

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
 Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
 Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen
 Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec).

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Ein Fertigpen enthält 600 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
 1 ml Lösung enthält 200 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 7,32 mg Insulin degludec).

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec).

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Eine Patrone enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec).

*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
 Injektionslösung

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
 Injektionslösung

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen
 Injektionslösung

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone
 Injektionslösung

Klare, farblose, neutrale Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann dieses Arzneimittel allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba® mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.

Tresiba® muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglukose zu optimieren.

Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Tresiba® 100 Einheiten/ml und Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® steht in zwei Stärken zur Verfügung. Bei beiden wird die benötigte Dosis in Einheiten eingestellt. Die Dosisschritte unterscheiden sich jedoch bei den beiden Stärken des Arzneimittels.

- Bei Tresiba® 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1–80 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.
- Bei Tresiba® 200 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 2–160 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 2 Einheiten. Die Dosis wird mit der Hälfte des Volumens von Basalinsulinarzneimitteln mit 100 Einheiten/ml erreicht. Die Dosisanzeige zeigt unabhängig von der Stärke stets die Anzahl der Einheiten, daher darf bei der Umstellung eines Patienten auf eine neue Stärke **keine** Dosisumrechnung vorgenommen werden.

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

- Bei Tresiba® 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1–60 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.

Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba® eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts von Tresiba® bei Kindern und Jugendlichen vor.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren.

AnfangsphasePatienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag liegt bei 10 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Tresiba® muss einmal täglich in Kombination mit mahlzeitenbezogenem Insulin angewendet werden und erfordert eine anschließende individuelle Anpassung der Dosis.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Es wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter schnell oder kurz wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die einmal täglich mit Basal-, Basal-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin auf Tresiba® basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Eine Dosisreduktion von 20 % basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis, gefolgt von einer individuellen Dosisanpassung, sollte in Betracht gezogen werden, bei

- Umstellung von zweimal täglichem Basalinsulin auf Tresiba®
- Umstellung von Insulin glargin (300 Einheiten/ml) auf Tresiba®

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Für Patienten mit Typ 1 Diabetes kann eine Dosisreduktion von 20 %, basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis oder dem basalen Anteil einer kontinuierlichen Insulininfusionstherapie, in Betracht gezogen werden. Anschließend sollte die Dosis basierend auf der glykämischen Antwort individuell angepasst werden.

Anwendung von Tresiba® in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Wenn Tresiba® zusätzlich zu GLP-1-Rezeptoragonisten gegeben wird, beträgt die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag 10 Einheiten, gefolgt von einer individuellen Anpassung der Dosis.

Wenn GLP-1-Rezeptoragonisten zusätzlich zu Tresiba® gegeben werden, wird empfohlen, die Dosis von Tresiba® um 20 % zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Spezielle PopulationenÄltere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Tresiba® kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insu-

lindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tresiba® kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 1 Jahr vor. Dieses Arzneimittel kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn von Basalinsulin auf Tresiba® umgestellt wird, muss eine Dosisreduktion des Basal- und Bolusinsulins auf individueller Basis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Tresiba® darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann.

Dieses Arzneimittel darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte.

Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

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

Tresiba® wird subkutan mittels Injektion in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke 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 Patienten müssen angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Nadeln eines Insulinpens erhöht das Risiko von verstopften Nadeln, was eine Unter- oder Überdosierung verursachen kann. Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen (siehe Abschnitt 6.6).

Tresiba® 100 Einheiten/ml und Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigtipp

Tresiba® wird in einem Fertigtipp geliefert, der für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Injektionsnadeln vorgesehen ist.

- Der Fertigtipp mit 100 Einheiten/ml gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.
- Der Fertigtipp mit 200 Einheiten/ml gibt 2–160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Tresiba® wird in einer Patrone geliefert, die zur Verwendung mit Insulininjektionssystemen von Novo Nordisk und mit NovoFine® oder NovoTwist® Injektionsnadeln vorgesehen ist.

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigtipp

Tresiba® wird in einem Fertigtipp geliefert, der für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Injektionsnadeln vorgesehen ist. Tresiba® FlexPen® gibt 1–60 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie

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

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

Bei Kindern sollte darauf geachtet werden, dass die Insulindosis (speziell bei Basal-Bolus-Therapie) mit der Nahrungsaufnahme und den körperlichen Aktivitäten abgestimmt ist, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierete Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhangsdrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wie bei anderen Basalinsulinarzneimitteln kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba® die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

In Situationen mit schwerer Hyperglykämie wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp, -hersteller oder eine andere Insulinmarke muss unter medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis 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 darüber 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 Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

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

Augenerkrankungen

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

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden unterschiedlichen Stärken von Tresiba® und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Um Dosierungsfehler und eine potentielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und medizinisches Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des

Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.

Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen (siehe Abschnitt 6.6).

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

Rückverfolgbarkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

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

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Tresiba® bei schwangeren Frauen mit Diabetes wurde in einer Interventionsstudie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Eine moderate Menge an klinischen Studiendaten und Daten nach Markteinführung (post-Marketing) bei schwangeren Frauen (mehr als 400 Schwangerschaftsausgänge) weisen nicht auf fetale Fehlbildungen oder fetale/neonatale Toxizität hin. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.

Falls klinisch notwendig, kann eine Behandlung mit Tresiba® während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück. Eine engmaschige Überwachung der Blutzuckereinstellung wird empfohlen, und die Insulindosis sollte individuell angepasst werden.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba® während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine Hypoglykämie kann jedoch 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.

Patienten müssen angewiesen 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
Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe folgender Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Bei der Anwendung von Tresiba® wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophy) und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereiches kann helfen, diese Reaktionen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Lipodystrophie
	Nicht bekannt	Kutane Amyloidose†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Peripheres Ödem

† Arzneimittelnebenwirkung aus Meldungen nach Markteinführung.

zu reduzieren oder zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die mit Tresiba® behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Tresiba® wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden in einer Langzeitstudie bei Kindern im Alter von 1 bis unter 18 Jahren gezeigt. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen weisen nicht auf Unterschiede zu den Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung mit Diabetes hin (siehe Abschnitt 5.1).

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit Glucagon oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. 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, lang wirkend. ATC-Code: A10AE06.

Wirkmechanismus

Insulin degludec bindet spezifisch an den humanen Insulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tresiba® ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung von Tresiba® entsteht (siehe Abbildung 1). Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der einmal täglichen Gabe die blutzuckersenkende Wirkung von Tresiba®, im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ($AUC_{GIR, 0-12 \text{ Std., SS}}/AUC_{GIR, \text{gesamt, SS}} = 0,5$).

Die Wirkdauer von Tresiba® liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.

Der Steady State wird nach 2–3 Tagen der Anwendung erreicht.

Die Variabilität von Tag zu Tag, ausgedrückt als Variationskoeffizient für die blutzuckersenkende Wirkung innerhalb eines Dosierungsintervalls von 0–24 Stunden im Steady State ($AUC_{GIR, \tau, SS}$), beträgt für Insulin degludec 20 % und ist im Vergleich zu Insu-

lin glargin (100 Einheiten/ml) signifikant niedriger.

Die blutzuckersenkende Gesamtwirkung von Tresiba® steigt bei höheren Dosen linear an.

Die blutzuckersenkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba® 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Arzneimittel vergleichbar.

Bei der Pharmakodynamik dieses Arzneimittels besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 11 multinationale klinische Studien mit einer Dauer von 26 oder 52 Wochen als parallel randomisierte, kontrollierte, unverblindete Treat-to-Target-Studien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 4.275 Patienten (1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) mit Tresiba® behandelt.

Die Wirkung von Tresiba® wurde in unverblindeten Studien getestet bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Tabelle 2 auf Seite 5), bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 3 auf Seite 6) und früheren Insulinanwendern (Intensivierung der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 4 auf Seite 6) mit festem und auch mit flexiblem Injektionszeitpunkt (Tabelle 5 auf Seite 7), und die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin (100 Einheiten/ml)) bestätigt. Während Tresiba® bezüglich der Verbesserungen des HbA_{1c} gegenüber anderen Insulinarzneimitteln nicht unterlegen war, war Tresiba® Sitagliptin bei der Senkung des HbA_{1c} statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4 auf Seite 6).

In einer prospektiv geplanten Metaanalyse über sieben unverblindete konfirmatorische

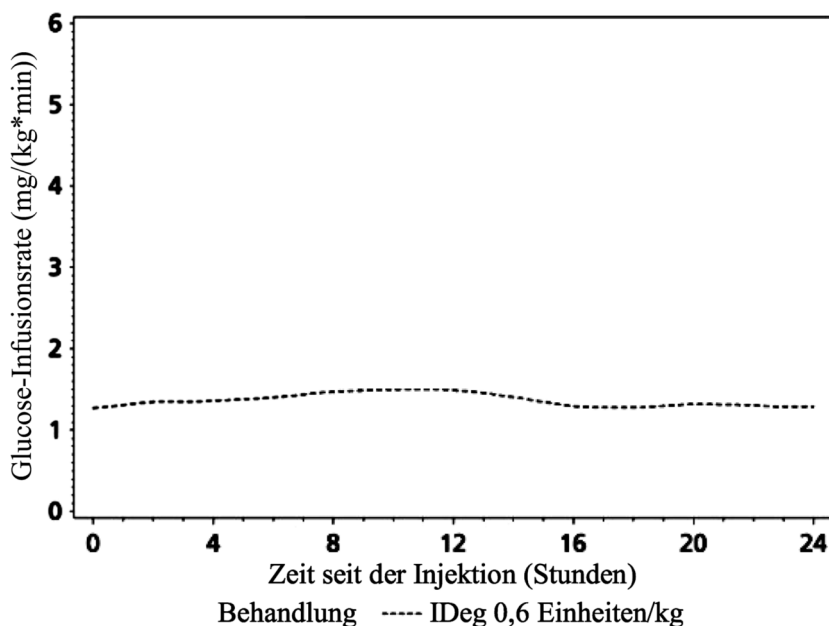


Abbildung 1 Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State – Profile im Mittel 0–24 Stunden – IDeg 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg – Studie 1987

Treat-to-Target-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba® im Vergleich zu Insulin glargin (100 Einheiten/ml) (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2, siehe Tabelle 1) und nächtlicher bestätigter hypoglykämischer Episoden überlegen. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Tresiba® mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglukose-Wert erreicht als bei Insulin glargin.

Es tritt keine klinisch relevante Entwicklung von Insulin-Antikörpern nach einer Langzeitbehandlung mit Tresiba® auf.

In einer 104-wöchigen klinischen Studie erreichten 57 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Tresiba® (Insulin degludec) in Kombination mit Metformin behandelt wurden, einen HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %, und die übrigen Patienten verblieben in einer 26-wöchigen unverblindeten Studie und wurden für die zusätzliche Gabe von Liraglutid oder einer Einzeldosis Insulin aspart (mit der größten Mahlzeit) randomisiert. In dem Insulin degludec + Liraglutid-Studienarm wurde die Insulindosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Die zusätzliche Gabe von Liraglutid führte zu einer statistisch signifikant stärkeren Senkung des HbA_{1c}-Werts (-0,73 % für Liraglutid gegenüber -0,40 % für das Vergleichspräparat, geschätzte Mittelwerte) und des Körpergewichts (-3,03 gegenüber 0,72 kg, geschätzte Mittelwerte). Bei der zusätzlichen Gabe von Liraglutid war die Rate hypoglykämischer Episoden (pro Patientenjahr der Exposition) statistisch signifikant niedriger, verglichen mit der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Insulin aspart (1,0 gegenüber 8,15; Verhältnis: 0,13; 95 % KI: 0,08 bis 0,21).

Außerdem wurden zwei 64-wöchige kontrollierte, doppelt-verblindete, randomisierte, Cross-over-, Treat-to-Target-Studien mit Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für Hypoglykämien und mit Typ 1 Diabetes mellitus (501 Patienten) oder Typ 2 Diabetes mellitus (721 Patienten) durchgeführt. Die Patienten wurden entweder für Tresiba® oder Insulin glargin (100 Einheiten/ml) mit anschließendem Cross-over randomisiert. Die Studien werteten die Rate an Hypoglykämien nach Behandlung mit Tresiba® im Vergleich zu Insulin glargin (100 Einheiten/ml) aus (siehe Tabelle 6 auf Seite 7).

Kardiovaskuläre Bewertung

DEVOTE war eine randomisierte, doppelblinde und Ereignis-getriebene klinische Studie mit einer mittleren Dauer von 2 Jahren, in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Tresiba® gegebenüber Insulin glargin (100 Einheiten/ml) bei 7.637 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko verglichen wurde.

Die primäre Analyse umfasste die Zeit ab der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) mit 3 Komponenten, die als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall definiert wurden. Die

Tabelle 1 Hypoglykämien, Ergebnisse der Metaanalyse

	Bestätigte Hypoglykämien ^a	
	Gesamt	Nächtlich
Geschätztes Risikoverhältnis (Insulin degludec/Insulin glargin)		
Diabetes mellitus Typ 1 + Typ 2 (zusammengenommen)	0,91*	0,74*
Erhaltungsphase ^b	0,84*	0,68*
Ältere Patienten ≥ 65 Jahre	0,82	0,65*
Diabetes mellitus Typ 1	1,10	0,83
Erhaltungsphase ^b	1,02	0,75*
Diabetes mellitus Typ 2	0,83*	0,68*
Erhaltungsphase ^b	0,75*	0,62*
Nur Basaltherapie bei vorher Insulin-naiven Patienten	0,83*	0,64*

* Statistisch signifikant. ^a Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglukosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert. ^b Episoden ab 16. Woche.

Tabelle 2 Ergebnisse aus unverblindeten klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba® ¹	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ¹	Tresiba® ¹	Insulin detemir ¹
N	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,3	7,3	7,3	7,3
Änderung im Mittel	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Unterschied: -0,01 [-0,14; 0,11]		Unterschied: -0,09 [-0,23; 0,05]	
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)				
Studienende	7,8	8,3	7,3	8,9
Änderung im Mittel	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Unterschied: -0,33 [-1,03; 0,36]		Unterschied: -1,66 [-2,37; -0,95]	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0,21	0,16	0,31	0,39
Bestätigt ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	Verhältnis: 1,07 [0,89; 1,28]		Verhältnis: 0,98 [0,80; 1,20]	
Nächtlich bestätigt ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	Verhältnis: 0,75 [0,59; 0,96]		Verhältnis: 0,66 [0,49; 0,88]	

¹ Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs

² Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglukosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Studie wurde als Nicht-Unterlegenheitsstudie entworfen, um eine prä-spezifizierte Risikospinne von 1,3 für das Hazard Ratio (HR) von MACE im Vergleich von Tresiba® mit Insulin glargin auszuschließen. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Tresiba® im Vergleich mit Insulin glargin wurde bestätigt (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Abbildung 2 auf Seite 8).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse (z.B. nach Geschlecht, Dauer des Diabetes, CV Risikogruppe und früherer Insulintherapie) wurden mit der primären Analyse abgeglichen.

Zu Beginn betrug der HbA_{1c} in beiden Behandlungsgruppen 8,4 % und nach 2 Jahren sowohl mit Tresiba® als auch mit Insulin glargin 7,5 %.

Tresiba® war hinsichtlich einer niedrigeren Rate schwerer hypoglykämischer Episoden und eines geringeren Anteils von Patienten mit schweren Hypoglykämien im Vergleich mit Insulin glargin überlegen. Die Rate nächtlicher schwerer Hypoglykämien war mit Tresiba® im Vergleich mit Insulin glargin signifikant niedriger (Tabelle 7 auf Seite 8).

Schwangerschaft

Tresiba® wurde in einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie untersucht, in der schwangere Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Basal-Bolus-Behandlungsregimes mit Tresiba® (92 Frauen) oder Insulin detemir (96 Frauen) als Basalinsulin jeweils in Kombination mit Insulin aspart als mahlzeitenbezogenem Insulin behandelt wurden (EXPECT).

Tabelle 3 Ergebnisse aus unverblindeten klinischen Studien mit Insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Ersttherapie mit Insulin)

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba® ¹	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ¹	Tresiba® ¹	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ¹
N	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,0	7,0	6,9
Änderung im Mittel	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Unterschied: 0,09 [-0,04; 0,22]</i>		<i>Unterschied: 0,04 [-0,11; 0,19]</i>	
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)				
Studienende	5,9	6,4	5,9	6,3
Änderung im Mittel	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Unterschied: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Unterschied: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0	0,02	0	0
Bestätigt ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Verhältnis: 0,82 [0,64; 1,04]</i>		<i>Verhältnis: 0,86 [0,58; 1,28]</i>	
Nächtlich bestätigt ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Verhältnis: 0,64 [0,42; 0,98]</i>		<i>Verhältnis: 0,64 [0,30; 1,37]</i>	

¹ Einmal tägliche Gabe + Metformin ± DPP-4-Inhibitor

² Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglukosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 4 Ergebnisse aus unverblindeten klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: links: frühere Basalinsulin-Anwender, rechts: Insulin-naiv

	52-wöchige Behandlung		26-wöchige Behandlung	
	Tresiba® ¹	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ¹	Tresiba® ²	Sitagliptin ²
N	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,1	7,1	7,2	7,7
Änderung im Mittel	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Unterschied: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Unterschied: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)				
Studienende	6,8	7,1	6,2	8,5
Änderung im Mittel	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Unterschied: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Unterschied: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwere Hypoglykämie	0,06	0,05	0,01	0
Bestätigt ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Verhältnis: 0,82 [0,69; 0,99]</i>		<i>Verhältnis: 3,81 [2,40; 6,05]</i>	
Nächtlich bestätigt ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Verhältnis: 0,75 [0,58; 0,99]</i>		<i>Verhältnis: 1,93 [0,90; 4,10]</i>	

¹ Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs ± Metformin ± Pioglitazon

² Einmal tägliche Gabe ± Metformin SH (Sulfonylharnstoff)/Glinid ± Pioglitazon

³ Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglukosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tresiba® war Insulin detemir, gemessen anhand des HbA_{1c} beim letzten geplanten HbA_{1c}-Besuch vor der Entbindung nach Gestationswoche 16, nicht unterlegen. Darüber hinaus wurden zwischen den Behandlungsgruppen keine Unterschiede bei der glykämischen Einstellung (Veränderungen bei HbA_{1c}, Nüchternplasmaglukose

und postprandialer Glucose) während der Schwangerschaft beobachtet.

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Tresiba® und Insulin detemir hinsichtlich der maternalen Sicherheitsendpunkte beobachtet: Hypoglykämie, Frühgeburt und unerwünschte Ereignisse während der Schwangerschaft. Prä-

eklampsie wurde bei 12 Patientinnen, die mit Tresiba® (13,2%), und bei 7 Patientinnen, die mit Insulin detemir (7,4%) behandelt wurden, berichtet. Ein nicht geplanter Kaiserschnitt wurde bei 23 Patientinnen (25,3%), die mit Tresiba® und bei 15 Patientinnen (16,0%), die mit Insulin detemir behandelt wurden, berichtet. Die Mehrzahl der in den beiden Gruppen berichteten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, von leichtem Schweregrad, standen wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat und hatten als Ergebnis „genesen/abgeklungen“. Bei den in die Studie randomisierten Patientinnen wurden keine Todesfälle berichtet.

Es wurden keine perinatalen und neonatalen Todesfälle berichtet. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Tresiba® und Insulin detemir hinsichtlich der Schwangerschaftsendpunkte (vorzeitiger fetaler Tod, Vorliegen schwerer Fehlbildungen, neonatale Hypoglykämie, perinatale Mortalität, neonatale Mortalität, fetale Makrosomie, zu groß für das Gestationsalter und unerwünschte Ereignisse beim Säugling während der ersten 30 Tage nach der Geburt) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tresiba® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen gewährt:

- Neugeborene und Säuglinge von der Geburt bis zu einem Alter von unter 12 Monaten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Kinder von der Geburt bis zum Alter von unter 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tresiba® wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 in einer 1:1 randomisierten, kontrollierten klinischen Studie über einen Zeitraum von 26 Wochen (n = 350) untersucht, gefolgt von einer 26-wöchigen Verlängerungsphase (n = 280). Patienten im Tresiba® Studienarm waren 43 Kinder im Alter von 1–5 Jahren, 70 Kinder im Alter von 6–11 Jahren und 61 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren. Die einmal tägliche Gabe von Tresiba® zeigte eine ähnliche Senkung des HbA_{1c}-Werts zum Zeitpunkt Woche 52 und eine stärkere Senkung des Nüchternplasmaglukose-Werts (bezogen auf den Ausgangswert) gegenüber dem Vergleichspräparat Insulin detemir, das ein- oder zweimal täglich gegeben wurde. Im Vergleich zu Insulin detemir wurde dies mit einer 30% niedrigeren Tagesdosis an Tresiba® erreicht. Die Rate (Ereignisse pro Patientenjahr der Exposition) schwerer Hypoglykämien (ISPAD [Internationale Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie]-Definition: 0,51 gegenüber 0,33), bestätigter Hypoglykämien (57,71 gegenüber 54,05) und nächtlicher bestätigter Hypoglykämien (6,03

Tabelle 5 Ergebnisse aus einer unverblindeten klinischen Studie mit flexibler Dosierung von Tresiba® mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

	26-wöchige Behandlung		
	Tresiba® ¹	Tresiba® Flex ²	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ³
N	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Studienende	7,3	7,2	7,1
Änderung im Mittel	-1,07	-1,28	-1,26
	Unterschied: -0,13 [-0,29; 0,03] ⁵		Unterschied: 0,04 [-0,12; 0,20]
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Studienende	5,8	5,8	6,2
Änderung seit Studienbeginn im Mittel	-2,91	-3,15	-2,78
	Unterschied: -0,05 [-0,45; 0,35] ⁵		Unterschied: -0,42 [-0,82; -0,02]
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)			
Schwer	0,02	0,02	0,02
Bestätigt ⁴	3,63	3,64	3,48
	Verhältnis: 1,10 [0,79; 1,52] ⁶		Verhältnis: 1,03 [0,75; 1,40]
Nächtlich bestätigt ⁴	0,56	0,63	0,75
	Verhältnis: 1,18 [0,66; 2,12] ⁶		Verhältnis: 0,77 [0,44; 1,35]

- Einmal tägliche Gabe (mit Hauptmahlzeit am Abend) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor
- Flexible einmal tägliche Gabe (Intervallzeiten von etwa 8–40 Stunden zwischen den Gaben) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor
- Einmal tägliche Gabe + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor
- Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.
- Der Unterschied bezieht sich auf Tresiba® Flex – Tresiba®
- Das Verhältnis bezieht sich auf Tresiba® Flex/Tresiba®

Tabelle 6 Ergebnisse aus doppelt-verblindeten, Cross-over-, klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2

	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	Tresiba® ¹	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ¹	Tresiba® ²	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ²
N	501		721	
HbA_{1c} (%)				
Ausgangswert	7,6		7,6	
Behandlungsende	6,9	6,9	7,1	7,0
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Ausgangswert	9,4		7,6	
Behandlungsende	7,5	8,4	6,0	6,1
Rate schwerer Hypoglykämien³				
Erhaltungsphase ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	Ratio: 0,65 [0,48; 0,89]		Ratio: 0,54 [0,21; 1,42]	
Rate schwerer oder BZ bestätigter symptomatischer Hypoglykämien^{3,5}				
Erhaltungsphase ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	Verhältnis: 0,89 [0,85; 0,94]		Verhältnis: 0,70 [0,61; 0,80]	
Rate schwerer oder BZ bestätigter symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien^{3,5}				
Erhaltungsphase ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	Verhältnis: 0,64 [0,56; 0,73]		Verhältnis: 0,58 [0,46; 0,74]	

- Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs
- Einmal tägliche Gabe ± OADs (jegliche Kombination von Metformin, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitor, Thiazolidindione und Natrium/Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor)
- Pro Patientenjahr Expositionszeit
- Episoden ab Woche 16 in jedem Behandlungszeitraum
- Blutzucker (BZ) bestätigte symptomatische Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l, mit Symptomen von Hypoglykämien, bestätigt wurden. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

gegenüber 7,60) waren bei Tresiba® und Insulin detemir vergleichbar. In beiden Behandlungsgruppen wiesen Kinder im Alter von 6–11 Jahren eine zahlenmäßig höhere Rate bestätigter Hypoglykämien als in den anderen Altersgruppen auf. Eine zahlenmäßig höhere Rate schwerer Hypoglykämien wurde bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren im Tresiba® Studienarm beobachtet. Die Rate hyperglykämischer Episoden mit Ketose war für Tresiba® signifikant niedriger im Vergleich zu Insulin detemir; 0,68 bzw. 1,09. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Standardsicherheitsparameter wurden für Tresiba® keine Sicherheitsbedenken identifiziert. Die Entwicklung von Antikörpern war gering und hatte keine klinische Auswirkung. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für jugendliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden aus Daten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 extrapoliert. Die Ergebnisse unterstützen die Anwendung von Tresiba® bei jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion formen sich lösliche und stabile Multihexamere, die ein Insulindepot im subkutanen Gewebe bilden. Die Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt.

Der Steady State in der Serumkonzentration wird bei täglicher Gabe von Tresiba® nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Während eines Zeitraums von 24 Stunden bei der einmal täglichen Gabe war die Exposition von Insulin degludec gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt. Das Verhältnis von AUC_{IDeg, 0–12 Std.}, SS zu AUC_{IDeg, τ, SS} betrug 0,5.

Verteilung

Die Affinität von Insulin degludec zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99% in menschlichem Plasma.

Biotransformation

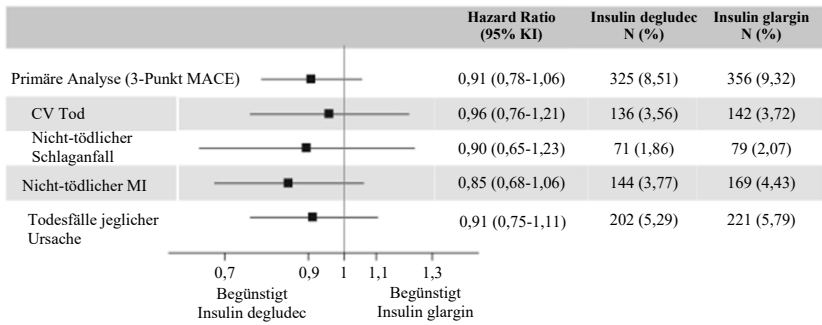
Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Tresiba® wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Tresiba® liegt unabhängig von der Dosis bei etwa 25 Stunden.

Linearität

Nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich wird eine Proportionalität zur Dosis der Gesamtexposition beobachtet. Im direkten Vergleich werden die Anforderungen für Bioäquivalenz von Tresiba® 100 Einheiten/ml und Tresiba® 200 Einheiten/ml erfüllt (basierend auf AUC_{IDeg, τ, SS} und C_{max, IDeg, SS}).



N: Anzahl der Patienten mit einem ersten EAC-bestätigten Ereignis während der Studie.
 %: Prozentsatz der Patienten mit einem ersten EAC-bestätigten Ereignis im Verhältnis zur Anzahl der randomisierten Patienten. EAC: Event adjudication committee. CV: kardiovaskulär; MI: Myokardinfarkt. KI: 95 % Konfidenz-Intervall.

Abbildung 2 Forest plot der Analyse des kombinierten 3-Punkt MACE und individueller kardiovaskulärer Endpunkte in DEVOTE

Tabelle 7 Ergebnisse aus DEVOTE

	Tresiba® ¹	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) ¹
N	3.818	3.819
Rate der Hypoglykämien (pro 100 Patientenjahre Beobachtung)		
Schwer	3,70	6,25
	<i>Inzidenzratenverhältnis: 0,60 [0,48; 0,76]</i>	
Nächtlich schwer ²	0,65	1,40
	<i>Inzidenzratenverhältnis: 0,47 [0,31; 0,73]</i>	
Anteil Patienten mit Hypoglykämie (Prozent der Patienten)		
Schwer	4,9	6,6
	<i>Odds Verhältnis: 0,73 [0,60; 0,89]</i>	

¹ Zusätzlich zur Standardbehandlung von Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung
² Nächtliche schwere Hypoglykämie wurde definiert als Episode zwischen Mitternacht und 6:00 morgens.

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Arzneimittels gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Patienten, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten, Patienten verschiedener ethnischer Herkunft und zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec bei Kindern (1–11 Jahre) und Jugendlichen (12–18 Jahre) waren im Steady State mit denen vergleichbar, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Insulin degludec war bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kancerogenen Potential lassen die präklinischen

Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Glycerol
- Metacresol
- Phenol
- Zinkacetat
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Stoffe, die zu Tresiba® hinzugefügt werden, können zum Abbau von Insulin degludec führen.

Tresiba® darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch®/ FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

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

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

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

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 8 Wochen gelagert werden. Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch®/ FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

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

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

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

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Vor der ersten Anwendung:
 Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
 Vom Kühlaggregat fernhalten.
 Die Patronen 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

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.

Packungsgrößen von 1 (mit oder ohne Nadeln), 2 (ohne Nadeln), 3 (ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und eine Bündelpackung mit 6 (2 Packungen zu je 3) (ohne Nadeln) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Umkarton.

Packungsgrößen von 5 und 10 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.

Packungsgrößen von 5 Fertigpens zu je 3 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel darf nur von einer Person verwendet werden. Es darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Tresiba® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Tresiba® darf nicht mehr verwendet werden.

Vor jeder Verwendung muss immer eine neue Nadel aufgesetzt werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

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

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Eine genaue Bedienungsanleitung finden Sie in der Packungsbeilage.

Tresiba® im Fertigpen ist in zwei Stärken erhältlich. „Tresiba® 100 Einheiten/ml“ oder „Tresiba® 200 Einheiten/ml“ ist eindeutig auf dem Pen-Etikett und der Packung angegeben.

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® 100 Einheiten/ml Packung und Etikett sind hellgrün.

Der Fertigpen ist für die Verwendung mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

Er gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® 200 Einheiten/ml Packung und Etikett sind dunkelgrün mit Streifen und einem roten Feld, das die Stärke der Formulierung hervorhebt.

Der Fertigpen ist für die Verwendung mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Er gibt 2–160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Die Patrone ist für die Verwendung mit Injektionssystemen von Novo Nordisk (mehrfach verwendbare Injektionssysteme, nicht in der Packung enthalten) und mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Die dem Injektionssystem beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® 100 Einheiten/ml Packung und Etikett sind hellgrün.

Der Fertigpen ist für die Verwendung mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Er gibt 1–60 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002
EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004
EU/1/12/807/005

Tresiba® 200 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015
EU/1/12/807/016

Tresiba® 100 Einheiten/ml FlexPen® Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/12/807/017

Tresiba® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Januar 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

