

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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

Awigli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jeder Fertigpen enthält 700 Einheiten Insulin icodec in 1 ml Lösung.

Jeder Fertigpen enthält 1 050 Einheiten Insulin icodec in 1,5 ml Lösung.

Jeder Fertigpen enthält 2 100 Einheiten Insulin icodec in 3 ml Lösung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (FlexTouch).

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

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

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

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann dieses Arzneimittel sowohl allein als auch in jeder Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet

werden. Wenn Insulin icodec zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen angewendet wird, sollte eine Beendigung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1.

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

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

#### *Initiierung einer Therapie mit Awikli*

##### *Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (insulinnaiv)*

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

##### *Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1*

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

#### *Umstellung von ein- oder zweimal täglich verabreichten Basalinsulin-Arzneimitteln auf Awikli bei Typ 2 und Typ 1 Diabetes*

Die erste einmal wöchentlich verabreichte Dosis Awikli sollte am Tag nach der letzten ein- oder zweimal täglich verabreichten Dosis Basalinsulin gegeben werden.

Bei der Umstellung von Patienten von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin entspricht die empfohlene Dosis Awikli der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7. Lediglich für die erste Injektion (Dosis in Woche 1) wird eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awikli empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes angestrebt wird.

Für Patienten mit Typ 1 Diabetes wird diese Dosis immer empfohlen (nur für die erste Injektion).

Falls die einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awikli angewendet wird, sollte die Dosis in Woche 1 die 7 x vorherige Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 1,5 betragen, gerundet auf die nächsten 10 Einheiten (siehe Tabelle 1).

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> alle Dosen werden auf die nächsten 10 Einheiten gerundet

<sup>b</sup> Einmalige Aufsättigungsdosis: 7 x vorherige Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 1,5. Eine einmalige Aufsättigungsdosis in Woche 1 wird empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes angestrebt wird. Für Patienten mit Typ 1 Diabetes wird diese Dosis immer empfohlen.

<sup>c</sup> vorherige tägliche Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7

<sup>d</sup> wenn die erforderliche Dosis höher ist als die maximal einstellbare Dosis des Fertipens (700 Einheiten), muss die Dosis möglicherweise auf zwei Injektionen aufgeteilt werden

#### *Versäumte Dosis*

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

### Patienten mit Typ 1 Diabetes

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

Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen.

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

### Patienten mit Typ 2 Diabetes

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

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Nierenfunktionsstörungen*

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

#### *Leberfunktionsstörungen*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

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

Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen angewendet werden.

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

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

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

Awikli darf nicht aus der Patrone des Fertipens in eine Spritze aufgezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Informationen zur Vorbereitung der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Hypoglykämie

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

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

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

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

Die Einhaltung der Dosis und des Ernährungsregimes seitens des Patienten, die korrekte Insulinverabreichung und die Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen sind unerlässlich, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Faktoren, welche die Anfälligkeit für eine Hypoglykämie erhöhen, erfordern eine besonders engmaschige Überwachung. Dazu gehören:

- Wechsel des Injektionsbereichs
- verbesserte Insulinsensitivität (z. B. durch Beseitigung von Stressfaktoren)
- ungewohnte, verstärkte oder längere körperliche Aktivität
- zwischenzeitlich auftretende Erkrankung (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Fieber)
- unzureichende Nahrungsaufnahme und versäumte Mahlzeiten

- Alkoholkonsum
- bestimmte nicht kompensierte endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose und Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Begleitbehandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### Patienten mit Typ 1 Diabetes

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

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

#### Hyperglykämie

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

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

#### Umstellung von anderen Insulinen auf Insulin icodec

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

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

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

#### Lipodystrophie und kutane Amyloidose

Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle kontinuierlich zu wechseln, um das Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht ein potenzielles Risiko für eine verzögerte Insulinresorption und eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht

betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

### Augenerkrankung

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

### Vermeidung von Medikationsfehlern

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

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

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

### Immunogenität

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

### Kombination von Pioglitazon und Insulinpräparaten

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

### Natrium

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

### Arzneimittel, die den Insulinbedarf senken können

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

#### Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

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

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

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

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

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

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

#### Stillzeit

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

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

#### Fertilität

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

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

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

\* Hypoglykämie-Definition siehe unten

\*\* Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit peripheren Ödemen

\*\*\* Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Hypoglykämie*

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

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

#### Typ 2 Diabetes

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

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

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

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

### Typ 1 Diabetes

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

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

Siehe auch Abschnitt 5.1.

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

### Überempfindlichkeit

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

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

### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

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

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

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

#### Andere spezielle Patientengruppen

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 hypoglykämische Episoden können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere hypoglykämische Episoden, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer, subkutaner oder intranasaler Verabreichung von Glucagon, die von einer geschulten Person vorgenommen wird, oder durch intravenöse Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf das Glucagon an, ist intravenös Glucose zu verabreichen. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlehydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

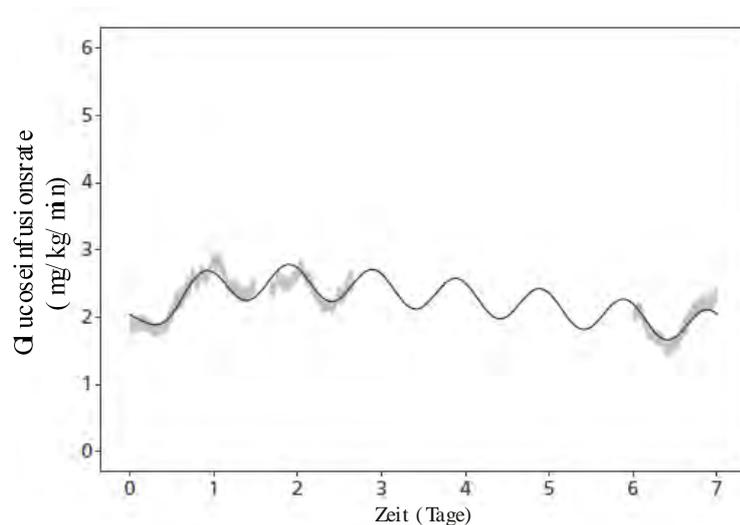
Durch die Bindung an Albumin sowie eine reduzierte Insulinrezeptor-Bindung und -Clearance wird eine langsame und stetige Glucose-senkende Wirkung von Insulin icodec erreicht. Die verlängerte

Halbwertszeit von Insulin icodec ist dadurch bedingt, dass Insulin icodec langsam und kontinuierlich aus dem Albumin-gebundenen Speicher im Blutkreislauf und im interstitiellen Kompartiment freigesetzt wird und spezifisch an den Insulinrezeptor bindet. Bindet Insulin icodec an den Humaninsulinrezeptor, führt dies zu denselben pharmakologischen Effekten wie Humaninsulin.

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

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



**Hinweise:** Die schattierten Bereiche stellen den Standardfehler des Mittelwerts der einzelnen Glucoseinfusionsraten (GIR)-Profile (gepoolt über drei Steady-State-Wochen) dar. Die Linie ist der Mittelwert der einzelnen vom Modell prognostizierten GIR-Profile (für eine Steady-State-Woche).

Basierend auf Daten zur Injektion von Insulin icodec um 20:00 Uhr (entsprechend Tag 0).

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec wurden bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (ONWARDS 1 und 3), bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit Basalinsulin behandelt worden waren (ONWARDS 2), bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor ein Basalinsulin-Bolusregime erhalten hatten (ONWARDS 4), und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ONWARDS 6) untersucht. Die primäre Zielsetzung der Phase-III-Studien war der Nachweis der Wirkung von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin icodec im Vergleich zu täglich verabreichtem Basalinsulin (Insulin degludec oder Insulin glargin) auf die Blutzuckereinstellung in der jeweils untersuchten Diabetespopulation. Dies schloss den Vergleich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende mit dem Vergleichspräparat zur Bestätigung der Nichtunterlegenheit ein. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden von ONWARDS 1–4 und 6 ausgeschlossen.

#### *Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2*

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

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

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

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

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

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

	26 Behandlungswochen – ONWARDS 3		52 Behandlungswochen – ONWARDS 1	
	<b>Insulin icodec</b>	<b>Insulin degludec</b>	<b>Insulin icodec</b>	<b>Insulin glargin 100 Einheiten/ml</b>
<b>N (Full-Analysis-Set)</b>	294	294	492	492
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>				

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

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[ ]“ angegeben

\* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))

<sup>a</sup> p < 0,05 für Überlegenheit, um Multiplizität bereinigt

<sup>b</sup> keine Bereinigung um Multiplizität

<sup>c</sup> höhere Wahrscheinlichkeit, den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ohne Hypoglykämie der Stufe 3 oder Stufe 2 in den vorherigen 12 Wochen bei mit Insulin icodec behandelten Patienten zu erreichen

<sup>d</sup> 4,27 % entsprechen etwa 61 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

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

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

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[ ]“ angegeben

\* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))

<sup>a</sup> p < 0,05 für Überlegenheit, um Multiplizität bereinigt

<sup>b</sup> keine Bereinigung um Multiplizität

<sup>c</sup> höhere Wahrscheinlichkeit, den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ohne Hypoglykämie der Stufe 3 oder Stufe 2 in den vorherigen 12 Wochen bei mit Insulin icodec behandelten Patienten zu erreichen

<sup>d</sup> 2,41 % entsprechen etwa 35 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

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

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	Insulin glargin 100 Einheiten/ml
<b>N (Full-Analysis-Set)</b>	291	291
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Studienbeginn	67,11	67,35
Studienende*	54,58	54,35
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	-12,65	-12,88
Geschätzte Differenz	0,22 [-1,20; 1,65] <sup>a</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Studienbeginn	8,29	8,31
Studienende*	7,14	7,12
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	-1,16	-1,18
Geschätzte Differenz	0,02 [-0,11; 0,15] <sup>a</sup>	
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert erreichen</b>		
< 7 % ohne hypoglykämische Episoden der Stufe 2 oder 3*	26,48	25,24
Geschätzte Odds Ratio	1,07 [0,73; 1,55] <sup>b</sup>	
<b>Nüchternplasmaglucose (mmol/l)</b>		
Studienbeginn	9,24	9,60
Studienende*	7,67	7,81
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	-1,75	-1,61
Geschätzte Differenz	-0,14 [-0,59; 0,31] <sup>b</sup>	
<b>Zeit im Zielbereich (3,9–10,0 mmol/l) (%)</b>		
Wochen 22–26	66,88	66,44
Geschätzte Differenz	0,29 [-2,52; 3,09] <sup>b, c</sup>	
<b>Hypoglykämierate pro PYE (Prozentsatz der Patienten)</b>		
Stufe 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	0,99 [0,73; 1,34] <sup>b</sup>	
Stufe 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	2,19 [0,20; 24,44] <sup>b</sup>	
Stufe 2 oder Stufe 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	0,99 [0,73; 1,33] <sup>b</sup>	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[ ]“ angegeben

\* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))

<sup>a</sup> p < 0,05 für Nichtunterlegenheit, um Multiplizität bereinigt. Für diesen Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheitsmarge 0,3 % gewählt

<sup>b</sup> keine Bereinigung um Multiplizität

<sup>c</sup> 0,29 % entsprechen etwa 4 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

### Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

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

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

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	Insulin degludec
<b>N (Full-Analysis-Set)</b>	290	292
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Studienbeginn	59,46	59,95
Studienende*	54,62	54,09
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	-5,08	-5,61
Geschätzte Differenz	0,53 [-1,46; 2,51] <sup>a</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Studienbeginn	7,59	7,63
Studienende*	7,15	7,10
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	-0,47	-0,51
Geschätzte Differenz	0,05 [-0,13; 0,23] <sup>a</sup>	
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert erreichen</b>		
< 7 % ohne hypoglykämische Episoden der Stufe 2 oder 3*	9,55	16,74
Geschätzte Odds Ratio	0,52 [0,33; 0,85] <sup>b, c</sup>	
<b>Nüchternplasmaglucose (mmol/l)</b>		
Studienbeginn	9,94	9,56
Studienende*	8,91	7,88
Veränderung gegenüber Studienbeginn*	-0,84	-1,87
Geschätzte Differenz	1,03 [0,48; 1,59] <sup>b</sup>	
<b>Zeit im Zielbereich (3,9–10,0 mmol/l) (%)**</b>		
Wochen 22–26	59,10	60,85
Geschätzte Differenz	-2,00 [-4,38; 0,38] <sup>b, d</sup>	
<b>Hypoglykämierate pro PYE (Prozentsatz der Patienten)</b>		
Stufe 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,88 [1,53; 2,32] <sup>b</sup>	
Stufe 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	2,08 [0,39; 10,96] <sup>b</sup>	

	26 Behandlungswochen	
	Insulin icodec	Insulin degludec
Stufe 2 oder Stufe 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Geschätztes relatives Risiko (Rate Ratio)	1,89 [1,54; 2,33] <sup>b</sup>	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

Das 95 %-Konfidenzintervall ist in eckigen Klammern „[ ]“ angegeben

\* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))

\*\* die CGM-Daten waren in dieser Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unverblindet

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  für Nichtunterlegenheit, um Multiplizität bereinigt. Für diesen Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheitsmarge 0,3 % gewählt

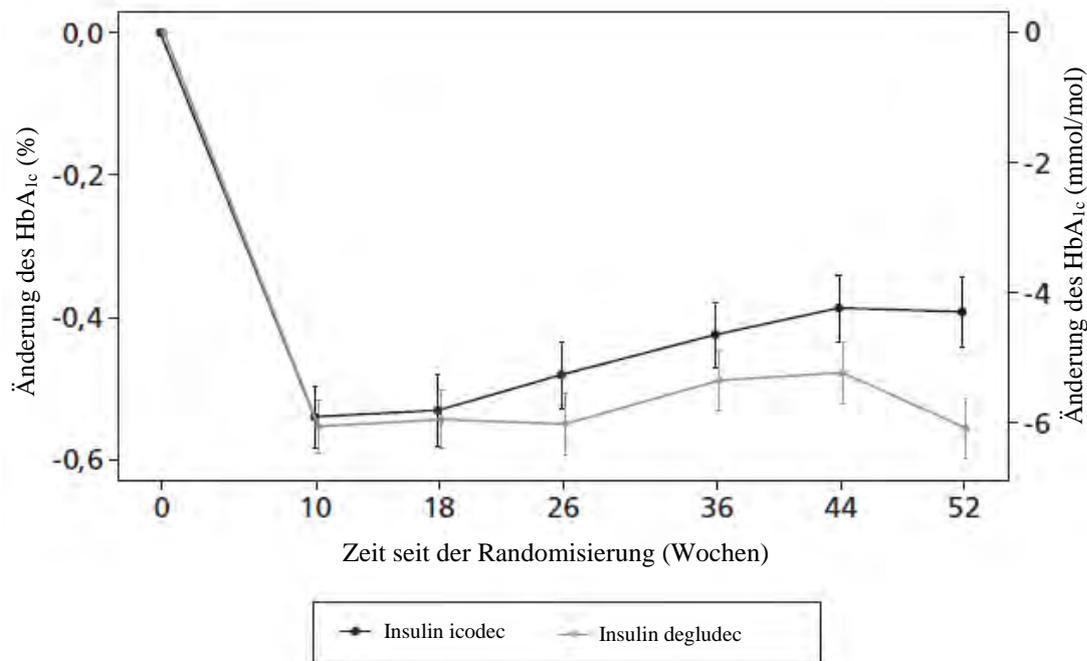
<sup>b</sup> keine Bereinigung um Multiplizität

<sup>c</sup> höhere Wahrscheinlichkeit, den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ohne Hypoglykämie der Stufe 3 oder 2 in den vorherigen 12 Wochen bei mit Insulin degludec behandelten Patienten zu erreichen

<sup>d</sup> -2,00 % entsprechen etwa 29 Minuten weniger Zeit im Zielbereich pro Tag.

### Daten aus der Verlängerungsphase der ONWARDS 6

In der gesamten ONWARDS 6 Studie, einschließlich der 26-wöchigen Verlängerungsphase, betrug bei Patienten mit Typ 1 Diabetes die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts gegenüber dem Ausgangswert für Insulin icodec -0,37 % gegenüber -0,54 % im Vergleich zu Insulin degludec (Mittelwert (kleinste-Quadrate Methode [KQ]), geschätzter Behandlungsunterschied 0,17 [0,02;0,31]) .



**Hinweise:** Beobachtete Werte einschließlich Werte, die nach vorzeitiger Beendigung der Behandlung gewonnen wurden. Full-Analysis-Set.

**Legende:** Mittelwerte (Symbol) ± Standardabweichung zum Mittelwert (Fehlerbalken).

### **Abbildung 2: HbA<sub>1c</sub> nach Behandlungswoche in ONWARDS 6 – Veränderung von Studienbeginn bis Woche 52**

#### Kinder und Jugendliche

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

## Immunogenität

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

## Besondere Patientengruppen

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

## Resorption

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

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

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

## Verteilung

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearität

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

### Geschlecht, ältere Personen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Glycerol  
Metacresol  
Phenol  
Zinkacetat  
Natriumchlorid  
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.

Awikli darf keiner Infusionsflüssigkeit zugesetzt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### Haltbarkeit nach Anbruch des Pens

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

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

### Vor dem ersten Gebrauch

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

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

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

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

### Packungsgrößen

Awiqli Fertigpen mit 700 Einheiten Insulin icodec in 1 ml Lösung.

- 1 Fertigpen (ohne Nadeln).
- 1 Fertigpen mit 9 NovoFine Plus Einwegnadeln.
- 1 Fertigpen mit 14 NovoFine Plus Einwegnadeln.

Awiqli Fertigpen mit 1 050 Einheiten Insulin icodec in 1,5 ml Lösung.

- 1 Fertigpen (ohne Nadeln).
- 1 Fertigpen mit 13 NovoFine Plus Einwegnadeln.
- 1 Fertigpen mit 14 NovoFine Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 26 (2 Packungen zu je 13) NovoFine Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 28 (2 Packungen zu je 14) NovoFine Plus Einwegnadeln.

Awiqli Fertigpen mit 2 100 Einheiten Insulin icodec in 3 ml Lösung.

- 1 Fertigpen (ohne Nadeln).
- 2 Fertigpens (ohne Nadeln).
- 1 Fertigpen mit 13 NovoFine Plus Einwegnadeln.
- 1 Fertigpen mit 14 NovoFine Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 26 (2 Packungen zu je 13) NovoFine Plus Einwegnadeln.
- Bündelpackung mit 2 (2 Packungen zu je 1) Fertigpens mit 28 (2 Packungen zu je 14) NovoFine Plus Einwegnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

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

Eine genaue Bedienungsanleitung findet sich in der Gebrauchsinformation.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigen

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

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novo Nordisk A/S  
Hallas Alle 1  
DK-4400 Kalundborg  
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH stellt vor dem Inverkehrbringen einen Aufklärungsleitfaden zur Verfügung, der sich an alle Patienten richtet, die mit Awiqli behandelt werden. Der Aufklärungsleitfaden zielt darauf ab, das Bewusstsein für die Einführung der einmaligen Aufsättigungsdosis zu schärfen und die wichtigsten Anwendungspunkte zu beschreiben, um das Risiko von Medikationsfehlern durch Verwechslungen und bei der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf einmal wöchentliches Awiqli bei Diabetes mellitus zu minimieren.

Der Aufklärungsleitfaden enthält Informationen und Anweisungen zu den folgenden Schlüsselementen:

Medikationsfehler durch Umstellung von täglichem Basalinsulin:

- Informationen zur Anwendung einer einmaligen Aufsättigungsdosis zu Beginn der Behandlung mit Awiqli.
- Hauptunterschiede zwischen der ersten und der zweiten Dosis von Awiqli.

Medikationsfehler durch Verwechslung:

- Anweisungen zur strikten Einhaltung des wöchentlichen Dosierungsschemas, wie es vom Arzt verschrieben wird.
- Anweisungen, vor jeder Injektion immer das Insulinetikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Awiqli und anderen Produkten zu vermeiden.
- Anweisungen, immer die vom Arzt empfohlene Dosis zu verwenden.
- Anweisungen, immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zu verwenden, um die Dosis auszuwählen. Die Pen-Klicks dürfen nicht gezählt werden, um die Dosis auszuwählen.
- Anweisungen zur Überprüfung, wie viele Einheiten ausgewählt wurden, bevor das wöchentliche Insulin injiziert wird.
- Anweisungen für Patienten, die blind oder sehbehindert sind, sich immer von einer anderen Person helfen zu lassen, die gut sehen kann und im Umgang mit dem Insulingerät geschult ist.

Der MAH hat den endgültigen Inhalt des Aufklärungsleitfadens zusammen mit einem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedstaat vor der Versendung des Aufklärungsleitfadens im betreffenden Mitgliedstaat abzustimmen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (EINZELPACKUNGEN)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Awikli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen  
Insulin icodec

#### 2. WIRKSTOFF

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

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen  
FlexTouch

1 x 1 ml Fertigpen (700 Einheiten)  
1 x 1 ml Fertigpen (700 Einheiten) mit 9 Einwegnadeln  
1 x 1 ml Fertigpen (700 Einheiten) mit 14 Einwegnadeln

1 x 1,5 ml Fertigpen (1 050 Einheiten)  
1 x 1,5 ml Fertigpen (1 050 Einheiten) mit 13 Einwegnadeln  
1 x 1,5 ml Fertigpen (1 050 Einheiten) mit 14 Einwegnadeln

1 x 3 ml Fertigpen (2 100 Einheiten)  
2 x 3 ml Fertigpens (2 100 Einheiten)  
1 x 3 ml Fertigpen (2 100 Einheiten) mit 13 Einwegnadeln  
1 x 3 ml Fertigpen (2 100 Einheiten) mit 14 Einwegnadeln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung

Einmal wöchentlich  
Der Pen zeigt die Dosis an.  
Ein Schritt entspricht 10 Einheiten.

Hier öffnen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.  
Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel.  
Nadeln sind nicht enthalten.

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Nach Anbruch: Innerhalb von 12 Wochen verbrauchen

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Nach Anbruch: Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden.  
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Die Nadel nach jeder Injektion sicher entsorgen

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1815/001 1 Fertigpen mit 1 ml  
EU/1/24/1815/002 1 Fertigpen zu 1 ml (mit 9 Nadeln)  
EU/1/24/1815/003 1 Fertigpen zu 1 ml (mit 14 Nadeln)  
EU/1/24/1815/004 1 Fertigpen zu 1,5 ml  
EU/1/24/1815/005 1 Fertigpen zu 1,5 ml (mit 13 Nadeln)  
EU/1/24/1815/006 1 Fertigpen zu 1,5 ml (mit 14 Nadeln)  
EU/1/24/1815/009 1 Fertigpen zu 3 ml  
EU/1/24/1815/011 1 Fertigpen zu 3 ml (mit 13 Nadeln)  
EU/1/24/1815/012 1 Fertigpen zu 3 ml (mit 14 Nadeln)  
EU/1/24/1815/010 2 Fertigpens zu je 3 ml

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Awiqli 700

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Awigl 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen  
Insulin icodec

#### 2. WIRKSTOFF

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

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen  
FlexTouch

Bündelpackung: 2 (2 Packungen zu je 1) 1,5 ml Fertigpens (1 050 Einheiten) mit 26 Einwegnadeln  
Bündelpackung: 2 (2 Packungen zu je 1) 1,5 ml Fertigpens (1 050 Einheiten) mit 28 Einwegnadeln  
Bündelpackung: 2 (2 Packungen zu je 1) 3 ml Fertigpens (2 100 Einheiten) mit 26 Einwegnadeln  
Bündelpackung: 2 (2 Packungen zu je 1) 3 ml Fertigpens (2 100 Einheiten) mit 28 Einwegnadeln

2 x 1,5 ml  
2 x 3 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung

Einmal wöchentlich  
Der Pen zeigt die Dosis an.  
Ein Schritt entspricht 10 Einheiten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.  
Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel.

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Nach Anbruch: Innerhalb von 12 Wochen verbrauchen

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Nach Anbruch: Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden.  
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Die Nadel nach jeder Injektion sicher entsorgen

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1815/007 2 (2 Packungen zu je 1) Fertipens zu je 1,5 ml (mit 26 Nadeln)  
EU/1/24/1815/008 2 (2 Packungen zu je 1) Fertipens zu je 1,5 ml (mit 28 Nadeln)  
EU/1/24/1815/013 2 (2 Packungen zu je 1) Fertipens zu je 3 ml (mit 26 Nadeln)  
EU/1/24/1815/014 2 (2 Packungen zu je 1) Fertipens zu je 3 ml (mit 28 Nadeln)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Awiqli 700

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER INNEREN UMHÜLLUNG

### INNENKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Awikli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen  
Insulin icodec

#### 2. WIRKSTOFF

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

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
FlexTouch

1 x 1,5 ml Fertigpen (1 050 Einheiten) mit 13 Einwegnadeln. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig

1 x 1,5 ml Fertigpen (1 050 Einheiten) mit 14 Einwegnadeln. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig

1 x 3 ml Fertigpen (2 100 Einheiten) mit 13 Einwegnadeln. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig

1 x 3 ml Fertigpen (2 100 Einheiten) mit 14 Einwegnadeln. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung

Einmal wöchentlich  
Der Pen zeigt die Dosis an.  
Ein Schritt entspricht 10 Einheiten.

Hier öffnen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.  
Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel.

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Nach Anbruch: Innerhalb von 12 Wochen verbrauchen

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Nach Anbruch: Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden.  
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Die Nadel nach jeder Injektion sicher entsorgen

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1815/007 2 (2 Packungen zu je 1) Fertiggins zu je 1,5 ml (mit 26 Nadeln)  
EU/1/24/1815/008 2 (2 Packungen zu je 1) Fertiggins zu je 1,5 ml (mit 28 Nadeln)  
EU/1/24/1815/013 2 (2 Packungen zu je 1) Fertiggins zu je 3 ml (mit 26 Nadeln)  
EU/1/24/1815/014 2 (2 Packungen zu je 1) Fertiggins zu je 3 ml (mit 28 Nadeln)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Awikli 700

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DEN FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Awikli 700 Einheiten/ml Injektionslösung  
Insulin icodec  
FlexTouch  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml  
1,5 ml  
3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Awikli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen** Insulin icodec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Awikli und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Awikli beachten?
3. Wie ist Awikli anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Awikli aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Awikli und wofür wird es angewendet?**

Awikli enthält „Insulin icodec“, das zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen angewendet wird. Es ist ein Insulin, das als „lang wirkendes Basalinsulin“ bezeichnet wird.

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genügend Insulin produziert (ein Hormon, das die Menge an Blutzucker im Körper kontrolliert). Der Wirkstoff in Awikli, Insulin icodec, ist ein Insulin, das körpereigenes Insulin ersetzt und wie dieses wirkt, aber eine längere Wirkdauer hat. Dies bedeutet, dass es eine lange und stetige blutzuckersenkende Wirkung hat. Es muss daher nur einmal pro Woche injiziert werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Awikli beachten?**

**Awikli darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Insulin icodec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Awikli anwenden.

Bevor Sie Awikli anwenden, ist es wichtig, dass Sie Folgendes beachten:

- Hypoglykämie/Unterzuckerung (niedriger Blutzuckerspiegel) kann auftreten, wenn Ihre Awikli Dosis zu hoch ist oder wenn Sie eine Mahlzeit auslassen oder eine ungeplante, anstrengende

körperliche Betätigung vornehmen. Weitere Faktoren, die das Risiko für Hypoglykämien erhöhen, schließen eine Änderung des Injektionsbereichs, Erkrankungen (wie Erbrechen, Diarrhö oder Fieber), Alkoholkonsum und Anwendung anderer Arzneimittel ein. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf (siehe Informationen in dem Kasten am Ende dieser Packungsbeilage). Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Falls eine Hypoglykämie bei Ihnen auftritt, folgen Sie dem Leitfaden für niedrigen Blutzucker in dem Kasten am Ende dieser Packungsbeilage.

- Wenn Sie Typ 1 Diabetes haben, können Hypoglykämien häufiger auftreten.
- Hyperglykämie (hoher Blutzuckerspiegel) kann auftreten, wenn Ihre Awiqli Dosis unzureichend ist und/oder wenn die Behandlung beendet wird oder wenn Sie eine Begleiterkrankung, insbesondere eine Infektion, haben. Die Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich normalerweise allmählich über eine Zeit von Stunden oder Tagen (siehe Informationen in dem Kasten am Ende dieser Packungsbeilage). Unbehandelte Hyperglykämien können zu diabetischer Ketoazidose (eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mit hohen Ketonspiegeln im Blut) führen. Falls eine Hyperglykämie bei Ihnen auftritt, folgen Sie dem Leitfaden für hohen Blutzucker in dem Kasten am Ende dieser Packungsbeilage.
- Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln – wenn Sie von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin auf einmal wöchentlich verabreichtes Awiqli umgestellt werden, muss Ihr Arzt die Insulindosis möglicherweise anpassen. Es ist wichtig, dass Sie immer überprüfen, dass Sie die korrekte Dosis injizieren, insbesondere bei der ersten und zweiten Injektion von Awiqli, da Ihr Arzt Ihnen eine höhere Dosis für die erste Injektion gefolgt von einer niedrigeren Dosis verschreiben kann. Folgen Sie immer den Anweisungen Ihres Arztes, wie viel Arzneimittel Sie anwenden sollten. Siehe hierzu bitte Abschnitt 3.
- Wenn Sie Pioglitazon zusammen mit Awiqli anwenden, kontaktieren Sie Ihren Arzt bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz (wenn das Herz das Blut nicht so gut pumpt, wie es sollte) wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerungen, Gewichtszunahme sowie Schwellungen an den Knöcheln.
- Augenerkrankungen – rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie führen (eine Augenerkrankung, die zum Verlust von Sehvermögen und Blindheit bei Menschen mit Diabetes führen kann). Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sicherstellen der Anwendung der richtigen Insulinart und -dosis – überprüfen Sie immer vor jeder Injektion das Etikett auf Ihrem Insulin-Pen, um Verwechslungen mit anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. Wenn Sie blind oder sehbehindert sind, stellen Sie sicher, dass Sie von einer Person mit gutem Sehvermögen, die im Umgang mit dem Fertigpen geschult ist, Hilfe bekommen.

#### Hautveränderungen an der Injektionsstelle

Die Injektionsstelle ist regelmäßig zu wechseln; dies kann helfen Veränderungen des Unterhautfettgewebes vorzubeugen. Zu diesen Veränderungen gehören Verdickungen bzw. Vertiefungen der Haut oder Knoten unter der Haut.

Dieses Arzneimittel wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie es in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren (siehe Abschnitt 3. Wie ist Awiqli anzuwenden?). Falls Sie irgendwelche Hautveränderungen an der Injektionsstelle bemerken, berichten Sie Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal darüber. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie aktuell in einen dieser betroffenen Bereiche injizieren, bevor Sie mit der Injektion in einen anderen Bereich beginnen. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal weisen Sie möglicherweise an, Ihren Blutzuckerspiegel enghmaschiger zu überwachen und die Dosis von Awiqli oder Ihrer anderen Antidiabetika anzupassen, falls nötig.

#### Antikörper gegen Insulin

Eine Behandlung mit Awiqli kann dazu führen, dass der Körper Antikörper gegen Insulin bildet (Moleküle, die die Behandlung mit Insulin beeinflussen können). Dies kann sehr selten eine Änderung Ihrer Insulindosis erforderlich machen.

## **Kinder und Jugendliche**

Das Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 18 Jahren angewendet werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung von Awiqli bei Kindern und Jugendlichen vorliegen.

## **Anwendung von Awiqli zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel; dies kann bedeuten, dass Ihre Dosis von Awiqli angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Behandlung mit Awiqli auswirken können.

### **Möglicherweise benötigen Sie eine niedrigere Dosis / Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken (Hypoglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:**

- Andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (zum Einnehmen oder zur Injektion)
- Sulfonamide zur Behandlung von Infektionen
- Anabole Steroide, z. B. Testosteron
- Betarezeptorenblocker zur Behandlung hohen Blutdrucks. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnzeichen für einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Informationen im Kasten am Ende dieser Packungsbeilage. Die Warnzeichen einer Unterzuckerung)
- Acetylsalicylsäure (und andere Salicylate) zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmer zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

### **Möglicherweise benötigen Sie eine höhere Dosis / Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen (Hyperglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:**

- Danazol, zur Behandlung einer Endometriose
- Orale Kontrazeptiva (zur Schwangerschaftsverhütung)
- Schilddrüsenhormone, zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon, zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glukokortikoide, z. B. Cortison, zur Behandlung von Entzündungen
- Sympathomimetika, z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin, zur Behandlung von Asthma
- Thiazide, zur Behandlung hohen Blutdrucks oder bei starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

**Octreotid und Lanreotid** (zur Behandlung einer seltenen Störung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird (Akromegalie)) können Ihren Blutzuckerspiegel erhöhen oder senken.

**Pioglitazon** (Medikament gegen Typ 2 Diabetes zum Einnehmen).

Einige Patienten mit bereits seit langem bestehendem Typ 2 Diabetes und einer Herzerkrankung oder einem vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz.

- Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz – wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung, Gewichtszunahme oder Schwellungen an den Knöcheln, auftreten.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Awiqli injizieren, da die Dosis eines wöchentlich verabreichten Insulins aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglicherweise anders angepasst werden muss.

#### **Anwendung von Awiqli zusammen mit Alkohol**

Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich die von Ihnen benötigte Dosis von Awiqli verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Das bedeutet, dass Sie daher Ihren Blutzuckerspiegel öfter als gewöhnlich messen sollten, wenn Sie Alkohol trinken.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob oder welche Auswirkungen Awiqli auf einen Fötus hat. Daher müssen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden, wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und schwanger werden möchten. Wenn Sie schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel anwenden, kontaktieren Sie Ihren Arzt für eine Beratung.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und ein Risiko für das Baby kann nicht ausgeschlossen werden. Daher darf Awiqli während der Stillzeit nicht angewendet werden und es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrechen oder ob Sie auf das Stillen verzichten sollten.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Awiqli hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber es ändert Ihren Blutzuckerspiegel. Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit sowie Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig oder zu hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn:

- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

#### **Wichtige Information über bestimmte sonstigen Bestandteile von Awiqli**

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

### **3. Wie ist Awiqli anzuwenden?**

Awiqli ist **einmal wöchentlich** anzuwenden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Awiqli ist ein lang wirkendes Insulin. Es kann zusammen mit kurz oder schnell wirkenden Insulinen angewendet werden.

Bei Typ 2 Diabetes:

- Awiqli kann zusammen mit Tabletten oder Injektionen zur Diabetesbehandlung, einschließlich kurz oder schnell wirkender Insuline, angewendet werden.

Bei Typ 1 Diabetes:

- Awiqli muss stets zusammen mit kurz oder schnell wirkenden Insulinen angewendet werden.
- Falls Sie neu mit Typ 1 Diabetes diagnostiziert wurden (Sie haben bisher keine Insulinbehandlung), ist Awiqli für Sie nicht geeignet.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige des Pens nicht ablesen können, verwenden Sie den Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des Fertipens geschult ist.

### **Was enthalten die Pens?**

Der Fertipen kann pro Einzelinjektion eine Dosis von 10–700 Einheiten in Schritten von 10 Einheiten abgeben.

- Awiqli 700 Einheiten/ml (1 ml) enthält 700 Einheiten
- Awiqli 700 Einheiten/ml (1,5 ml) enthält 1 050 Einheiten
- Awiqli 700 Einheiten/ml (3 ml) enthält 2 100 Einheiten

Die Dosisanzeige des Fertipens zeigt die Anzahl der Insulineinheiten, die Sie injizieren sollten, an. Nehmen Sie daher keine Neuberechnung der Dosis vor. Der Fertipen 700 Einheiten/ml kann pro Einzelinjektion eine Dosis von 10–700 Einheiten in Schritten von 10 Einheiten abgeben.

### **Wann ist Awiqli anzuwenden?**

Awiqli ist ein Basalinsulin zur **einmal wöchentlichen** Anwendung.

- Sie sollten Awiqli in jeder Woche immer am gleichen Tag injizieren.
- Sie können sich die Injektion zu jeder beliebigen Tageszeit verabreichen.

### **Wie viel Arzneimittel wird injiziert?**

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:

- wie viel Awiqli Sie jede Woche benötigen
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen
- wann Sie eine höhere oder niedrigere Dosis benötigen – er kann Ihre Dosis entsprechend Ihres Blutzuckerspiegels ändern
- ob Ihre Behandlung bei Anwendung anderer Medikamente angepasst werden muss.

### **Dosis bei Umstellung von einem ein- oder zweimal täglich verabreichten Basalinsulin**

Ihre einmal wöchentlich verabreichte Dosis von Awiqli hängt von Ihrer aktuellen Basalinsulindosis ab. Ihr Arzt wird Ihnen die Dosis verschreiben, die Ihren wöchentlichen Bedarf an Basalinsulin deckt.

- Nur bei der ersten Injektion ist möglicherweise eine höhere Dosis Awiqli erforderlich. Diese Dosis ist nur für die erste Injektion, verwenden Sie diese Dosis nicht für die zweite und die nachfolgenden Injektionen. Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie hoch die Dosis für Ihre erste Injektion sein sollte.
- Ihre Dosis sollte auf Ihren Blutzuckermessungen basieren. Ihr Arzt wird gemeinsam mit Ihnen entscheiden, wie viel Awiqli pro Woche Sie benötigen.
- Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen.

### **Anwendung bei älteren Patienten (ab 65 Jahren)**

Awiqli kann bei älteren Patienten angewendet werden.

### **Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen**

Wenn Sie eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter kontrollieren müssen.

### **Vor der Injektion von Awiqli**

Lesen Sie vor der erstmaligen Anwendung von Awiqli die der Packung beiliegende Bedienungsanleitung. Überprüfen Sie die Bezeichnung auf dem Etikett des Pens, um sicherzustellen, dass es sich um Awiqli 700 Einheiten/ml handelt.

### **Injektion des Arzneimittels**

- Awiqli wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Oberschenkel, Ihre Oberarme oder Ihre Bauchdecke (Abdomen) am besten geeignet.
- Wechseln Sie die Injektionsstelle dieses Arzneimittels jedes Mal. Damit verringern Sie das Risiko für die Bildung von Knoten und Vertiefungen (siehe Abschnitt 2).
- Verwenden Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel. Dies reduziert das Risiko für Verunreinigungen, Infektionen und verstopfte Nadeln, was eine ungenaue Dosierung zur Folge haben kann. Entsorgen Sie die Nadeln nach jedem Gebrauch ordnungsgemäß.
- Ziehen Sie die Lösung nicht mit einer Spritze aus dem Pen auf – so vermeiden Sie Dosierungsfehler und eine mögliche Überdosierung.

Eine detaillierte Bedienungsanleitung finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

### **Sie sollten Awiqli nicht anwenden,**

- in Insulininfusionspumpen
- wenn der Pen beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5)
- wenn Partikel zu sehen sind – die Lösung sollte klar und farblos sein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Awiqli angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel dieses Arzneimittels injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie). Siehe Hinweise in den Informationen im Kasten am Ende dieser Packungsbeilage – Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie).

### **Wenn Sie die Anwendung von Awiqli vergessen haben**

#### Wenn Sie ein Patient mit Typ 1 Diabetes sind

- Injizieren Sie es, sobald Sie sich erinnern. Dann sollten Sie Awiqli eine Woche, nachdem Sie die vergessene Dosis injiziert haben, injizieren. Dieser Tag wird Ihr neuer Wochentag für Ihre Awiqli Injektion. Injizieren Sie die Dosis danach weiterhin einmal wöchentlich.
- Falls Sie zu Ihrem ursprünglichen Injektionstag zurückkehren möchten, können Sie dies in Absprache mit Ihrem Arzt tun, indem Sie die Zeit zwischen Ihren nächsten Dosen verlängern.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, wann Sie Ihr Arzneimittel anwenden sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### Wenn Sie ein Patient mit Typ 2 Diabetes sind

- Falls weniger als 3 Tage vergangen sind, nachdem Sie Awiqli hätten injizieren sollen, injizieren Sie es, sobald Sie sich erinnern. Injizieren Sie dann Ihre nächste Dosis an Ihrem normalen Injektionstag.
- Falls mehr als 3 Tage vergangen sind, nachdem Sie Awiqli hätten injizieren sollen, injizieren Sie es, sobald Sie sich erinnern. Sie sollten Ihre nächste Dosis von Awiqli eine Woche, nachdem Sie die vergessene Dosis injiziert haben, injizieren. Falls Sie zu Ihrem ursprünglichen Injektionstag zurückkehren möchten, können Sie dies in Absprache mit Ihrem Arzt tun, indem Sie die Zeit zwischen Ihren nächsten Dosen verlängern.
- Injizieren Sie die Dosis danach weiterhin einmal wöchentlich.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, wann Sie Ihr Arzneimittel anwenden sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Anwendung von Awiqli abbrechen**

Beenden Sie die Therapie mit Awiqli nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung dieses Arzneimittels beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) und einer Ketoazidose (einer Übersäuerung des Blutes) führen. Siehe Hinweise in den Informationen im Kasten am Ende dieser Packungsbeilage – Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie).

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker)** – sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Dies kann schwerwiegend sein
- Wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden.
- Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und lebensbedrohlich sein. Wenn bei Ihnen Anzeichen einer Unterzuckerung auftreten, versuchen Sie sofort, Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Siehe Hinweis unter „Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)“ weiter unten.

**Überempfindlichkeitsreaktionen** – gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)  
Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:

- Unwohlsein (schwindelig)
- Atembeschwerden
- Herzrasen oder Schwindelgefühl
- Übelkeit und Erbrechen
- lokale Reaktionen wie Ausschlag, Schwellungen oder Juckreiz, die sich auf andere Körperteile ausbreiten.
- Schwitzen und Bewusstlosigkeit.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf Awiqli auftritt, beenden Sie die Anwendung des Arzneimittels und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Schwere allergische Reaktionen können lebensbedrohlich sein, wenn Schwellungen im Hals die Atemwege blockieren.

**Hautveränderungen an der Injektionsstelle** – selten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Wenn Sie dieses Arzneimittel zu oft an derselben Stelle injizieren, kann die Haut eindellen (Lipoatrophie) oder dicker werden (Lipohypertrophie).
- Außerdem können Knoten unter der Haut durch die Ansammlung eines Eiweißes namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose), wenn Sie Ihr Insulin oft in dieselbe Stelle injizieren. Es ist nicht bekannt, wie häufig dies auftritt.
- Dieses Arzneimittel wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren.
- Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion; dies kann helfen, solchen Hautveränderungen vorzubeugen.

#### **Sonstige Nebenwirkungen umfassen:**

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautprobleme an der Injektionsstelle wie blaue Flecken, Blutungen, Schmerzen oder Unbehagen, Rötungen, Schwellungen oder Juckreiz.
- Periphere Ödeme (Schwellungen, insbesondere der Knöchel und Füße aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen).

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Awiqli aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Pens und der Faltschachtel nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### **Vor dem ersten Gebrauch**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz**

Sie können Ihren Awiqli Fertigpen (FlexTouch) mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) bis zu 12 Wochen lang aufbewahren.

Lassen Sie die Kappe des Pens immer aufgesetzt, wenn er nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **Was Awiqli enthält**

- Der Wirkstoff ist Insulin icodec. Jeder ml der Lösung enthält 700 Einheiten Insulin icodec. Jeder Fertigpen enthält 700, 1 050 oder 2 100 Einheiten Insulin icodec in 1, 1,5 bzw. 3 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Natriumchlorid, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

### **Wie Awiqli aussieht und Inhalt der Packung**

Awiqli ist eine klare und farblose Injektionslösung in einem Fertigpen.

Die äußere Umhüllung ist grün mit einem gelben Feld, auf dem die Stärke „700 Einheiten/ml“ angegeben ist. Der Pen ist grün, das Penetikett dunkelgrün mit einem gelben Feld, auf dem die Stärke hervorgehoben ist.

### **Packungsgrößen**

- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1 ml (mit 9 oder 14 NovoFine Plus Einwegnadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1,5 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1,5 ml (mit 13 oder 14 NovoFine Plus Einwegnadeln).
- Bündelpackung mit 2 Fertigpens zu je 1,5 ml (mit 26 oder 28 NovoFine Plus Einwegnadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 3 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 2 Fertigpens zu je 3 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 3 ml (mit 13 oder 14 NovoFine Plus Einwegnadeln).
- Bündelpackung mit 2 Fertigpens zu je 3 ml (mit 26 oder 28 NovoFine Plus Einwegnadeln).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

## HYPERGLYKÄMIE UND HYPOGLYKÄMIE

### Allgemeine Auswirkungen einer Diabetesbehandlung

#### Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Dieser kann auftreten, wenn Sie:

- Alkohol trinken
- zu viel Insulin injizieren
- sich mehr als sonst körperlich anstrengen
- zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten. Dazu gehören:

- Kopfschmerzen
- Herzrasen
- Übelkeit oder starker Hunger
- kalter Schweiß oder kalte blasse Haut
- vorübergehende Sehstörungen
- Zittern, Nervosität oder Angstgefühle
- ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche und Schläfrigkeit
- undeutliche Aussprache, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen.

#### Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird:

- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).
- Messen Sie nach Möglichkeit Ihren Blutzucker und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen. Der Grund dafür ist, dass sich der Anstieg des Blutzuckers bei Basalinsulinen wie Awiqli verzögern kann.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung abgeklungen sind bzw. sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Führen Sie Ihre Insulinbehandlung dann wie gewohnt fort.
- Wenn Sie an Typ 1 Diabetes leiden und mehrere Unterzuckerungsepisoden auftreten, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren.

#### Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren

Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, bewusstlos zu werden.

Sagen Sie ihnen, dass sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:

- Sie in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- Ihnen **nichts** zu essen oder zu trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon verabreicht wird.

Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.

- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf Glucagon ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus behandelt werden.

Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu Hirnschäden führen. Diese Schäden können vorübergehend oder lang anhaltend sein und sogar zum Tod führen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:**

- Ihr Blutzuckerspiegel so stark gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren haben
- Ihnen Glucagon verabreicht wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Möglicherweise müssen die Dosierung Ihrer Insulininjektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden.

**Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)**

Dies kann auftreten, wenn Sie:

- Alkohol trinken
- eine Infektion oder Fieber haben
- nicht genug Insulin gespritzt haben
- mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als sonst
- dauerhaft weniger Insulin anwenden, als Sie benötigen
- die Anwendung Ihres Insulins vergessen oder die Insulinbehandlung beenden, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen eines zu hohen Blutzuckers setzen in der Regel allmählich ein:

- Durstgefühl
- Gerötete oder trockene Haut
- Appetitlosigkeit
- Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- Häufigeres Wasserlassen
- Mundtrockenheit oder süßlich (nach Aceton) riechender Atem
- Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen).

Diese Symptome können Anzeichen für einen sehr ernsten Zustand sein, der als Ketoazidose bezeichnet wird. Bei der Ketoazidose handelt es sich um eine Übersäuerung des Bluts, da der Körper Fett anstelle von Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma und schließlich zum Tod führen.

**Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt:**

- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin oder Ihr Blut auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

## Bedienungsanleitung

Bevor Sie die Nadel und den Awiqli Pen erstmals verwenden, **lesen Sie diese Anleitungen immer sorgfältig** durch und besprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal die korrekte Injektion von Awiqli.

Der Awiqli Pen ist ein Einweg-Fertigpen, der 700 Einheiten/ml Insulin icodec enthält. Sie können sich mit einer einzigen einmal wöchentlich verabreichten Injektion 10 bis 700 Einheiten verabreichen.

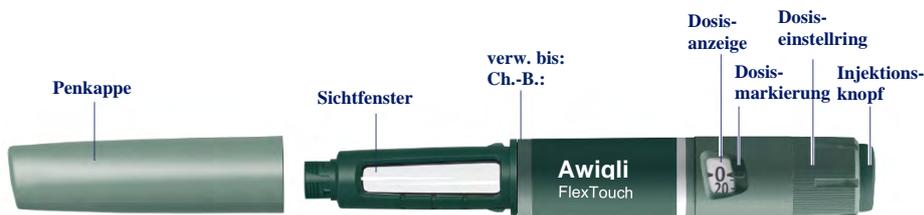
**Beginnen Sie immer damit, das Etikett auf Ihrem Pen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass er Awiqli 700 Einheiten/ml enthält.**

Ihr Pen ist zur Verwendung mit NovoFine Plus, NovoFine oder NovoTwist Einwegnadeln einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

## Einmal wöchentliche Injektion

### Awiqli Pen

**Bitte beachten Sie:** Ihr Pen kann in der Größe von dem in der Abbildung dargestellten Pen abweichen. Diese Anleitungen gelten für alle Awiqli Pens.



### Ihre Nadeln

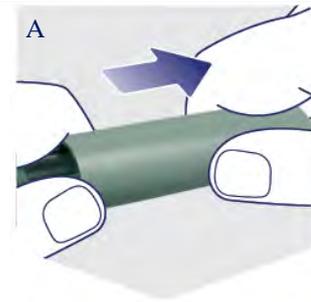
Verwenden Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel. Kontrollieren Sie den Durchfluss wie unter „Schritt 2“ beschrieben und verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel. Entfernen Sie die Nadel nach jedem Gebrauch.

### NovoFine Plus Nadel (Beispiel)

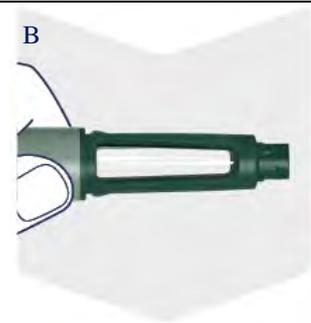


### Schritt 1 Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Konzentration auf dem Etikett Ihres Pens**, um sicherzustellen, dass er Insulin icodec 700 Einheiten/ml enthält.
- Ziehen Sie die Penkappe ab. Siehe Abbildung A.



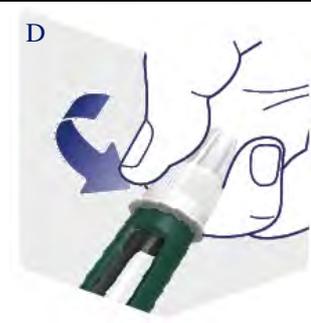
- **Überprüfen Sie stets, dass das Insulin in Ihrem Pen klar und farblos aussieht.**
- Schauen Sie durch das Sichtfenster. Verwenden Sie den Pen nicht, wenn das Insulin trüb aussieht oder Partikel enthält. Siehe Abbildung B.



- **Verwenden Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel.**
- Überprüfen Sie, ob die Papierlasche oder die äußere Nadelkappe beschädigt ist. Beschädigungen können die Sterilität beeinträchtigen. Entsorgen Sie die Nadel und verwenden Sie eine neue.
- Nehmen Sie eine neue Nadel und ziehen Sie die Papierlasche ab.
- **Setzen Sie erst dann eine neue Nadel auf Ihren Pen auf, wenn Sie für eine neue Injektion bereit sind.** Siehe Abbildung C.



- **Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.** Siehe Abbildung D.
- **Die Nadel ist durch zwei Kappen abgedeckt. Sie müssen beide Kappen abnehmen.** Wenn Sie vergessen, beide Kappen abzunehmen, injizieren Sie kein Awiqli.



- Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und bewahren Sie sie für später auf. Sie benötigen sie nach der Injektion, um die Nadel sicher vom Pen zu entfernen. Siehe Abbildung E.
- **Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie sie.** Siehe Abbildung F.
- An der Nadelspitze kann ein Tropfen Awiqli erscheinen. Dies ist normal, Sie müssen aber dennoch vor jeder Injektion den Awiqli Durchfluss kontrollieren. Siehe „**Schritt 2**“.
- **Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.**



### **Schritt 2 Überprüfen Sie vor jeder Injektion den Durchfluss**

- **Kontrollieren Sie stets vor jeder Injektion den Durchfluss.** Damit gewährleisten Sie, dass Sie die volle Awiqli Dosis injizieren.
- Drehen Sie den Dosiseinstellring im Uhrzeigersinn, bis Sie die erste Markierung (10 Einheiten) auf der Dosisanzeige sehen. Siehe Abbildung G.
- Vergewissern Sie sich, dass die Markierung auf Höhe der Dosismarkierung erscheint. Siehe Abbildung H.



- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben gerichtet.
- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige auf **-0-** zurückgeht.** Die Ziffer **-0-** muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
- An der Nadelspitze sollte ein Tropfen Awiqli erscheinen. Dieser Tropfen zeigt an, dass Ihr Pen einsatzbereit ist. Siehe Abbildung I.
- **Wenn kein Tropfen erscheint, überprüfen Sie den Durchfluss erneut.** Dies sollte insgesamt nur sechsmal erfolgen.
- **Wenn immer noch kein Tropfen erscheint,** könnte die Nadel verstopft sein. Wechseln Sie die Nadel wie in „**Schritt 5**“ und „**Schritt 1**“ beschrieben.
- Kontrollieren Sie anschließend den Durchfluss erneut.
- **Verwenden Sie den Pen nicht,** wenn nach wie vor kein Tropfen Awiqli erscheint.



### Schritt 3 Stellen Sie Ihre Dosis ein

- Überprüfen Sie, ob die Dosismarkierung auf **-0-** eingestellt ist. Siehe Abbildung J.
- Drehen Sie den Dosiseinstellring, um die Anzahl der zu injizierenden Einheiten auszuwählen, so wie das medizinische Fachpersonal oder Ihr Arzt es Ihnen gezeigt hat. Die Dosisanzeige zeigt die eingestellte Dosis in Einheiten an.
- **Stellen Sie sicher, dass Sie die benötigte Dosis auswählen.**



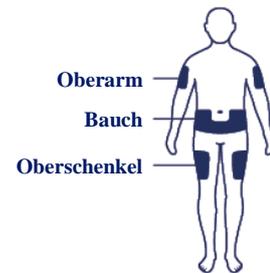
- Die in der Dosisanzeige angezeigten Einheiten ermöglichen Ihnen die Einstellung Ihrer Dosis. Die Dosis kann um jeweils **10 Einheiten** erhöht werden.
- Sie hören jedes Mal, wenn Sie den Dosiseinstellring drehen, ein Klicken. Stellen Sie die Dosis nicht ein, indem Sie zählen, wie oft es klickt.
- Wenn Sie eine falsche Dosis eingestellt haben, können Sie sie durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.

- Wenn Ihre Dosis auf Höhe der Dosismarkierung erscheint, haben Sie Ihre Dosis ausgewählt. **Stellen Sie sicher, dass Sie die benötigte Dosis auswählen.**
- Die Bilder zeigen verschiedene Beispiele, wie Sie Ihre Dosis richtig einstellen. Siehe Abbildung K.
- Wenn die Dosisanzeige stoppt, bevor die verschriebene Dosis erreicht ist, lesen Sie den Abschnitt „**Haben Sie genug Awiqli?**“ weiter unter in dieser Bedienungsanleitung.



#### Wählen Sie Ihre Injektionsstelle

- Wählen Sie zwischen Bauch (halten Sie einen Abstand von 5 cm zum Bauchnabel), Oberschenkel oder Oberarm.
- Sie können die Injektion jede Woche in die gleiche Körperregion verabreichen, aber achten Sie darauf, dass es nicht die gleiche Stelle ist wie beim letzten Mal.



#### Schritt 4 Injizieren Sie Ihre Dosis

- Führen Sie die Nadel über die gesamte Länge in die Haut ein. Siehe Abbildung L.
- Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können. **Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit den Fingern und berühren Sie sie nicht.** Dies könnte die Injektion stoppen.



- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige **0** anzeigt.**
- **Drücken Sie, während sich die Nadel in Ihrer Haut befindet, weiter auf den Injektionsknopf und zählen Sie langsam bis 6.** Die Ziffer **0** muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen. Siehe Abbildung M. Sie hören oder fühlen möglicherweise ein Klicken, wenn die Dosisanzeige wieder auf **0** zurückgeht.



- Ziehen Sie die Nadel aus Ihrer Haut und lassen Sie den Injektionsknopf los. Siehe Abbildung N.
- Wenn die Nadel früher herausgezogen wird, kann Awiqli aus der Nadelspitze austreten und es wird nicht die volle Dosis injiziert.
- Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht auf die Stelle, um die Blutung zu stoppen.
- Eventuell ist nach der Injektion ein Tropfen Awiqli an der Nadelspitze zu sehen. Das ist normal und hat keine Auswirkungen auf Ihre Dosis.



### Schritt 5 Nach Ihrer Injektion

- Führen Sie die Nadelspitze auf einer flachen Unterlage vorsichtig in die äußere Nadelkappe ein, ohne die Nadel oder die äußere Nadelkappe zu berühren. Siehe Abbildung O.
- Sobald die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.



- Schrauben Sie die Nadel ab und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß, wie Sie Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal angewiesen hat bzw. wie es von den nationalen Behörde vorgeschrieben ist. Siehe Abbildung P.
- Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen. Sie könnten sich mit der Nadel stechen.
- **Entfernen und entsorgen Sie die Nadel immer unmittelbar nach jeder Injektion**, um Verunreinigungen, Infektionen, verstopfte Nadeln und eine ungenaue Dosierung zu vermeiden.
- Bewahren Sie Ihren Pen niemals mit aufgeschraubter Nadel auf.



- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch wieder auf den Pen, um Awiqli vor Licht zu schützen. Siehe Abbildung Q.
- Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn ohne Nadel, wie Sie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen wurden bzw. wie es die lokale Behörde vorschreibt.
- Die Packungsbeilage und der leere Karton können im Haushaltsabfall entsorgt werden.



### Haben Sie genug Awiqli?

- Wenn die Dosisanzeige stoppt, bevor Ihre Dosis erreicht ist, enthält Ihr Pen nicht mehr genug Awiqli für eine vollständige Dosis. Die in der Dosisanzeige erscheinende Zahl ist die Anzahl der noch in Ihrem Pen enthaltenen Einheiten.
- **Wenn Sie mehr Awiqli benötigen, als in Ihrem Pen noch enthalten ist**, können Sie die Dosis auf zwei Pens aufteilen. Vergewissern Sie sich bei der Aufteilung der Dosis, dass Sie die Teildosen richtig berechnet haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, entsorgen Sie den gebrauchten Pen und injizieren Sie die volle Dosis mit einem neuen Pen.
- **Wenn Sie die Dosis falsch aufteilen, injizieren Sie zu wenig oder zu viel Awiqli, was einen zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerspiegel zur Folge haben kann.**



### Wichtige Informationen

- **Die Nadeln sind nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Verwenden Sie Ihre Nadeln niemals ein zweites Mal.** Dies senkt das Risiko für Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Insulin, verstopfte Nadeln und eine ungenaue Dosierung.
- **Behandeln Sie Ihren Pen mit Vorsicht.** Grobe Behandlung oder Fehlgebrauch kann eine ungenaue Dosierung zur Folge haben, was unter Umständen einen zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerspiegel zur Folge haben kann.
- **Betreuungspersonen müssen sehr vorsichtig im Umgang mit den Nadeln sein**, um Verletzungen durch versehentliche Nadelstiche und Infektionen zu vermeiden.
- **Verwenden Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe, wenn Sie sehbehindert sind und diese Anleitungen nicht befolgen können.** Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen, die bezüglich der Anwendung des Awiqli Pens geschult ist, helfen.
- **Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln stets unzugänglich für Dritte, insbesondere Kinder, auf.**
- **Injizieren Sie Awiqli einmal wöchentlich.**
- **Wenden Sie Awiqli wie verordnet an. Wenn Sie Awiqli nicht wie verordnet anwenden, kann dies einen zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerspiegel zur Folge haben.**
- **Wenn Sie mehr als ein Arzneimittel zur Injektion anwenden, ist es sehr wichtig**, dass Sie vor der Anwendung **den Namen und die Konzentration auf dem Etikett** Ihres Pens überprüfen.
- **Teilen Sie Ihren Pen oder Ihre Nadeln niemals** mit anderen Menschen.

### Die Pflege Ihres Pens

- Frieren Sie Awiqli nicht ein. Einmal eingefrorenes Awiqli darf nicht angewendet werden. Entsorgen Sie den Pen.
- Lassen Sie den Pen nicht fallen und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen.
- Setzen Sie Awiqli keinem direkten Sonnenlicht aus.
- Halten Sie Awiqli von Hitze, Mikrowellen und Licht fern.
- Versuchen Sie nicht, Ihren Pen zu reparieren oder auseinanderzunehmen.
- Bringen Sie den Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.
- Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden. Sie können ihn mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch reinigen.
- Lesen Sie die Aufbewahrungsbedingungen für Ihren Pen auf der Rückseite dieser Packungsbeilage.