

▼ 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

Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart\* (entsprechend 3,5 mg).

Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten.

Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

\* durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Pichia pastoris* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).  
Die Lösung ist klar, farblos und wässrig.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kirsty wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich von Insulin aspart, wird in Einheiten ausgedrückt, wohingegen die Wirkstärke von Humaninsulin in Internationalen Einheiten ausgedrückt wird.

Die Dosierung von Kirsty ist individuell und wird gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt. Es sollte normalerweise mit einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin kombiniert werden.

Außerdem kann Kirsty Durchstechflasche zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen angewendet werden.

Kirsty Durchstechflasche kann ebenfalls intravenös von einem Arzt oder gegebenenfalls von anderem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden.

Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis werden empfohlen, um eine optimale Einstellung des Blutzuckers zu erreichen.

Der individuelle Insulinbedarf von Erwachsenen und Kindern liegt in der Regel zwischen

0,5 und 1,0 Einheiten/kg/Tag. Bei einem Basis-Bolus-Behandlungsschema können 50–70 % des Insulinbedarfs durch Kirsty, der Rest von einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin gedeckt werden.

Bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder Begleiterkrankungen kann eine Anpassung der Dosis notwendig sein.

#### Spezielle Populationen Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Kirsty kann bei älteren Patienten angewendet werden.

Bei älteren Patienten muss der Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert und die Dosis von Insulin aspart an den individuellen Bedarf angepasst werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Nierenfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Insulin aspart individuell angepasst werden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Leberfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Insulin aspart individuell angepasst werden.

#### Kinder und Jugendliche

Kirsty kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 1 Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kirsty bei Kindern im Alter unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen.  
Es liegen keine Daten vor.

#### Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel

Wenn von einem anderen Insulinarzneimittel umgestellt wird, kann eine Anpassung der Kirsty Dosis und der Dosis des Basalinsulins erforderlich sein. Kirsty hat im Vergleich zu löslichem Humaninsulin einen rascheren Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer. Bei subkutaner Injektion in die Bauchdecke tritt die Wirkung innerhalb von 10–20 Minuten nach der Injektion ein. Das Wirkmaximum ist 1 bis 3 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Wirkdauer beträgt 3 bis 5 Stunden.

Eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Hinweise zur Anwendung

Insulin aspart ist ein schnell wirkendes Insulinanalogon.

Kirsty wird subkutan mittels Injektion in die Bauchdecke, den Oberschenkel, den Oberarm, den Schulterbereich oder den Gesäßbereich verabreicht. Innerhalb desselben Bereichs sind die Injektionsstellen stets regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4. und

4.8). Die subkutane Injektion in die Bauchdecke führt im Vergleich zu anderen Injektionsstellen zu einer schnelleren Resorption. Verglichen mit löslichem Humaninsulin wird der schnellere Wirkeintritt von Kirsty unabhängig von der Injektionsstelle erreicht. Die Wirkdauer variiert abhängig von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und dem Ausmaß der körperlichen Betätigung.

Aufgrund des schnelleren Wirkeintritts sollte Kirsty im Allgemeinen unmittelbar vor einer Mahlzeit verabreicht werden. Falls erforderlich, kann Kirsty kurz nach einer Mahlzeit verabreicht werden.

#### Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche Kontinuierliche Subkutane Insulin-Infusion (CSII)

Kirsty kann für die CSII in Pumpensystemen verwendet werden, die für die Insulininfusion geeignet sind. Die CSII sollte in die Bauchdecke gegeben werden. Die Infusionsstellen sollten gewechselt werden.

Wird Kirsty mit einer Insulininfusionspumpe angewendet, darf es mit keinem anderen Insulinarzneimittel gemischt werden.

Patienten, die eine CSII verwenden, müssen umfassend in den Gebrauch des Pumpensystems eingewiesen werden und den richtigen Katheter und das korrekte Reservoir für die Pumpe benutzen (siehe Abschnitt 6.6). Das Infusionsset (Schlauch und Kanüle) muss gemäß den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden.

Patienten, die Kirsty mit Hilfe einer CSII anwenden, müssen für den Fall, dass das Pumpensystem versagt, ein alternatives Insulininjektionssystem bei sich haben.

#### Intravenöse Anwendung

Falls notwendig, kann Kirsty auch intravenös von einem Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal gegeben werden.

Bei intravenöser Anwendung sind Infusionssysteme mit Kirsty 100 Einheiten/ml in Konzentrationen von 0,05 Einheiten/ml bis 1,0 Einheiten/ml Insulin aspart in den Infusionslösungen 0,9 % isotonisches Natriumchlorid, 5 % Glucose oder 10 % Glucose mit 40 mmol/l Kaliumchlorid bei Benutzung von Infusionsbeuteln aus Polypropylen bei Raumtemperatur 24 Stunden lang stabil.

Obwohl die Lösung stabil ist, wird zu Anfang eine gewisse Menge von Insulin aspart an das Material des Infusionsbeutels adsorbiert. Während der Infusion muss der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

#### Anwendung mit einer Spritze

Kirsty Durchstechflaschen sind für den Gebrauch mit Insulinspritzen mit der entsprechenden Dosierskala vorgesehen. Siehe auch Abschnitt 6.6.

#### Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Kirsty Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze oder intravenösen Injektion notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden. Falls die Anwendung einer Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

**Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche**  
**Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen**

**Biosimilar Collaborations  
 Ireland Limited**  
 (A Biocon Biologics Company)

Kirsty Fertigpen gibt Insulin in Schritten von 1 Einheit bis zur maximalen Einzeldosis von 80 Einheiten ab. Kirsty Fertigpen ist für die Verwendung mit im Handel erhältlichen Nadeln für Insulin-Pens vorgesehen. Siehe auch Abschnitt 6.6.

Für detaillierte Anwendungshinweise, siehe Packungsbeilage.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Reisen

Bevor der Patient in andere Zeitzone reist, muss er sich mit seinem Arzt beraten, da dies bedeuten kann, dass er das Insulin und die Mahlzeiten zu anderen Uhrzeiten anwenden bzw. einnehmen muss.

#### Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung oder das Unterbrechen der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen. Die ersten Symptome einer Hyperglykämie treten in der Regel allmählich über einen Zeitraum von Stunden oder Tagen auf. Dazu gehören Durst, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit und nach Aceton riechender Atem. Bei Typ 1 Diabetes können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

#### Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante anstrengende körperliche Aktivität können zu einer Hypoglykämie führen.

Insbesondere bei Kindern sollte darauf geachtet werden, dass die Insulindosis (insbesondere bei einem Basis-Bolus-Behandlungsschema) vorsichtig an Mahlzeiten, körperliche Aktivitäten und den momentanen Blutzuckerspiegel angepasst wird, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist. Im Fall einer Hypoglykämie oder falls das Auftreten einer Hypoglykämie befürchtet wird, darf Kirsty nicht injiziert werden. Nach der Stabilisierung des Blutzuckers des Patienten sollte eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und sollten dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes ver-

schwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Eine Folge der Pharmakodynamik schnell wirkender Insulinanaloga im Vergleich zu löslichem Humaninsulin ist, dass eine eventuell auftretende Hypoglykämie möglicherweise früher nach der Injektion auftritt.

Da Kirsty in unmittelbarer Verbindung mit einer Mahlzeit verabreicht werden sollte, ist der rasche Wirkeintritt bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen Therapien, die eine verzögerte Resorption der Nahrung erwarten lassen, zu beachten.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und fiebrige Zustände, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wenn Patienten von einem auf ein anderes Insulinarzneimittel umgestellt werden, können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder weniger ausgeprägt wahrgenommen werden als bei ihrem vorhergehenden Insulin.

#### Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Veränderungen der Stärke, Insulinmarke (Hersteller), des Insulintyps, des Ursprungs (tierisches, humanes Insulin oder Humaninsulinanalogon) und/oder des Herstellungsverfahrens (rekombinante DNS gegenüber Insulin tierischen Ursprungs) können eine Veränderung der Dosis erforderlich machen. Es kann sein, dass von einem anderen Insulintyp auf Kirsty umgestellte Patienten eine erhöhte Anzahl täglicher Injektionen oder eine veränderte Dosis gegenüber ihrem üblichen Insulinarzneimittel benötigen. Wenn eine Anpassung notwendig ist, kann diese bei der ersten Dosis oder innerhalb der ersten Wochen oder Monate erforderlich sein.

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

Wie bei jeder Insulintherapie können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, wie z. B. Schmerzen, Rötungen, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellungen und Juckreiz. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Bereiches reduziert das Risiko, diese Reaktionen zu entwickeln. Die Reaktionen klingen gewöhnlich nach einigen Tagen oder Wochen wieder ab. In seltenen Fällen können Reaktionen an der Injektionsstelle das Absetzen von Kirsty erforderlich machen.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde da-

rüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

#### Kombination von Insulin aspart mit Pioglitazon

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

#### Vermeidung von versehentlichen Verwechslungen/Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Insulin aspart und anderen Insulinprodukten zu vermeiden.

#### Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

#### Natrium

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Glucosestoffwechsel wird von einigen Arzneimitteln beeinflusst.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten senken:  
 Orale Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten erhöhen:  
 Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf entweder erhöhen oder senken.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Kirsty kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Daten aus zwei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (322 und 27 exponierte Schwangerschaften) lassen nicht auf Nebenwirkungen von Insulin aspart auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen im Vergleich mit Humaninsulin schließen (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, schwangere Frauen mit Diabetes (Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes oder Schwangerschaftsdiabetes) während der gesamten Schwangerschaft und Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen, intensiv zu überwachen und den Blutzuckerspiegel engmaschig zu kontrollieren. Im ersten Trimenon fällt gewöhnlich der Insulinbedarf, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf normalerweise schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

### Stillzeit

Während der Stillzeit kann Kirsty uneingeschränkt zur Therapie eingesetzt werden. Die Insulinbehandlung einer stillenden Mutter stellt kein Risiko für das Kind dar. Eventuell muss jedoch die Dosis von Kirsty angepasst werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion haben keine Unterschiede zwischen Insulin aspart und Humaninsulin in Bezug auf die Fertilität gezeigt.

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

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit Insulin aspart behandelten Patienten beobachtet werden, sind in erster Linie auf die pharmakologische Wirkung des Insulins zurückzuführen.

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Die Häufigkeit von Hypoglykämien variiert je nach Patientenpopulation, verordneten Dosierungsschemen und dem Niveau der Blutzuckerkontrolle (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Zu Beginn einer Insulintherapie können Refraktionsanomalien, Ödeme oder Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle) auftreten. Diese Symptome sind normalerweise vorübergehender Natur. Eine rasche Besserung der Blutzuckerkontrolle kann mit akuter schmerzhafter Neuropathie verbunden sein, die normalerweise reversibel ist. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der glykämischen Kontrolle kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der glykämischen Kontrolle das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie verringert.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind gemäß MedDRA nach Häufigkeit und Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: 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 ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### **Anaphylaktische Reaktionen**

Das Auftreten generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich generalisierter Hautausschlag, Jucken, Schwitzen, gastrointestinale Störungen, angioneurotisches Ödem, Atembeschwerden, Herzklopfen und Absenkung des Blutdrucks) ist sehr selten, kann aber lebensbedrohlich sein.

#### **Hypoglykämie**

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Sie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Eine schwere Hypoglykämie kann zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit vorübergehender oder dauerhafter Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Die Symptome können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermatung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

In klinischen Studien variierte die Häufigkeit von Hypoglykämien je nach Patientenpopulation, verordneten Dosierungsschemen und dem Niveau der Blutzuckerkontrolle. Während klinischer Studien gab es keine Unterschiede in der Gesamtrate von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Insulin aspart behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Humaninsulin erhielten.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipodystrophie) und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektions-

| MedDRA System-<br>organklasse                                | Sehr häufig   | Gelegentlich                                   | Selten                                           | Sehr selten                 | Nicht bekannt       |
|--------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                                |               | Urtikaria, Exanthem, Hautausschlag             |                                                  | Anaphylaktische Reaktionen* |                     |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | Hypoglykämie* |                                                |                                                  |                             |                     |
| Erkrankungen des Nervensystems                               |               |                                                | Periphere Neuropathie (schmerzhafte Neuropathie) |                             |                     |
| Augenerkrankungen                                            |               | Refraktionsanomalien, diabetische Retinopathie |                                                  |                             |                     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |               | Lipodystrophie*                                |                                                  |                             | Kutane Amyloidose*† |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |               | Reaktionen an der Injektionsstelle, Ödem       |                                                  |                             |                     |

\* siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

† Arzneimittelnebenwirkung aus Meldungen nach Markteinführung.



bereichs kann helfen, diese Reaktionen zu reduzieren oder zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtpopulation hin.

#### Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtpopulation 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 Hypoglykämien können durch orale Verabreichung von Glucose bzw. zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Ein Diabetiker sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit können mit einer intramuskulären bzw. subkutanen Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg) behandelt werden, die von einer geübten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05.

Kirsty ist ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin aspart beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, durch Bindung an Insulinrezeptoren von Muskel- und Fettzellen die Aufnahme von Glucose zu fördern. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Glucose aus der Leber gehemmt.

Im Vergleich zu löslichem Humaninsulin ist der Wirkeintritt bei Insulin aspart schneller und die Glucosekonzentration ist – soweit man die ersten vier Stunden nach einer Mahlzeit beurteilt – niedriger. Im Vergleich zu löslichem Humaninsulin hat Insulin aspart nach subkutaner Injektion eine kürzere Wirkdauer.

Siehe Abbildung

Wird Insulin aspart subkutan verabreicht, tritt die Wirkung innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Injektion ein. Das Wirkmaximum ist 1 bis 3 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Wirkdauer beträgt 3 bis 5 Stunden.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse klinischer Studien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes belegen, dass mit Insulin aspart im Vergleich zu löslichem Humaninsulin niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte erreicht werden (Abb. 1). Zwei offene Langzeitstudien mit Insulin aspart bei 1.070 bzw. 884 Patienten mit Typ 1 Diabetes zeigten reduzierte Werte für glykiertes Hämoglobin um 0,12 [95 % KI 0,03; 0,22] Prozentpunkte bzw. 0,15 [95 % KI 0,05; 0,26] Prozentpunkte im Vergleich zu Humaninsulin, ein Unterschied von begrenzter klinischer Bedeutung.

Gemäß den Ergebnissen klinischer Studien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ist das Risiko nächtlicher Hypoglykämien verglichen mit löslichem Humaninsulin bei Insulin aspart vermindert. Das Risiko von Hypoglykämien während des Tages war nicht signifikant erhöht.

Insulin aspart ist auf molarer Basis äquipotent zu löslichem Humaninsulin.

#### Spezielle Populationen

##### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, in der Insulin aspart mit löslichem Humaninsulin verglichen wurde, wurde bei älteren Patienten (19 Patienten im Alter von 65–83 Jahren, Durchschnittsalter 70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes durchgeführt. Die relativen Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften ( $GIR_{max}$ ,  $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$ ) zwischen Insulin aspart und löslichem Humaninsulin bei älteren Patienten waren denen bei Gesunden und bei jüngeren Patienten mit Diabetes ähnlich.

##### Kinder und Jugendliche

Eine klinische Studie, in der präprandial verabreichtes lösliches Humaninsulin mit postprandial verabreichtem Insulin aspart verglichen wurde, wurde bei Kleinkindern durchgeführt (20 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, davon 4 Patienten jünger als 4 Jahre; Studiendauer 12 Wochen); und eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei Kindern (6–12 Jahre) und Jugendlichen (13–17 Jahre) durchgeführt. Das pharmakodynamische Profil von Insulin aspart bei Kindern war dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig.

In zwei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin aspart, das als Bolusinsulin in Kombination mit Insulin detemir oder Insulin degludec als Basalinsulin gegeben wurde, über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahre ( $n = 712$ ) untersucht. In die Studien waren 167 Kinder im Alter von 1–5 Jahren, 260 im Alter von 6–11 Jahren und 285 im Alter von 12–17 Jahren eingeschlossen. Die beobachteten Verbesserungen des HbA1c und des Sicherheitsprofils waren zwischen allen Altersgruppen vergleichbar.

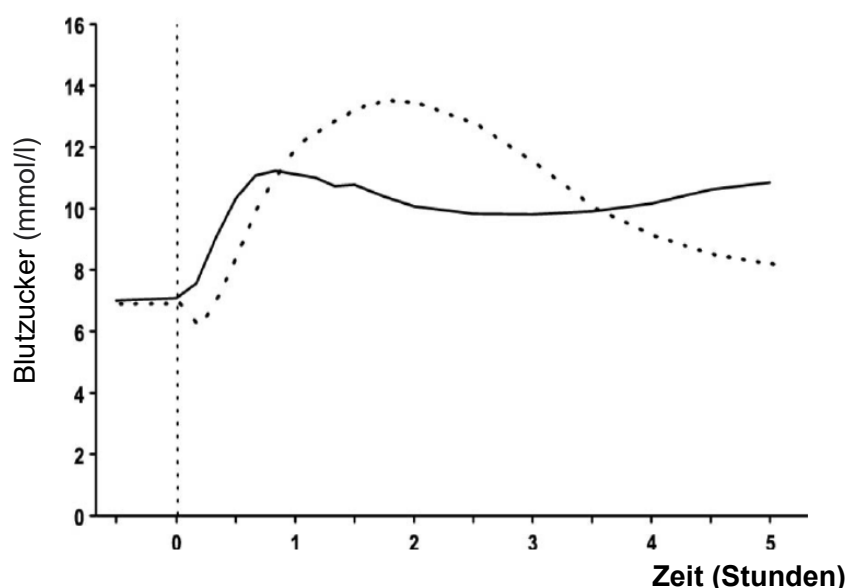


Abb. 1. Blutzuckerspiegelverlauf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nach einer Einzeldosis von Insulin aspart unmittelbar vor einer Mahlzeit (durchgezogene Linie) oder der Gabe von löslichem Humaninsulin 30 Minuten vor einer Mahlzeit (gestrichelte Linie).

### **Schwangerschaft**

Eine klinische Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin aspart mit der von Humaninsulin bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit Typ 1 Diabetes (322 exponierte Schwangerschaften (Insulin aspart: 157; Humaninsulin: 165)) verglich, ließ nicht auf Nebenwirkungen von Insulin aspart auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen.

Zusätzlich zeigten die Daten einer klinischen Studie mit 27 Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, die zu einer Behandlung mit Insulin aspart bzw. zu einer Behandlung mit Humaninsulin (Insulin aspart: 14; Humaninsulin: 13) randomisiert wurden, ähnliche Sicherheitsprofile bei beiden Behandlungen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption, Verteilung und Elimination

Bei Kirsty wurde an der Position B28 die Aminosäure Prolin gegen Asparaginsäure ausgetauscht, wodurch die Neigung zur Bildung von Hexameren, wie sie bei löslichem Humaninsulin beobachtet wird, herabgesetzt ist. Kirsty wird daher schneller als lösliches Humaninsulin aus der Subkutan-schicht resorbiert.

Die Zeit bis zur maximalen Konzentration ist im Mittel halb so lang wie die bei löslichem Humaninsulin. Eine mittlere maximale Plasmakonzentration von  $492 \pm 256$  pmol/l wurde 40 (Interquartilsabstand: 30–40) Minuten nach einer subkutanen Dosis von 0,15 Einheiten/kg Körpergewicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes erreicht. Die Insulinkonzentration ging etwa 4 bis 6 Stunden nach der Gabe auf den Ausgangswert zurück. Die Resorptionsrate war bei Patienten mit Typ 2 Diabetes etwas langsamer, was zu einer niedrigeren  $C_{max}$  ( $352 \pm 240$  pmol/l) und einer späteren  $t_{max}$  (60 (Interquartilsabstand: 50–90) Minuten) führte. Die intraindividuellen Schwankungen der Zeit bis zur maximalen Konzentration sind bei Kirsty signifikant geringer als bei löslichem Humaninsulin, wohingegen die intraindividuellen Schwankungen von  $C_{max}$  bei Kirsty größer sind.

### Spezielle Populationen

#### **Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)**

Der relative Unterschied in den pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen Insulin aspart und löslichem Humaninsulin bei älteren Patienten (65–83 Jahre, Durchschnittsalter 70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes war dem bei Gesunden und bei jüngeren Patienten mit Diabetes ähnlich. Eine verringerte Resorptionsrate wurde bei älteren Patienten beobachtet, was in einer späteren  $t_{max}$  (82 (Interquartilsabstand: 60–120) Minuten), resultierte, während  $C_{max}$  der bei jüngeren Patienten mit Typ 2 Diabetes ähnlich und der bei Patienten mit Typ 1 Diabetes gegenüber leicht erniedrigt war.

#### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik mit Insulin aspart wurde bei 24 Patienten mit einer normalen bis stark eingeschränkten Leberfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Resorptionsrate verringert und variierte

stärker, was in einer späteren  $t_{max}$  von ca. 50 min bei Patienten mit normaler Leberfunktion bis ca. 85 min bei Patienten mit mittlerer und stark eingeschränkter Leberfunktion resultierte. AUC,  $C_{max}$  und CL/F bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion waren den Werten bei Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich.

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik mit Insulin aspart wurde bei 18 Patienten mit einer normalen bis stark eingeschränkten Nierenfunktion durchgeführt. Es wurde kein offensichtlicher Effekt der Kreatinin-Clearance-Rate auf AUC,  $C_{max}$ , CL/F und  $t_{max}$  von Insulin aspart festgestellt. Es lagen nur limitierte Daten für Patienten mit mittlerer oder stark eingeschränkter Nierenfunktion vor. Patienten mit Nierenversagen, die eine Dialysebehandlung benötigen, wurden nicht untersucht.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin aspart wurden bei Kindern (6–12 Jahre) und Jugendlichen (13–17 Jahre) mit Typ 1 Diabetes untersucht. Insulin aspart wurde in beiden Altersgruppen schnell resorbiert, wobei die  $t_{max}$  der bei Erwachsenen ähnelte.  $C_{max}$  unterschied sich jedoch zwischen den Altersgruppen, was die Wichtigkeit einer individuellen Titration von Insulin aspart unterstreicht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

*In-vitro*-Studien zur Rezeptorbindungskinetik an Insulin- und IGF-1-Rezeptoren und zu Auswirkungen auf das Zellwachstum zeigten, dass Insulin aspart diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zu nativem Humaninsulin aufweist. Studien zeigen zudem, dass die Dissoziation von Insulin aspart vom Insulinrezeptor äquivalent zu der von Humaninsulin ist.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Glycerol  
Phenol  
Metacresol (Ph. Eur.)  
Zinkchlorid  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)  
Natriumchlorid  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Vor Anbruch:  
30 Monate

### Nach Anbruch

28 Tage

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 31 Tage bei 30 °C und 5 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch maximal 28 Tage bei 30 °C gelagert werden. Andere Lagerungszeiten liegen in der Verantwortung des Benutzers.

### **Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen**

Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Penkappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Arzneimittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ I Glas), die mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Abziehversiegelung verschlossen ist.

Packungsgrößen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen oder eine Bündelpackung mit 5 Packungen zu je 1 Durchstechflasche.

### Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ I Glas) mit einem Kolben und Stopfen (Brombutyl) und Aluminiumversiegelung in einem Mehrdosen-Fertigpen.

Packungsgrößen von 1, 5, 10 Fertigpens oder eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu 5) Fertigpens.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar, farblos und wässrig ist.

Einmal gefrorenes Kirsty darf nicht verwendet werden.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

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

Nadeln, Spritzen und Fertigpens dürfen nicht mit Dritten geteilt werden.

Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Kirsty kann, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, in einem Infusionspumpensystem (CSII) verwendet werden. Schläuche, deren innere Oberflächenmaterialien aus Polyethylen oder Polyolefin hergestellt sind, erwiesen sich im Rahmen einer Evaluierung als kompatibel im Gebrauch mit den Pumpen.

Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Die mit diesem Pen kompatiblen Nadelgrößen sind:

- 31G, 5 mm,
- 32G, 4–6 mm,
- 34G, 4 mm.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irland  
D13 R20R

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1506/001  
EU/1/20/1506/002  
EU/1/20/1506/003  
EU/1/20/1506/004  
EU/1/20/1506/005  
EU/1/20/1506/006  
EU/1/20/1506/007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 05.02.2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2023

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

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Kontakt in Deutschland für Fragen zum Präparat:

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910