▼ 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.

Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec).
Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung.
* Gentechnisch hergestellt in Saccharomyces cerevisiae durch rekombinante DNS-Technologie.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung. (FlexTouch).
Klare, farblose, neutrale Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tresiba ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.
Die Wirkstärke von Insulinanaloga einschließlich Insulin degludec wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 Internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin, 1 Einheit Insulin glargin oder 1 Einheit Insulin detemir.
Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).
Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.
Tresiba muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglucose zu optimieren.
Wie bei allen Insulinarzneimitteln kann eine Anpassung der Dosis bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Tresiba 100 Einheiten/ml und Tresiba 200 Einheiten/ml

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

- Bei Tresiba 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1 – 80 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.
- Bei Tresiba 200 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 2 – 160 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 2 Einheiten. Die Dosis wird mit der Hälfte des Volumens von Basalinsulinarzneimitteln mit 100 Einheiten/ml erreicht.

Die Dosisanzeige zeigt unabhängig von der Stärke stets die Anzahl der Einheiten, daher darf bei der Umstellung eines Patienten auf eine neue Stärke keine Dosisumrechnung vorgenommen werden.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.
Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren.

Anfangsphase

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

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

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

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

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

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

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basal-, Basal-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin be-

handelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Für die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, die von zweimal täglichem Basalinsulin wechseln oder zum Zeitpunkt der Umstellung einen HbA_{1c} <8,0% haben, muss die Tresiba Dosis individuell angepasst werden. Eine Verringerung der Dosis muss in Betracht gezogen werden, und die Dosis muss anschließend basierend auf der Reaktion des Blutzuckerspiegels individuell angepasst werden.

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

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

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

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥65 Jahre alt)

Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Tresiba kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn von Basalinsulin zu Tresiba umgestellt wird, muss eine Dosisreduktion des Basal- und Bolusinsulins auf individueller Basis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Tresiba ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt.

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

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

Tresiba darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Tresiba wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereichs stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren.

Tresiba wird in einem Fertigpen (FlexTouch) geliefert, der für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist. Der Fertigpen mit 100 Einheiten/ml gibt 1 – 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie

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

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

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

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

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

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

Hyperglykämie

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

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin be-

nötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.
Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

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

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

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

Augenerkrankungen

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

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden unterschiedlichen Stärken von Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.
Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Insulin-Antikörper

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.
Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.
Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.
Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.
Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.
Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Immunsystems	Selten - Überempfindlichkeit, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig - Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich - Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig - Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich - Peripheres Ödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

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

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

Hypoglykämie

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

Lipodystrophie

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Kinder und Jugendliche

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

Andere spezielle Populationen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in

Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend.
ATC-Code: A10AE06.

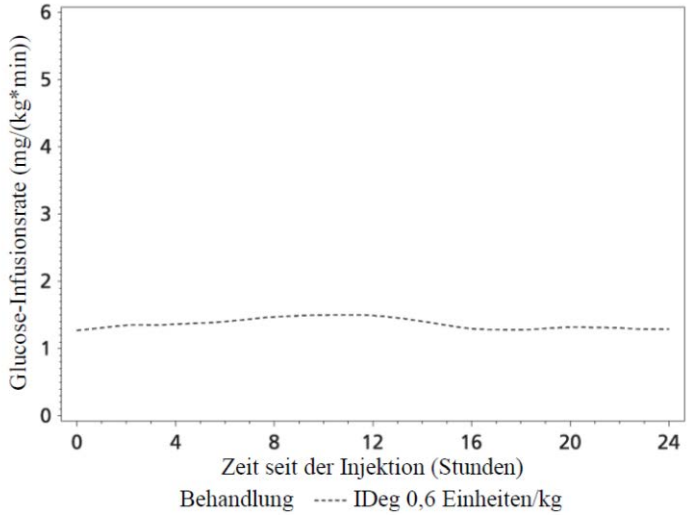
Wirkmechanismus

Insulin degludec bindet spezifisch an den humanen Insulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.
Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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



Die Wirkdauer von Tresiba liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.
Der Steady State wird nach 2 – 3 Tagen der Anwendung erreicht.
Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin degludec im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die Blutzucker senkende Wirkung innerhalb von 0 – 24 Stunden ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$) und 2-24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2\text{-}24\ Std.,\ SS}$) im Vergleich zu Insulin glargin¸ siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Intra-individuelle Variabilität (von Tag zu Tag) der Blutzucker senkenden Wirkung von Tresiba und Insulin glargin im Steady State bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	Insulin degludec (N26) (VK%)	***Insulin glargin (N27) (VK%)***
Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung während eines Dosisintervalls ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$)	20	82

Intra-individuelle Variabilität bei der Blutzucker senkenden Wirkung von 2 bis 24 Stunden ($AUC_{GIR\ 2–24\ Std.,\ SS}$)	22	92

VK: Intra-individueller Variationskoeffizient in %
SS: Steady State
$AUC_{GIR,\ 2–24\ Std.}$: metabolische Wirkung in den letzten 22 Stunden des Dosisintervalls (d. h. nicht von intravenöser Insulingabe während der Run-in-Phase der Clamp-Studie beeinflusst).
Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung von Tresiba steigt bei höheren Dosen linear an.
Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Arzneimittel vergleichbar.
Bei der Pharmakodynamik von Tresiba besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 11 multinationale klinische Studien mit einer Dauer von 26 oder 52 Wochen als parallel randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete Treat-to-Target-Studien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 4.275 Patienten (1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) mit Tresiba behandelt.
Die Wirkung von Tresiba wurde getestet bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Tabelle 3), bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 4) und früheren Insulinanwendern (Intensivierung der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, Tabelle 5) mit festem und auch mit flexiblem Injektionszeitpunkt (Tabelle 6), und die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA1c vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin) bestätigt. Während Tresiba bezüglich der Verbesserungen des HbA_{1c} gegenüber anderen Insulinarzneimitteln nicht unterlegen war, war Tresiba Sitagliptin bei der Senkung des HbA1c statistisch signifikant überlegen (Tabelle 5).
In einer prospektiv geplanten Metaanalyse über sieben konfirmatorische Treat-to-Target-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2, siehe Tabelle 2) und nächtlicher bestätigter hypoglykämischer Episoden überlegen. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Tresiba mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucose-Wert erreicht als bei Insulin glargin.

Tabelle 2 Hypoglykämien, Ergebnisse der Metaanalyse

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

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

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

Tabelle 3 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	52-wöchige Behandlung			***26-wöchige Behandlung***
	Tresiba[1]	***Insulin glargin[1]***	***Tresiba[1]***	***Insulin detemir[1]***
N	***472***	***157***	***302***	***153***
HbA_{1c} (%)				
Studienende	7,3	7,3	7,3	7,3
Änderung im Mittel	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Unterschied: -0,01 [-0,14; 0,11]			Unterschied: -0,09 [-0,23; 0,05]
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende	7,8	8,3	7,3	8,9
Änderung im Mittel	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Unterschied: -0,33 [-1,03; 0,36]			Unterschied: -1,66 [-2,37; -0,95]

Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr Expositionszeit)				
Schwer	0,21	0,16	0,31	0,39
Bestätigt[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Verhältnis: 1,07 [0,89; 1,28]			Verhältnis: 0,98 [0,80; 1,20]
Nächtlich bestätigt [2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Verhältnis: 0,75 [0,59; 0,96]			Verhältnis: 0,66 [0,49; 0,88]

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

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

Tabelle 4 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Ersttherapie mit Insulin)

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

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

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

Tabelle 5 Ergebnisse aus klinischen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: links: frühere Basalinsulin-Anwender, rechts: Insulin-naiv

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

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

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

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

Tabelle 6 Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung von Tresiba mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

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

1 Einmal tägliche Gabe (mit Hauptmahlzeit am Abend) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.

2 Flexible einmal tägliche Gabe (Intervallzeiten von etwa 8 bis 40 Stunden zwischen den Gaben) + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.

3 Einmal tägliche Gabe + ein oder zwei der folgenden oralen Antidiabetika: SH (Sulfonylharnstoff), Metformin oder DPP-4-Inhibitor.

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

5 Der Unterschied bezieht sich auf Tresiba Flex – Tresiba

6 Das Verhältnis bezieht sich auf Tresiba Flex/Tresiba

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tresiba wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 in einer 1:1 randomisierten, kontrollierten klinischen Studie über einen Zeitraum von 26 Wochen (n=350) untersucht, gefolgt von einer 26-wöchigen Verlängerungsphase (n=280).

Patienten im Tresiba-Studienarm waren 43 Kinder im Alter von 1–5 Jahren, 70 Kinder im Alter von 6–11 Jahren und 61 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren. Die einmal tägliche Gabe von Tresiba zeigte eine ähnliche Senkung des HbA_{1c}-Werts zum Zeitpunkt Woche 52 und eine stärkere Senkung des Nüchternplasmaglucose-Werts (bezogen auf den Ausgangswert) gegenüber dem Vergleichspräparat Insulin detemir, das ein- oder zweimal täglich gegeben wurde. Im Vergleich zu Insulin detemir wurde dies mit einer 30% niedrigeren Tagesdosis an Tresiba erreicht. Die Rate (Ereignisse pro Patientenjahr der Exposition) schwerer Hypoglykämien (ISPAD [Internationale Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie]-Definition: 0,51 gegenüber 0,33), bestätigter Hypoglykämien (57,71 gegenüber 54,05) und nächtlicher bestätigter Hypoglykä-

mien (6,03 gegenüber 7,60) waren bei Tresiba und Insulin detemir vergleichbar. In beiden Behandlungsgruppen wiesen Kinder im Alter von 6–11 Jahren eine zahlenmäßig höhere Rate bestätigter Hypoglykämien als in den anderen Altersgruppen auf. Eine zahlenmäßig höhere Rate schwerer Hypoglykämien wurde bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren im Tresiba-Studienarm beobachtet. Die Rate hyperglykämischer Episoden mit Ketose war für Tresiba signifikant niedriger im Vergleich zu Insulin detemir; 0,68 bzw. 1,09. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Standardsicherheitsparameter wurden für Tresiba keine Sicherheitsbedenken identifiziert. Die Entwicklung von Antikörpern war gering und hatte keine klinische Auswirkung. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für jugendliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden aus Daten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 extrapoliert. Die Ergebnisse unterstützen die Anwendung von Tresiba bei jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität

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

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Patienten, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

Tresiba darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinem anderen Mittel gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
Nach dem ersten Öffnen darf das Arzneimittel maximal 8 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2°C - 8°C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz:
Nicht über 30°C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2°C - 8°C). Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/ Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.
Packungsgrößen von 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) (ohne Nadeln) Fertigpens.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen (FlexTouch) ist für die Verwendung mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.
Er gibt 1 – 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.
Der Fertigpen (FlexTouch) darf nur von einer Person verwendet werden. Der Fertigpen darf nicht wieder aufgefüllt werden.
Tresiba darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.
Einmal gefrorenes Tresiba darf nicht mehr verwendet werden.
Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.
Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Eine genaue Bedienungsanleitung finden Sie in der Packungsbeilage.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/12/807/001-005

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Jänner 2013

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.