stärke oder einen Pen mit einer anderen Dosierskala umgestellt wird.

Um einer möglichen Übertragung von Krankheiten vorzubeugen, darf jeder Fertigpen nur von einem einzelnen Patienten benutzt werden, auch wenn die Nadel auf dem Pen gewechselt wurde. Die Patienten sollten bei jeder Injektion eine neue Nadel verwenden, um Infektionen und eine Verstopfung der Nadel zu vermeiden. Im Falle einer verstopften Nadel sollte diese durch eine neue Nadel ersetzt werden. Es dürfen nur kompatible Nadeln mit dem Onswik Fertigpen verwendet werden (29 bis 32 Gauge Nadeln werden empfohlen).

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Bedienungsanleitung in der Packungsbeilage sorgfältig zu lesen, bevor sie sich das Arzneimittel verabreichen.

Für weitere Anweisungen vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zweites und drittes Trimester einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

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.

Typ-1-Diabetes mellitus

Die Anwendung von Insulin efsitora alfa bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus wird nicht empfohlen. In einer 52-wöchigen klinischen Studie an Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mellitus war die Inzidenz von Hypoglykämie der Stufe 3 (schwer) bei Patienten, die mit Insulin efsitora alfa behandelt wurden, höher als bei Patienten, die mit Insulin degludec behandelt wurden (10,2 % im Vergleich zu 3,15 %).

Hypoglykämie

Die häufigste Nebenwirkung einer Insulinbehandlung, einschließlich Insulin efsitora alfa, ist die Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Konvulsionen führen und zu vorübergehenden oder dauerhaften Störungen der Hirnfunktion und sogar zum Tod führen. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Sie können kalten Schweiß, kalte blasser Haut, Ermüdung/Fatigue, Nervosität oder Tremor, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, großen Hunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Palpitationen umfassen. Patienten und Betreuer sollten darin geschult werden, eine Hypoglykämie zu erkennen und zu behandeln.

Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Aufklärung der Patienten zur Erkennung der Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie gelegt werden. Patienten mit eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung erkennen Warnsymptome möglicherweise erst, wenn die Blutzuckerspiegel sehr niedrig sind. Zu den Faktoren, die die Hypoglykämiewahrnehmung beeinträchtigen oder die Hypoglykämieanfälligkeit erhöhen können, zählen: erhöhte körperliche Aktivität, begleitende Erkrankungen, Veränderungen des Ernährungsverhaltens, Alkoholkonsum, Begleitmedikation und eine lange Diabetesdauer.

Das Risiko einer Hypoglykämie nach einer Injektion hängt mit der Wirkdauer des Insulins zusammen. Der Zeitraum, in dem für Patienten nach einer Dosis das Risiko einer Hypoglykämie besteht, ist aufgrund der langen Wirkdauer von Insulin efsitora alfa verlängert (siehe Abschnitt 5.1). Die verlängerte Wirkung von Onswik kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern. Bei Beginn einer hypoglykämischen Episode wird den Patienten empfohlen, den Blutzucker bis zur Erholung engmaschig zu messen.

Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, wird bei der Umstellung von Patienten von täglichem Basalinsulin mit Nüchtern-glukosewerten $\leq 6,7$ mmol/l eine einmalige Startdosis nicht empfohlen. Nachfolgende Dosisanpassungen sollten seltener als einmal wöchentlich erfolgen. Es können vorübergehende Hyperglykämien auftreten. Bei Patienten, die auch prandiales Insulin erhalten, besteht während der Einleitung und der Titration ein besonderes Risiko für Hypoglykämien und sie sollten häufig auf Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie überwacht werden.

Hypoglykämie aufgrund von Medikationsfehlern

Medikationsfehler einschließlich Überdosierung, Dosierungsfehlern aufgrund falscher Berechnung der benötigten wöchentlichen Dosis oder Wiederholung der einmaligen Startdosis nach der ersten Injektion können zu einer Hypoglykämie führen.

Bei der Berechnung der Dosis von Onswik ist Vorsicht geboten, insbesondere bei der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf die einmal wöchentliche Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

Um Medikationsfehler und Verwechslungen zwischen Insulin efsitora alfa und anderen Insulinen zu vermeiden, müssen die Patienten angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Etikett des Insulinpens zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Insulin efsitora alfa und anderen einmal wöchentlichen oder täglichen Basalinsulinen zu vermeiden. Patienten, die mit anderen einmal wöchentlich injizierbaren Antidiabetika behandelt werden/wurden, sollten besonders darauf achten, da sich die Auswahl der verordneten Dosis von Onswik von der anderer einmal wöchentlich injizierbarer Antidiabetika unterscheidet. Die Pati-

enten müssen die eingestellten Einheiten im Dosisfenster des Fertigpens überprüfen und dürfen niemals die maximale Einzeldosis (400 oder 800 Einheiten, je nach Fertigpen) auswählen, es sei denn, dies ist ihre verschriebene Dosis.

Patienten, die blind oder sehbehindert sind, müssen angewiesen werden, sich bei der Anwendung des Fertigpens immer von einer anderen Person unterstützen zu lassen, die gut sehen kann und in der Anwendung des Fertigpens geschult ist.

Zur Vermeidung von Dosierungsfehlern und einer möglichen Überdosierung darf der Patient bzw. das medizinische Fachpersonal Insulin efsitora alfa niemals mit einer Spritze aus der Patrone des Fertigpens entnehmen.

Hypoglykämie oder Hyperglykämie bei Änderungen der Insulinbehandlung

Ein Wechsel des Insulinbehandlungsschemas, etwa der Insulinkonzentration, der Art des Insulins, der Injektionsstelle sowie der Art der Verabreichung kann die glykämische Kontrolle beeinflussen und zu Hypoglykämien oder Hyperglykämien führen. Daher sollten derartige Änderungen nur mit Vorsicht unter engmaschiger Kontrolle durch medizinisches Fachpersonal und mit vermehrten Blutzuckermessungen durchgeführt werden. Bei antidiabetischer Begleitmedikation können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Lipodystrophie und kutane Amyloidose

Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8). Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer verschlechterten 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 der Injektionsstelle wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Augenerkrankungen

Eine langfristige verbesserte glykämische Kontrolle verringert das Risiko einer Progression der diabetischen Retinopathie. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der glykämischen Kontrolle kann jedoch mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Anwendung von Insulinpräparaten, einschließlich Insulin efsitora alfa, können schwere, lebensbedrohliche, generalisierte Allergien inklusive Anaphylaxie auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Kombination von Pioglitazon mit Insulinpräparaten

Pioglitazon ist in Kombination mit Insulin mit einem erhöhten Risiko für Ödeme und Herzinsuffizienz assoziiert, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung. Wenn Insulin efsitora alfa in Kombination mit Pioglitazon angewendet wird, müssen die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme überwacht werden. Pioglitazon muss abgesetzt werden, wenn eine Verschlechterung der kardialen Symptome auftritt.

Umstellung von einem weiteren einmal wöchentlichen Basalinsulin auf Insulin efsitora alfa

Es liegen keine Daten zur Umstellung von einem anderen einmal wöchentlichen Basalinsulin auf Insulin efsitora alfa vor.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Benzylalkohol pro ml Lösung. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Substanzen beeinflusst den Glukosestoffwechsel und kann eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Substanzen, die die blutzuckersenkende Wirkung von Insulinen verstärken und somit die Anfälligkeit für Hypoglykämien erhöhen können: Antidiabetika (oral oder injizierbar), ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, bestimmte Antidepressiva (Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer - SSRIs), Disopyramid, Fibrate, GLP-1-Rezeptoragonisten, GIP- und GLP-1-Rezeptoragonisten, Pentoxifyllin, Salicylate, SGLT-2-Hemmer oder Sulfonamide.

Zu den Substanzen, die die blutzuckersenkende Wirkung von Insulinen verringern können, gehören atypische Antipsychotika (zum Beispiel Olanzapin und Clozapin), Corticosteroide, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Östrogene, Glucagon, Isoniazid, Niacin, orale Kontrazeptiva, Pasireotid, Phenothiazine, Proteasehemmer, Somatropin, Sympathomimetika (zum Beispiel Epinephrin, Salbutamol und Terbutalin) sowie Schilddrüsenhormone.

Alkohol, Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze und Octreotid/Lanreotid 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.

Die Anzeichen einer Hypoglykämie können bei Patienten, die sympatholytische Medikamente wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin einnehmen, reduziert sein oder fehlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Onswik eine Schwangerschaft zu verhindern.

Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, sollte die Behandlung mit Onswik aufgrund der langen Halbwertszeit 12 Wochen vor einer geplanten Schwangerschaft beendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Insulin efsitora alfa bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Im zweiten und dritten Trimester, aber nicht im ersten Trimester der Schwangerschaft, ist Insulin efsitora alfa wahrscheinlich plazentagängig, weshalb eine Hypoglykämie beim Fötus auftreten kann (siehe Abschnitt 5.3). Insulin efsitora alfa sollte während des ersten Trimesters in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Onswik ist während des zweiten und dritten Trimesters in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin efsitora alfa oder Metabolite in die Muttermilch übergehen. Basierend auf den Expositionswerten für Insulin efsitora alfa im Plasma von neugeborenen Ratten gibt es indirekte Hinweise auf das Vorhandensein von Insulin efsitora alfa in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Onswik soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Insulin efsitora alfa auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien mit Insulin efsitora alfa ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Onswik 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 durch eine Hypoglykämie beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann ein Risiko in Situationen darstellen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind, wie z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung während der Behandlung ist die Hypoglykämie (sehr häufig) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.9 sowie nachfolgender Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien aufgelistet, gruppiert nach MedDRA Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; sehr selten: $< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 7: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie ^a		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Lipodystrophie ^b Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle ^c Peripheres Ödem ^d	



Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

^a Hypoglykämie-Definition siehe unten.

^b Lipodystrophie umfasst Lipoatrophie, erworbene Lipodystrophie, partielle Lipodystrophie, Lipohypertrophie, Sklerem und kutane Amyloidose.

^c MedDRA Überbegriff (high level term)

^d Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, Ödem, generalisiertes Ödem, Schwellungen und periphere Schwellung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Hypoglykämie ist die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die Insulinpräparate anwenden, einschließlich Insulin efsitora alfa (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In klinischen Phase-3-Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit Insulin efsitora alfa wurde eine klinisch signifikante Hypoglykämie definiert als Hypoglykämie mit einem Blutzucker < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl) gemäß der Blutzuckerselbstmessung, schwere Hypoglykämie als Hypoglykämie, die die Hilfe einer anderen Person erforderte, und nächtliche Hypoglykämie als klinisch signifikante Hypoglykämie, die zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr morgens auftrat.

In einer 52-wöchigen Studie mit insulinnaiven Patienten mit T2DM unter Verwendung des Fixdosis-Schemas (QWINT-1) betrug die Inzidenz und Rate der kombinierten klinisch signifikanten und schweren Hypoglykämien, die mittels Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden, 25,94 % (0,50 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten gegenüber 29,90 % (0,88 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin glargin behandelten Patienten.

In einer 52-wöchigen Studie mit insulinnaiven Patienten mit T2DM unter Verwendung des flexiblen Dosisschemas (QWINT-2) betrug die Inzidenz und Rate der kombinierten klinisch signifikanten und schweren Hypoglykämien, die mittels Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden, 27,90 % (0,58 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten gegenüber 22,08 % (0,45 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin degludec behandelten Patienten.

In einer 78-wöchigen Studie bei Patienten mit T2DM, die zuvor täglich Basalinsulin erhalten hatten und auf Insulin efsitora alfa umgestellt wurden (QWINT-3), betrug die Inzidenz und Rate der kombinierten klinisch signifikanten und schweren Hypoglykämien, die mittels Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden, 40,92 % (0,84 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten gegenüber 37,16 % (0,74 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin degludec behandelten Patienten.

In einer 26-wöchigen Studie bei Patienten mit T2DM, die zuvor täglich Basalinsulin in Kombination mit prandialem Insulin erhalten hatten und auf Insulin efsitora alfa in Kombination mit prandialem Insulin umgestellt wurden (QWINT-4), betrug die Inzidenz und Rate der kombinierten klinisch signifikanten und schweren Hypoglykämien, die mittels Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden, 55,62 % (6,58 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten gegenüber 55,62 % (5,94 Ereignisse/Patient und Jahr) bei mit Insulin glargin behandelten Patienten.

Überempfindlichkeit

Schwere, lebensbedrohliche, generalisierte Allergien, einschließlich Anaphylaxie, generalisierte Hautreaktionen, Angioödeme, Bronchospasmen, Hypotonie und Schock können bei einer Behandlung mit Insulin, einschließlich Insulin efsitora alfa, auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Kontaktdermatitis, Ausschlag, Dermatitis, Überempfindlichkeit, Pruritus, Ekzem, allergische Rhinitis) wurden in den klinischen Phase-3-Studien zu T2DM mit Insulin efsitora alfa berichtet. Der Prozentsatz der Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten, betrug bei den mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten 4,91 % und bei den mit täglichem Basalinsulin behandelten Patienten 4,01 %.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In klinischen Phase-3-Studien zu T2DM berichteten 1,4 % der mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei den Patienten traten Rötungen, Verhärtungen, Schmerzen, blaue Flecken, Schwellungen oder Jucken an der Injektionsstelle von Insulin efsitora alfa auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstelle im vorgesehenen Injektionsbereich kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

Peripheres Ödem

In vier klinischen Phase-3-Studien zu T2DM traten periphere Ödeme bei 1,6 % der mit Insulin efsitora alfa behandelten Patienten auf.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann eine Hypoglykämie mit begleitenden Symptomen, wie Lustlosigkeit, Verwirrtheit, Palpitationen, Schwitzen, Erbrechen und Kopfschmerzen auslösen.

Ein Überschuss an Insulin efsitora alfa im Verhältnis zur Nahrungsaufnahme und/oder zum Energieverbrauch kann eine Hypoglykämie auslösen. Leichte Hypoglykämie-Episoden können mit oraler Gabe von Glukose behandelt werden. Anpassungen der Arzneimitteldosis, Essgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität sind gegebenenfalls erforderlich.

Schwerere Hypoglykämien, welche mit Koma, einem Krampfanfall oder neurologischen Beeinträchtigungen einhergehen, können mit Glucagon oder einer konzentrierten intravenösen Glukoselösung behandelt werden. Wiederholte Kohlenhydrataufnahme und eine Überwachung können erforderlich sein, da die Hypoglykämie nach scheinbarer klinischer Erholung wieder auftreten kann.

Es wird empfohlen, bei der Behandlung einer Überdosierung die verlängerte Wirkdauer von Insulin efsitora alfa zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

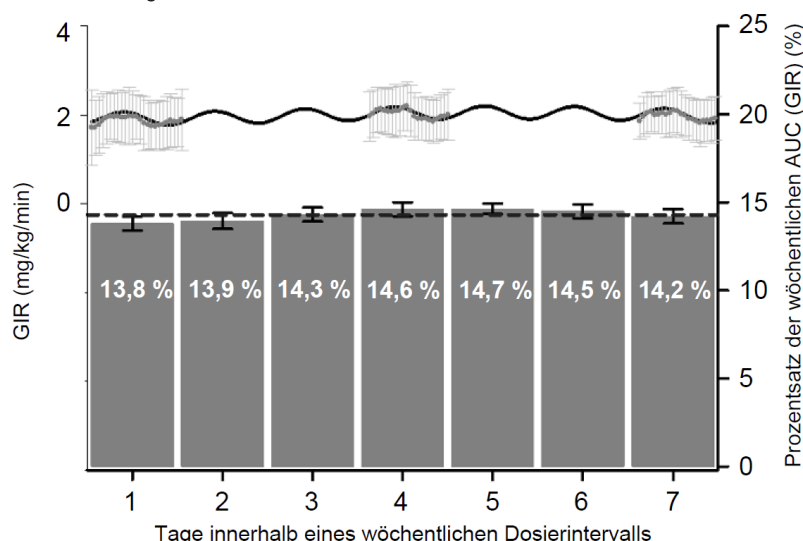
Die primäre Wirkung von Insulin efsitora alfa ist die Regulierung des Glukosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzucker durch eine Stimulierung der peripheren Glukoseaufnahme, insbesondere durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe, sowie durch eine Hemmung der Glukoseproduktion in der Leber. Insulin hemmt zudem die Lipolyse sowie Proteolyse und steigert die Proteinsynthese.

Das langanhaltende Wirkprofil von Insulin efsitora alfa ist hauptsächlich auf eine reduzierte Clearance zurückzuführen, die durch drei Eigenschaften bedingt ist. Die erste ist die große Molekülgröße, was die renale Clearance reduziert. Die zweite besteht darin, dass Insulin efsitora alfa an den neonatalen Fc-Rezeptor bindet, wodurch der Abbau von Insulin efsitora alfa gehemmt wird und dieses dann in den Blutstrom zurückgegeben werden kann. Dadurch entsteht ein systemisches Reservoir für verfügbares Basalinsulin. Zuletzt weist Insulin efsitora alfa eine geringere Affinität für den Insulinrezeptor auf, was die rezeptorvermittelte Clearance verringert. Nach Bindung an den Insulinrezeptor wirkt Insulin efsitora alfa als voller Agonist am Insulinrezeptor, was zu einer effektiven Blutzuckersenkung führt, die der von Humaninsulin entspricht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die glukosesenkende Wirkung von Insulin efsitora alfa im Steady State wurde in einer euglykämischen Glukose-Clamp-Studie bei 53 Patienten mit T2DM gemessen.

Abbildung 1: Pharmakodynamische Wirkung von Insulin efsitora alfa im Steady State nach wöchentlichen subkutanen Injektionen von 4 Einheiten/kg der Dosis bei Patienten mit T2DM



Die grauen Punkte sind Mittelwerte und Standardfehler der mittleren Glukoseinfusionsrate (GIR). Die schwarze durchgezogene Linie zeigt die Mittelwerte der vom Modell vorhergesagten GIR-Profile für das wöchentliche Dosierungsintervall. Die Balken zeigen den Prozentsatz der Glukosesenkung pro Tag für das wöchentliche Dosierungsintervall im Steady State. Die gestrichelte schwarze Linie zeigt die gleichmäßige Verteilung der glukosesenkenden Wirkung über 7 Tage an. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Prozentsatzes der Glukosesenkung pro Tag an.

Im Steady State trat die mittlere maximale glukosesenkende Wirkung zwischen Tag 4 und 5 ein, mit einem Peak-Tal-Quotienten von 1,07. Die glukosesenkende Wirkung war über das wöchentliche Dosierungsintervall stabil, mit einer niedrigen Variabilität von 2 % im Tagesvergleich.

Die glukosesenkende Wirkung von Insulin efsitora alfa hielt etwa 4 – 6 Wochen nach der letzten wöchentlichen Injektion an.

Immunogenität

Anti-Arzneimittel-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Insulin efsitora alfa beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin efsitora alfa zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit T2DM wurde in vier randomisierten, unverblindeten, aktiv kontrollierten *Treat-to-Target*-Studien untersucht. Insulin efsitora alfa wurde bei insulinnaiven Erwachsenen mit dem Fixdosis-Schema untersucht (QWINT-1). Insulin efsitora alfa mit flexibler Dosierung wurde bei insulinnaiven Erwachsenen (QWINT-2), bei Erwachsenen, die zuvor mit täglichem Basalinsulin behandelt wurden (QWINT-3), und bei Erwachsenen, die täglich mehrere Injektionen erhielten (QWINT-4), untersucht.

Insulin efsitora alfa bei insulinnaiven erwachsenen Patienten mit T2DM

QWINT-1 – Fixdosis-Schema

In einer 52-wöchigen, unverblindeten, aktiv kontrollierten, multinationalen *Treat-to-Target*-Studie wurden 795 erwachsene insulin-naive Patienten mit T2DM randomisiert und erhielten einmal wöchentlich Insulin efsitora alfa (N = 397) oder einmal täglich Insulin glargin (N = 398). Während der Studie nahmen die Patienten weiterhin ein bis drei nicht-insulinbasierte Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Biguanide wie Metformin, Alpha-Glukosidase-Hemmer, orale oder injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten oder Thiazolidindione) in gleichbleibenden Dosen ein. Zu Studienbeginn wurden 48,4 %, 41,6 % bzw. 9,9 % der Patienten mit einem, zwei oder drei nicht-insulinbasierten Antidiabetika behandelt. Die Patienten erhielten als nicht-insulinbasiertes Antidiabetikum meist Metformin (93,5 % der Patienten) und DPP-4-Inhibitoren (31,1 % der Patienten). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 56,3 Jahren, 20,5 % waren ältere Patienten und 50,1 % waren Männer. Zu Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 9,41 Jahren und einen durchschnittlichen *Body Mass Index* (BMI) von 31,9 kg/m².

Patienten, die mit Insulin efsitora alfa behandelt wurden, begannen mit einer fixen Dosis von 100 Einheiten pro Woche und steigerten die Dosis bei Bedarf alle 4 Wochen auf die vordefinierten Dosen von 150, 250 und 400 Einheiten pro Woche. Dosisanpassungen basierten auf dem Median der 3 letzten Nüchternblutzuckerwerte (NBZ) aus der Blutzuckerselbstmessung und zielten auf einen NBZ im Bereich von 4,4 bis 7,2 mmol/l (80 bis 130 mg/dl) ab. Patienten, bei denen die Dosis infolge von Hypoglykämie verringert werden musste, durften nicht erneut auf ein Dosisschema mit höheren Festdosen eingestellt werden. Patienten, die für mindestens 4 Wochen mit der fixen Dosis von 400 Einheiten pro Woche behandelt wurden und eine höhere Dosis benötigten, wurden für den restlichen Studienzeitraum auf ein flexibles Dosisschema umgestellt. In Woche 52 erhielten 18 % der Patienten 100 Einheiten, 21 % der Patienten 150 Einheiten, 28,7 % der Patienten 250 Einheiten und 8,7 % der Patienten 400 Einheiten; 23,7 % der Patienten wechselten zum flexiblen Dosisschema.

Tabelle 8: Ergebnisse aus QWINT-1: 52-wöchige Studie zu Insulin efsitora alfa im Vergleich zu Insulin glargin bei insulinnaiven Erwachsenen mit T2DM

	Insulin efsitora alfa	Insulin glargin
mITT-Population (N)^a	397	398
HbA1c (mmol/mol)^b		
Ausgangswert	66,11	66,97
Endpunkt in Woche 52	53,52	53,86
Veränderung in Woche 52	-13,03	-12,68
Unterschied zu Insulin glargin (95 %-KI)	-0,34 (-2,00; 1,31)	
HbA1c (%)^b		
Ausgangswert	8,20	8,28
Endpunkt in Woche 52	7,05	7,08
Veränderung in Woche 52	-1,19	-1,16
Unterschied zu Insulin glargin (95 %-KI)	-0,03 (-0,18; 0,12)	
Patienten (%), die in Woche 52 den HbA1c erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3	40,8	33,3
Geschätzte Odds Ratio	1,34 (1,01; 1,78)	
Nüchternblutzucker (mmol/l)^b		
Ausgangswert	10,08	10,11

	Insulin efsitora alfa	Insulin glargin
Endpunkt in Woche 52	7,50	7,27
Veränderung in Woche 52	-2,60	-2,83
Geschätzte Differenz	0,23 (-0,09; 0,55)	
Hypoglykämierate pro PYE (0 bis 52 Wochen)		
Stufe 2 oder Stufe 3	0,50	0,88
Geschätztes Ratenverhältnis	0,57 (0,39; 0,84)	
Insulindosis (Einheiten/Woche)		
Dosis in Woche 52 ^c	289,1	332,8

PYE = Exposition in Patientenjahren (*patient years of exposure*)

^a Die modifizierte *Intent-to-Treat* (mITT)-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben.

^b Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate.

^c Entspricht etwa einer täglichen Insulin efsitora alfa-Dosis von 41 Einheiten/Tag oder einer täglichen Insulin glargin-Dosis von 47 Einheiten/Tag.

QWINT-2 – Flexibles Dosisschema

In einer 52-wöchigen, unverblindeten, aktiv kontrollierten, multinationalen *Treat-to-Target*-Studie wurden 928 erwachsene insulin-naive Patienten mit T2DM randomisiert und erhielten entweder Insulin efsitora alfa (N = 466) oder Insulin degludec (N = 462). Während der Studie nahmen die Patienten weiterhin ein bis drei nicht-insulinbasierte Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Biguanide wie Metformin, Alpha-Glukosidase-Hemmer, orale oder injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten, Sulfonylharnstoffe oder Thiazolidindione) in gleichbleibenden Dosen ein. Zu Studienbeginn wurden 17,5 %, 37,3 % bzw. 45,1 % der Patienten mit einem, zwei oder drei nicht-insulinbasierten Antidiabetika behandelt. Die häufigsten nicht-insulinbasierten glukosesenkenden Arzneimittel waren Metformin (83,9 % der Patienten) und GLP-1-Rezeptoragonisten (50 % der Patienten). Die klinische Studie wurde stratifiziert, um die Auswirkungen der Begleitmedikation mit GLP-1-Rezeptoragonisten auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin efsitora alfa im Vergleich zu Insulin degludec zu beurteilen. Während der gesamten Studie erfolgte eine verblindete, intermittierende kontinuierliche Blutzuckermessung (*continuous glucose monitoring*, CGM). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 57,4 Jahren, 27,4 % waren ältere Patienten und 58,8 % waren Männer. Die mittlere T2DM-Dauer betrug 11,6 Jahre und der mittlere *Body Mass Index* (BMI) war 30,6 kg/m².

Tabelle 9: Ergebnisse aus QWINT-2: 52-wöchige Studie zu Insulin efsitora alfa im Vergleich zu Insulin degludec bei insulinnaiven Erwachsenen mit T2DM

	Insulin efsitora alfa	Insulin degludec
mITT-Population (N)^a	466	462
HbA1c (mmol/mol)^b		
Ausgangswert	66,24	66,52
Endpunkt in Woche 52	52,63	53,59
Veränderung in Woche 52	-13,75	-12,79
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	-0,96 (-2,39; 0,47)	
HbA1c (%)^b		
Ausgangswert	8,21	8,24
Endpunkt in Woche 52	6,97	7,05
Veränderung in Woche 52	-1,26	-1,17
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	-0,09 (-0,22; 0,04)	
HbA1c (%) Patienten mit GLP-1-RAs (N)^b	230	231
Ausgangswert	8,17	8,26
Endpunkt in Woche 52	6,96	7,02
Veränderung in Woche 52	-1,26	-1,19
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	-0,06 (-0,26; 0,13)	
HbA1c (%) Patienten ohne GLP-1-RAs (N)^b	233	227
Ausgangswert	8,25	8,21
Endpunkt in Woche 52	6,97	7,08
Veränderung in Woche 52	-1,26	-1,15
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	-0,11 (-0,28; 0,07)	
Patienten (%), die in Woche 52 den HbA1c erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3	44,7	45,2
Geschätzte Odds Ratio	0,96 (0,73; 1,27)	
Nüchternblutzucker (mmol/l)^b		
Ausgangswert	10,18	10,18
Endpunkt in Woche 52	6,86	6,85

	Insulin efsitora alfa	Insulin degludec
Veränderung in Woche 52	-3,32	-3,33
Geschätzte Differenz	0,01 (-0,20; 0,23)	
Zeit im Glukosebereich 3,9 – 10,0 mmol/l (%) ^b		
Ausgangswert	39,5	38,66
Endpunkt in Woche 48 – 52	64,27	61,18
Veränderung in Woche 48 – 52	25,19	22,10
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	3,09 (0,09; 6,08) ^c	
Hypoglykämierate pro PYE		
Stufe 2 oder Stufe 3	0,58	0,45
Geschätztes Ratenverhältnis	1,30 (0,94; 1,78)	
Insulindosis (Einheiten/Woche)		
Dosis in Woche 52 ^d	314,7	334,4

PYE = Exposition in Patientenjahren (*patient years of exposure*)

^a Die modifizierte *Intent-to-Treat* (mITT)-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

^b Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate.

^c 3,09 % entsprechen etwa 44 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag, ermittelt durch kontinuierliche Blutzuckermessung.

^d Entspricht etwa einer täglichen Insulin-efsitora-alfa-Dosis von 45 Einheiten/Tag oder einer täglichen Insulin-degludec-Dosis von 48 Einheiten/Tag.

Insulin efsitora alfa bei erwachsenen Patienten mit T2DM, die bereits täglich Basalinsulin anwenden

QWINT-3 – Umstellung von täglichem Basalinsulin auf Insulin efsitora alfa

In einer 78-wöchigen, unverblindeten, aktiv kontrollierten, multinationalen *Treat-to-Target*-Studie wurden 986 erwachsene Patienten mit T2DM, die eine Basalinsulintherapie allein oder in Kombination mit nicht-insulinbasierten Antidiabetika erhielten, auf Insulin efsitora alfa einmal wöchentlich (N = 655) oder Insulin degludec einmal täglich (N = 331) randomisiert. Während der Studie nahmen die Patienten weiterhin bis zu drei nicht-insulinbasierte Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Metformin, Alpha-Glukosidase-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten) in gleichbleibenden Dosen ein. Zu Studienbeginn erhielten 5,7 % der Patienten kein nicht-insulinbasiertes glukosesenkendes Arzneimittel, während 31,4 %, 44,1 % bzw. 18,7 % der Patienten ein, zwei oder drei glukosesenkende Arzneimittel erhielten. Die häufigsten nicht-insulinbasierten glukosesenkenden Arzneimittel, die die Patienten zu Studienbeginn erhielten, waren Metformin (84,8 % der Patienten) und SGLT2-Inhibitoren (39,8 % der Patienten). Der primäre Endpunkt war in Woche 26. Während der gesamten Studie erfolgte eine verblindete, intermittierende kontinuierliche Blutzuckermessung.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 60,7 Jahren, 37,6 % waren ältere Patienten und 56,3 % waren Männer. Die mittlere T2DM-Dauer betrug 15,3 Jahre und der mittlere BMI war 30,4 kg/m².

Tabelle 10: Ergebnisse aus QWINT-3: 78-wöchige Studie zu Insulin efsitora alfa im Vergleich zu Insulin degludec bei Erwachsenen mit T2DM, die bereits täglich Basalinsulin erhalten

	Insulin efsitora alfa	Insulin degludec
mITT-Population (N) ^a	655	331
HbA1c (mmol/mol) ^b		
Ausgangswert	61,8	61,7
Endpunkt in Woche 26	52,9	53,9
Veränderung in Woche 26	-8,85	-7,88
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	-0,97 (-2,08; 0,14)	
HbA1c (%) ^b		
Ausgangswert	7,80	7,79
Endpunkt in Woche 26	6,99	7,08
Veränderung in Woche 26	-0,81	-0,72
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	-0,089 (-0,191; 0,013)	
Patienten (%), die in Woche 26 den HbA1c erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3	44,3	40,9
Geschätzte Odds Ratio	1,16 (0,90; 1,50)	
Nüchternblutzucker (mmol/l) ^b		
Ausgangswert	8,35	8,41
Endpunkt in Woche 26	6,65	6,70
Veränderung in Woche 26	-1,72	-1,67
Geschätzte Differenz	-0,05 (-0,22; 0,13)	
Zeit im Glukosebereich 3,9 – 10,0 mmol/l (%) ^b		
Ausgangswert	52,10	52,43

	Insulin efsitora alfa	Insulin degludec
Endpunkt in Woche 22 – 26	61,37	60,95
Veränderung in Woche 22 – 26	9,16	8,74
Unterschied zu Insulin degludec (95 %-KI)	0,42 (-1,88; 2,72) ^c	
Hypoglykämierate pro PYE in den Wochen 0 bis 78		
Stufe 2 oder Stufe 3	0,84	0,74
Geschätztes Ratenverhältnis	1,14 (0,83; 1,56)	
Insulindosis (Einheiten/Woche)		
Ausgangswert	230,3	227,2
Dosis in Woche 26 ^d	333,2	363,2
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26	106,2	136,2
Dosis in Woche 78 ^e	359,8	392,2
Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 78	132,9	165,2

PYE = Exposition in Patientenjahren (*patient years of exposure*)

^a Die modifizierte *Intent-to-Treat* (mITT)-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

^b Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate.

^c 0,42 % entsprechen etwa 6 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag, ermittelt durch kontinuierliche Blutzuckermessung.

^d Entspricht etwa einer täglichen Insulin-efsitora-alfa-Dosis von 48 Einheiten/Tag oder einer täglichen Insulin-degludec-Dosis von 52 Einheiten/Tag in Woche 26.

^e Entspricht etwa einer täglichen Insulin-efsitora-alfa-Dosis von 51 Einheiten/Tag oder einer täglichen Insulin-degludec-Dosis von 56 Einheiten/Tag in Woche 78.

QWINT-4 – Umstellung von täglichem Basalinsulin in Kombination mit prandialem Insulin (mehrere tägliche Injektionen) auf Insulin efsitora alfa

In einer 26-wöchigen, unverblindeten, aktiv kontrollierten, multinationalen *Treat-to-Target*-Studie wurden 730 erwachsene Patienten mit T2DM, die täglich mehrere Injektionen erhielten, entweder auf Insulin efsitora alfa einmal wöchentlich (N = 365) oder Insulin glargin einmal täglich (N = 365) randomisiert. Während der Studie nahmen die Patienten weiterhin bis zu drei nicht-insulinbasierte Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Biguanide wie Metformin oder GLP-1-Rezeptoragonisten) in gleichbleibenden Dosen ein. Zu Studienbeginn erhielten 17,9 % der Patienten kein nicht-insulinbasiertes glukosesenkendes Arzneimittel, während 40,3 %, 30,5 % bzw. 11,2 % der Patienten ein, zwei oder drei Antidiabetika erhielten. Die häufigsten Antidiabetika, die die Patienten zu Studienbeginn erhielten, waren Metformin (67,7 % der Patienten) und SGLT2-Inhibitoren (29 % der Patienten). Die Patienten erhielten Insulin lispro zur Anwendung zu den Mahlzeiten. Während der gesamten Studie erfolgte eine verblindete, intermittierende kontinuierliche Blutzuckermessung.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58,9 Jahren, 31,7 % waren ältere Patienten und 49,5 % waren Männer. Die mittlere T2DM-Dauer betrug 16,74 Jahre und der mittlere *Body Mass Index* (BMI) war 31,85 kg/m².

Tabelle 11: Ergebnisse aus QWINT-4: 26-wöchige Studie zu Insulin efsitora alfa im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Nicht-Insulin-Antidiabetika bei Erwachsenen mit T2DM, die täglich mehrere Injektionen erhalten

	Insulin efsitora alfa	Insulin glargin
mITT-Population (N)^a	365	365
HbA1c (mmol/mol)^b		
Ausgangswert	65,92	65,91
Endpunkt in Woche 26	54,83	54,96
Veränderung in Woche 26	-11,09	-10,95
Unterschied zu Insulin glargin (95 %-KI)	-0,13 (-1,53; 1,27)	
HbA1c (%)^b		
Ausgangswert	8,18	8,18
Endpunkt in Woche 26	7,17	7,18
Veränderung in Woche 26	-1,01	-1,00
Unterschied zu Insulin glargin (95 %-KI)	-0,012 (-0,140; 0,116)	
Patienten (%), die in Woche 26 den HbA1c erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3	20,8	19,1
Geschätzte Odds Ratio	1,12 (0,78; 1,63)	
Nüchternblutzucker (mmol/l)^b		
Ausgangswert	9,25	9,29
Endpunkt in Woche 26	7,56	7,80
Veränderung in Woche 26	-1,71	-1,48
Geschätzte Differenz	-0,24 (-0,52; 0,05)	
Zeit im Glukosebereich 3,9 – 10,0 mmol/l (%)^b		

	Insulin efsitora alfa	Insulin glargin
Ausgangswert	44,06	43,15
Endpunkt in Woche 22 – 26	58,39	57,05
Veränderung in Woche 22 – 26	14,79	13,44
Unterschied zu Insulin glargin (95 %-KI)	1,35 (-1,404; 4,101) ^c	
Hypoglykämierate pro PYE in den Wochen 0 bis 26		
Stufe 2 oder Stufe 3	6,58	5,94
Geschätztes Ratenverhältnis	1,11 (0,85; 1,44)	
Basalinsulindosis (Einheiten/Woche)^d		
Ausgangswert	249,02	246,23
Dosis in Woche 26	391,59	426,62
Änderung gegenüber Baseline	144,52	179,56
Insulindosis zu den Mahlzeiten (Einheiten/Tag)		
Ausgangswert	26,90	28,43
Dosis in Woche 26	27,01	34,56
Änderung zum Ausgangswert	-0,61	6,94

PYE = Exposition in Patientenjahren (*patient years of exposure*)

^a Die modifizierte *Intent-to-Treat* (mITT)-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

^b Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate.

^c 1,35 % entsprechen etwa 20 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag, ermittelt durch kontinuierliche Blutzuckermessung.

^d Entspricht etwa einer täglichen Insulin-efsitora-alfa-Dosis von 56 Einheiten/Tag oder einer täglichen Insulin-glargin-Dosis von 61 Einheiten/Tag.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel Agentur hat für Insulin efsitora alfa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei T2DM gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

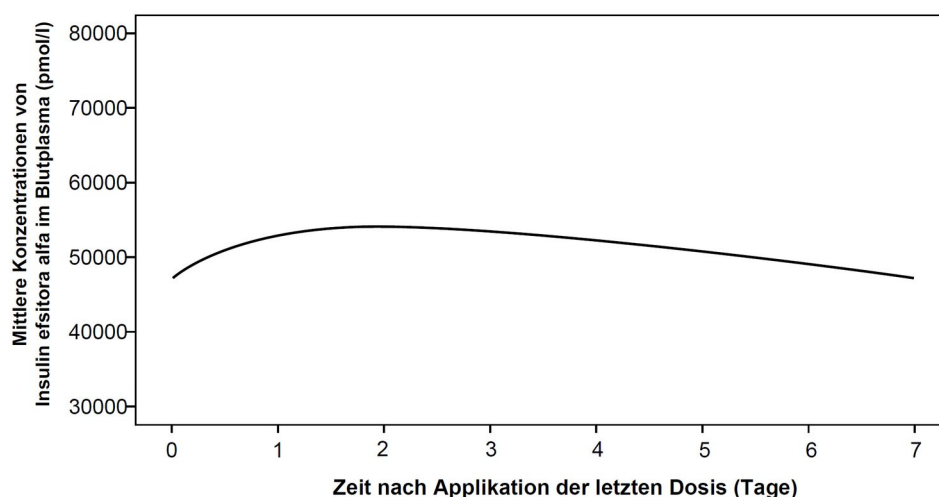
Resorption

Die Resorption von Insulin efsitora alfa wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus untersucht.

Nach subkutaner Injektion wurde der klinische Steady State innerhalb von 8 – 10 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Insulin efsitora alfa ohne eine einmalige Startdosis und innerhalb von 4 – 6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Insulin efsitora alfa mit einer einmaligen Startdosis der dreifachen wöchentlichen Dosis erreicht.

Im Steady State wurde die Zeit bis zur maximalen Konzentration von Insulin efsitora alfa 2,5 Tage nach der Dosis erreicht (t_{max}). Insulin efsitora alfa hat ein flaches pharmakokinetisches Profil mit einem Peak-Tal-Quotienten von 1,16 und die Wochenvariabilität (Variationskoeffizient im Steady State [*Coefficient of Variation at steady state*, CV %]) bei der Gesamtexposition von Insulin efsitora alfa betrug 5 % (Abbildung 2).

Abbildung 2: Modellgeschätzte mittlere Plasmakonzentration von Insulin efsitora alfa nach subkutaner Injektion (Dosis von 4 Einheiten/kg) im Steady State bei Patienten mit T2DM



Die absolute Bioverfügbarkeit von Insulin efsitora alfa nach subkutaner Anwendung in den Bauchbereich betrug etwa 86 %. Die Injektionsstelle (Oberarm, Bauch, Oberschenkel oder Gesäß) hatte keinen Einfluss auf die Resorption oder Exposition von Insulin efsitora alfa. Die Akkumulation nach wiederholter Verabreichung einer Dosis betrug etwa das 4,6-fache, basierend auf der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall im Steady-State AUC(0-t)_{ss}.

Die Ergebnisse einer Studie an gesunden Probanden zeigten, dass Insulin efsitora alfa 500 Einheiten/ml nach Verabreichung einer Einzeldosis von 100 Einheiten hinsichtlich der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von Insulin efsitora alfa im Plasma vom Zeitpunkt Null bis Unendlich sowie hinsichtlich der C_{max} bioäquivalent zu Insulin efsitora alfa 1 000 Einheiten/ml ist. Es ist keine Dosisumrechnung erforderlich, wenn ein Patient von einer Konzentration auf eine andere umgestellt wird.

Verteilung

Das geometrische Mittel (CV %) des Verteilungsvolumens von Insulin efsitora alfa (*Volume of distribution*, Vd) betrug 11 l (24 %) nach intravenöser Verabreichung von Insulin efsitora alfa als Bolusinjektion von 44 Einheiten.

Elimination

Das geometrische Mittel (CV %) der Clearance von Insulin efsitora alfa betrug 0,02 l/h (30 %) nach intravenöser Verabreichung von Insulin efsitora alfa als Bolusinjektion von 44 Einheiten. Im Durchschnitt beträgt die Halbwertszeit im Steady State etwa 17 Tage, unabhängig von der Dosis.

Linearität

Die Gesamtexposition von Insulin efsitora alfa und die maximale Konzentration stiegen mit steigenden subkutanen Dosen von Insulin efsitora alfa innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs proportional an.

Spezifische Populationen

Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Insulin efsitora alfa.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Insulin efsitora alfa wurde bei Probanden mit normaler oder beeinträchtigter Leberfunktion nach subkutaner Anwendung von Insulin efsitora alfa untersucht. Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigen, dass Marker der Leberfunktion (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT] und Bilirubin) die Pharmakokinetik von Insulin efsitora alfa nicht beeinflussten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Insulin efsitora alfa wurde bei Patienten mit normaler oder beeinträchtigter Nierenfunktion nach subkutaner Verabreichung von Insulin efsitora alfa untersucht. Die Clearance von Insulin efsitora alfa war bei Probanden mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung im Durchschnitt um etwa 21 – 46 % niedriger als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion, was die Halbwertszeit von 17 auf circa 20 – 30 Tage verlängerte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität sowie männlicher oder weiblicher Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das kanzerogene Potential wurde anhand eines *Weight-of-Evidence*-Ansatzes ermittelt, der ebenfalls keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen ließ.

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Bei trächtigen Ratten oder Kaninchen, denen während der Organentwicklung Insulin efsitora alfa verabreicht wurde, traten frühe Embryonenverluste, fetale Wachstumsreduktion und fetale Anomalien auf. Diese Wirkungen wurden bei systemischen Expositionen unter der humanen Exposition bei der maximal für den Menschen empfohlenen Dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 40 mg/Woche beobachtet und waren bei nicht-diabetischen Muttertieren mit Hypoglykämie assoziiert. Die Hypoglykämie-bedingte Mortalität trat bei trächtigen Ratten während oder nach der Geburt auf und die neonatale Mortalität der Nachkommen wurde während der Laktation beobachtet und korrelierte mit den Plasmaexpositionswerten von Insulin efsitora alfa und schwerer Hypoglykämie bei den Nachkommen. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazentaschranke über den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn)-Transfer passiert; daher kann Insulin efsitora alfa, das ebenfalls an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) bindet, in der Spätschwangerschaft (zweites und drittes Trimester) von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat (E 339)

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E 339)

Glycerol (E 422)

Benzylalkohol (E 1519)

Phenol
 Poloxamer 188
 Salzsäure, Natriumhydroxid und Essigsäure 99 % (zur Einstellung des pH-Werts)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht verdünnt oder mit jeglichen anderen Insulinen oder Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Gebrauch

2 Jahre

Nach erstmaligem Gebrauch

112 Tage (16 Wochen)

Der Fertigpen muss 16 Wochen nach der ersten Anwendung entsorgt werden, selbst wenn er noch Insulin enthält.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und direkter Hitze zu schützen.

Der Fertigpen kann ungekühlt bis zu 14 Tage bei Temperaturen von unter 30 °C aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie den Fertigpen, wenn er über 14 Tage ungekühlt bei Temperaturen unter 30 °C gelagert wurde.

Für die Aufbewahrungsbedingungen nach erstem Gebrauch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Klarglaspatrone mit Kolben (Chlorobutylelastomer) und Scheibenstopfen (Brombutylelastomer), enthalten in einem Einweg-Mehrfachdosis-Fertigpen.

Jeder Fertigpen enthält 3 ml Injektionslösung.

Onswik® 500 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Penkörper ist hellgrau und der Dosierknopf ist gelb. Das Etikett des Pens hat einen dunkelblauen Streifen und eine gelbe Box, in der die Stärke abzulesen ist. Der Fertigpen ist in einem dunkelgrauen Karton mit dunkelblauem Streifen und dem Bild des Pens verpackt. Auf dem Umkarton und dem Etikett ist die Insulinstärke in einer Box mit gelbem Hintergrund hervorgehoben.

Onswik® 1 000 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Penkörper ist hellgrau und der Dosierknopf ist grün. Das Etikett des Pens hat einen dunkelblauen Streifen und eine grüne Box, in der die Stärke abzulesen ist. Der Fertigpen ist in einem dunkelgrauen Karton mit dunkelblauem Streifen und einem Bild des Pens verpackt. Auf dem Umkarton und dem Etikett ist die Insulinstärke in einer Box mit grünem Hintergrund hervorgehoben.

Packungen mit 1 Fertigpen.

Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Insulin efsitora alfa-Lösung sollte klar, farblos bis gelb sein. Sie darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält. Ein einmal eingefrorener Fertigpen darf nicht mehr verwendet werden.

Der Pen sollte entsorgt werden, wenn ein Teil gebrochen oder beschädigt aussieht.

Vor jedem Gebrauch muss eine neue Nadel aufgeschraubt werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden und müssen nach jeder Injektion entsorgt werden.

Die genaue Bedienungsanleitung findet sich in der Gebrauchsinformation.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliusslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Niederlande.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2049/001

EU/1/26/2049/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2026



10. STAND DER INFORMATION

August 2026

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Onswik® 500 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Inhalt	PZN
1 Fertigpen	20860940

Onswik® 1.000 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Inhalt	PZN
1 Fertigpen	20860957

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2 - 4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222