

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung  
Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 10 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Lixisenatid (50  $\mu\text{g}$  pro ml).

### Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 20 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Lixisenatid (100  $\mu\text{g}$  pro ml).

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 540 Mikrogramm Metacresol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).  
Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Anfangsdosis: Die Behandlung wird mit einer Dosis von 10  $\mu\text{g}$  Lixisenatid einmal täglich über 14 Tage begonnen.

Erhaltungsdosis: Die Erhaltungsdosis ab dem 15. Tag beträgt 20  $\mu\text{g}$  Lixisenatid einmal täglich.

Für die Anfangsdosis steht Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung zur Verfügung.

Für die Erhaltungsdosis steht Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung zur Verfügung.

Wenn Lyxumia zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin angewendet wird, kann die aktuelle Metformin-Dosis unverändert beibehalten werden.

Wenn Lyxumia zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin angewendet wird, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden, um das Hypoglykämierisiko zu senken. Lyxumia darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Lyxumia erfordert keine spezielle Kontrolle des Blutzuckers. Allerdings kann im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin eine Blutzuckerkontrolle bzw. Blutzuckerselbstkontrolle notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance: unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor, daher wird die Anwendung von Lixisenatid bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lixisenatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Lyxumia wird subkutan in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm injiziert. Lyxumia darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Injektion wird einmal täglich in der Stunde vor einer Mahlzeit gegeben. Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit sollte die Lyxumia-Injektion vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit erfolgen. Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte sie in der Stunde vor der nächsten Mahlzeit injiziert werden.

### **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**

Lixisenatid sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden, da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Lixisenatid darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

#### Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 = Glucagon-ähnliches Peptid-1) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Unter Lixisenatid wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht nachgewiesen. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende starke Bauchschmerzen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Lixisenatid abzusetzen. Falls sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, darf Lixisenatid nicht mehr angewendet werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Schwere Magen-Darm-Erkrankungen

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergehen. Bei Patienten mit schweren Magen-Darm-Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, wurde Lixisenatid nicht untersucht, daher wird die Anwendung von Lixisenatid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz gibt es keine therapeutischen Erfahrungen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Hypoglykämie

Patienten, die Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Um das Hypoglykämierisiko zu senken, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Lixisenatid darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.

### Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Die Verzögerung der Magenentleerung unter Lixisenatid kann die Resorptionsrate oral verabreichter Arzneimittel senken. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption oder eine sorgfältige klinische Überwachung erfordern oder eine enge therapeutische Breite haben, sollte Lixisenatid mit Vorsicht angewendet werden. Genaue Empfehlungen zur Einnahme solcher Arzneimittel sind in Abschnitt 4.5 aufgeführt.

### Nicht untersuchte Patientenpopulationen

Lixisenatid wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) untersucht.

### Dehydrierung

Patienten, die mit Lixisenatid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen einen Flüssigkeitsverlust treffen.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen auslösen kann.

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**

Lixisenatid ist ein Peptid und wird nicht durch Cytochrom P450 verstoffwechselt. In *In-vitro*-Studien hat Lixisenatid die Aktivität der getesteten Cytochrom-P450-Isoenzyme und humanen Transportproteine nicht beeinflusst.

Die durch Lixisenatid verzögerte Magenentleerung kann die Resorptionsrate oral angewandeter Arzneimittel senken. Patienten, die Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite oder der Erfordernis einer sorgfältigen klinischen Überwachung erhalten, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Lixisenatid engmaschig überwacht werden. Diese Arzneimittel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lixisenatid nach einem festen Schema eingenommen werden. Werden diese Arzneimittel zum Essen eingenommen, sollten die Patienten angewiesen werden, diese möglichst zu einer Mahlzeit einzunehmen, bei der kein Lixisenatid verabreicht wird.

Bei oralen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit in besonderem Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, wie z. B. Antibiotika, sind die Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die leicht im Magen abgebaut werden können, sollten 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion angewendet werden.

### Paracetamol

Paracetamol wurde als Modellarzneimittel verwendet, um die Wirkung von Lixisenatid auf die Magenentleerung zu messen. Nach Einnahme einer Einzeldosis Paracetamol 1.000 mg waren AUC und Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Paracetamol unverändert, unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme (vor oder nach der Lixisenatid-Injektion). Bei Einnahme 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Gabe von 10 µg Lixisenatid verringerte sich die  $C_{max}$  von Paracetamol um 29 % bzw. 31 % und die mittlere  $t_{max}$  war um 2,0 bzw. 1,75 Stunden verzögert. Unter der Erhaltungsdosis von 20 µg werden eine weitere Verzögerung der  $t_{max}$  sowie eine reduzierte  $C_{max}$  von Paracetamol erwartet.

Wurde Paracetamol 1 Stunde vor Lixisenatid verabreicht, waren keine Auswirkungen auf  $C_{max}$  und  $t_{max}$  von Paracetamol zu beobachten.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich. Allerdings sollte die bei Einnahme von Paracetamol 1 bis 4 Stunden nach Gabe von Lixisenatid beobachtete verzögerte  $t_{max}$  berücksichtigt werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt für die Wirksamkeit von Paracetamol erforderlich ist.

### Orale Kontrazeptiva

Nach Einnahme einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg) 1 Stunde vor bzw. 11 Stunden nach Applikation von 10 µg Lixisenatid waren  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  und  $t_{max}$  von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert. Bei Einnahme des oralen Kontrazeptivums 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Lixisenatid waren AUC und  $t_{1/2}$  von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert, während sich die  $C_{max}$  von Ethinylestradiol um 52 % bzw. 39 % und die  $C_{max}$  von Levonorgestrel um 46 % bzw. 20 % verringerten und die mittlere  $t_{max}$  um 1 bis 3 Stunden verzögert wurde.

Die Verringerung der  $C_{max}$  ist nur von begrenzter klinischer Relevanz und eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva nicht erforderlich.

### Atorvastatin

Bei gleichzeitiger morgendlicher Gabe von Lixisenatid 20 µg und Atorvastatin 40 mg über 6 Tage wurde die Atorvastatin-Exposition nicht beeinflusst, während sich die  $C_{max}$  um 31 % verringerte und die  $t_{max}$  sich um 3,25 Stunden verzögerte.

Eine solche Verzögerung der  $t_{max}$  war nicht zu beobachten, wenn Atorvastatin abends und Lixisenatid morgens angewendet wurde, jedoch waren AUC und  $C_{max}$  von Atorvastatin um 27 % bzw. 66 % erhöht.

Diese Veränderungen sind nicht klinisch relevant, daher ist keine Dosisanpassung von Atorvastatin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

### Warfarin und andere Kumarinderivate

Die gleichzeitige Einnahme von Warfarin 25 mg zeigte bei wiederholter Applikation von Lixisenatid 20 µg keine Auswirkungen auf AUC oder INR (*international normalised ratio*), während sich die  $C_{max}$  um 19 % verringerte und sich die  $t_{max}$  um 7 Stunden verzögerte.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist keine Dosisanpassung von Warfarin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich. Allerdings empfiehlt sich bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Kumarinderivaten behandelt werden, zu Beginn oder bei Beenden der Behandlung mit Lixisenatid den INR-Wert engmaschig zu überwachen.

### Digoxin

Nach gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Digoxin 0,25 mg war die AUC von Digoxin im Steady State nicht beeinflusst. Die  $t_{max}$  von Digoxin verzögerte sich um 1,5 Stunden und die  $C_{max}$  verringerte sich um 26 %.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

### Ramipril

Bei gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Ramipril 5 mg über 6 Tage nahm die AUC von Ramipril um 21 % zu, während sich die  $C_{max}$  um 63 % verringerte. AUC und  $C_{max}$  des aktiven Metaboliten (Ramiprilat) wurden nicht beeinflusst. Die  $t_{max}$  von Ramipril und Ramiprilat war um ca. 2,5 Stunden verzögert.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Ramipril bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

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

### Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Lyxumia bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Lyxumia bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lyxumia darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Stattdessen ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Lyxumia abgebrochen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lyxumia in die Muttermilch übergeht. Lyxumia darf nicht in der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

Lixisenatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin angewendet wird, müssen die Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung einer Hypoglykämie während der Teilnahme am Straßenverkehr und während des Bedienens von Maschinen zu treffen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 2.600 Patienten haben entweder Lyxumia alleine oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin bzw. mit oder ohne Sulfonylharnstoff) im Rahmen von acht großen placebo- oder wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien erhalten.

Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Reaktionen waren überwiegend leicht und traten vorübergehend auf. Außerdem traten Hypoglykämien (bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder einem Basalinsulin) und Kopfschmerzen auf.

Allergische Reaktionen wurden von 0,4 % der Patienten in der Lyxumia-Gruppe berichtet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in placebo- und wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien über den gesamten Behandlungszeitraum berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. In der Tabelle sind Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von > 5 % aufgeführt, sofern die Häufigkeit bei den mit Lyxumia behandelten Patienten höher war als bei den mit Vergleichspräparaten behandelten Patienten. Die Tabelle enthält auch Nebenwirkungen, die in der Lyxumia-Gruppe mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  und mindestens doppelt so häufig wie in allen Vergleichsgruppen auftraten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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:  $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in placebo- und wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien über den gesamten Behandlungszeitraum berichtet wurden (d. h. auch außerhalb des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums von Studien, deren Gesamtbehandlungsdauer  $\geq 76$  Wochen betrug).

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Grippe Infektion der oberen Atemwege Zystitis Virusinfektion		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Anaphylaktische Reaktion	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykämie (bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder einem Basalinsulin)	Hypoglykämie (bei Kombination mit Metformin alleine)		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Somnolenz		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit Erbrechen Durchfall	Dyspepsie		Verzögerte Magenentleerung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Cholelithiasis Cholezystitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Urtikaria	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Rückenschmerzen		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Pruritus an der Injektionsstelle		

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Hypoglykämie*

Bei Patienten, die mit Lyxumia in Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,7 % der Lixisenatid-Gruppe und bei 1,6 % der Placebo-Gruppe eine symptomatische Hypoglykämie auf. Bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit Metformin alleine traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 7,0 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 4,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf.

Bei Patienten, die Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin erhielten, traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 22,0 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und bei 18,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (3,6 % absolute Differenz). Bei Gabe von Lyxumia in Kombinationen mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 42,1 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und bei 38,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (3,2 % absolute Differenz).

Bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff alleine traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 22,7 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe versus 15,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (7,5 % absolute Differenz). Wurde Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und einem Basalinsulin angewendet, traten bei 47,2 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe versus 21,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (25,6 % absolute Differenz).

Insgesamt traten schwere symptomatische Hypoglykämien über den gesamten Behandlungszeitraum der placebokontrollierten Phase-III-Studien gelegentlich auf (0,4 % bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 0,2 % bei Patienten in der Placebo-Gruppe).

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums. Die Inzidenz von Übelkeit war in der Lixisenatid-Gruppe (26,1 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (6,2 %) höher und die Inzidenz von Erbrechen war in der Lixisenatid-Gruppe (10,5 %) höher als in der Placebo-Gruppe (1,8 %). Diese Nebenwirkungen traten in den ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und waren überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer. Im Laufe der folgenden Wochen klangen diese Nebenwirkungen allmählich ab.

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums von 3,9 % der Patienten in der Lyxumia-Gruppe und 1,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Mehrzahl der Reaktionen war von leichter Ausprägung und führte in der Regel nicht zum Abbruch der Behandlung.

#### *Immunogenität*

Aufgrund der potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten nach einer Behandlung mit Lyxumia Anti-Lixisenatid-Antikörper entwickeln. In placebokontrollierten Studien hatten am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums 69,8 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen positiven Antikörperstatus. Am Ende des 76-wöchigen Gesamtbehandlungszeitraums war der Anteil der antikörperpositiven Patienten vergleichbar. Bei 32,2 % der antikörperpositiven Patienten lag die Antikörperkonzentration am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Am Ende des 76-wöchigen Gesamtbehandlungszeitraums lag die Antikörperkonzentration bei 44,7 % der Patienten oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Nach Ende der Behandlung wurden einige antikörperpositive Patienten in Hinblick auf den Antikörperstatus weiterhin beobachtet. Der prozentuale Anteil sank innerhalb von 3 Monaten auf etwa 90 %, nach 6 Monaten oder darüber hinaus auf 30 %. Die Änderung des HbA<sub>1c</sub> gegenüber dem Ausgangswert war vergleichbar, unabhängig vom Antikörperstatus (positiv oder negativ). 79,3 % der mit Lixisenatid behandelten Patienten, bei denen der HbA<sub>1c</sub> bestimmt wurde, hatten entweder einen negativen Antikörperstatus oder eine Antikörperkonzentration unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Für die übrigen 20,7 % der Patienten wurden die Antikörperkonzentrationen quantifiziert. In der Untergruppe der Patienten mit den höchsten Antikörperkonzentrationen (5,2 %) lag die durchschnittliche Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in Woche 24 und Woche 76 im klinisch relevanten Bereich. Die Wirkung auf die Stoffwechsellage war jedoch unterschiedlich und 1,9 % zeigten keine Senkung des HbA<sub>1c</sub>. Der Antikörperstatus (positiv oder negativ) ist kein prädiktiver Parameter für die HbA<sub>1c</sub>-Senkung eines einzelnen Patienten.

Der Antikörperstatus hatte keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil, mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (4,7 % bei antikörperpositiven Patienten im Vergleich zu 2,5 % bei antikörpernegativen Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum). Die Mehrzahl dieser Reaktionen an der Injektionsstelle war, unabhängig vom Antikörperstatus, gering ausgeprägt.

Es traten keine Kreuzreaktivitäten mit nativem Glucagon bzw. endogenem GLP-1 auf.

### *Allergische Reaktionen*

Im 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraum wurden allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Lixisenatid assoziiert waren (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem und Urtikaria), bei 0,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, während bei weniger als 0,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe möglicherweise assoziierte allergische Reaktionen auftraten. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei 0,2 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, während in der Placebo-Gruppe keine anaphylaktischen Reaktionen auftraten. Die meisten berichteten allergischen Reaktionen hatten einen leichten Schweregrad.

Während der klinischen Studien mit Lixisenatid wurde ein Fall einer anaphylaktischen Reaktion berichtet.

### *Herzfrequenz*

In einer Studie bei gesunden Probanden wurde nach Verabreichung von Lixisenatid 20 µg ein vorübergehender Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe wurden im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe Herzrhythmusstörungen berichtet, insbesondere Tachykardie (0,8 % versus < 0,1 %) und Palpitationen (1,5 % versus 0,8 %).

### *Studienabbruch*

Die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen betrug im 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraum 7,4 % unter Lyxumia versus 3,2 % in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Lixisenatid-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch führten, waren Übelkeit (3,1 %) und Erbrechen (1,2 %).

### 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**

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen wurde Typ-2-Diabetikern in einer 13-wöchigen Studie bis zu 30 µg Lixisenatid zweimal täglich appliziert. Es wurde eine erhöhte Inzidenz gastrointestinaler Erkrankungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten und die Lixisenatid-Dosis auf die verordnete Dosis zu senken.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1-)Rezeptoragonisten; ATC-Code: A10BJ03.

#### Wirkmechanismus

Lixisenatid ist ein selektiver GLP-1-Rezeptoragonist. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glukoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert.

Die Wirkung von Lixisenatid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von intrazellulärem zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Lixisenatid stimuliert die Insulinsekretion bei hohem Blutzuckerspiegel, jedoch nicht bei Normoglykämie. Auf diese Weise wird das Hypoglykämierisiko begrenzt. Gleichzeitig wird die Sekretion von Glucagon unterdrückt. Im Falle einer Hypoglykämie bleibt der Mechanismus der Gegenregulation, die Glucagonsekretion, erhalten.

Lixisenatid verzögert die Entleerung des Magens, sodass die mit der Nahrung aufgenommene Glukose langsamer in den Blutkreislauf gelangt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei einmal täglicher Anwendung verbessert Lixisenatid durch seine schnell einsetzende und anhaltende Wirkung die glykämische Kontrolle bei Typ-2-Diabetikern, indem sowohl der postprandiale als auch der Nüchternblutzucker gesenkt wird.

Diese Wirkung auf den postprandialen Blutzucker wurde in einer 4-wöchigen Studie versus Liraglutid 1,8 mg einmal täglich in Kombination mit Metformin bestätigt. Die Verringerung der  $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$  des Plasmaglukosespiegels nach einer Testmahlzeit gegenüber dem Ausgangswert betrug  $-12,61\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$  ( $-227,25\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$ ) in der Lixisenatid-Gruppe und  $-4,04\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$  ( $-72,83\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$ ) in der Liraglutid-Gruppe. Dies wurde auch in einer 8-wöchigen Studie versus Liraglutid bei Gabe vor dem Frühstück in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin bestätigt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lyxumia wurde in neun doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht, in die 4.508 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen wurden (2.869 Patienten wurden mit Lixisenatid behandelt, 47,5 % waren Männer und 52,2 % Frauen, 517 waren  $\geq 65$  Jahre alt).

Die Wirksamkeit von Lyxumia wurde außerdem in zwei randomisierten, nicht verblindeten (*open label*), aktiv kontrollierten Studien (versus Exenatid oder versus Insulin glulisin) untersucht sowie in einer mahlzeitenbezogenen Studie (mit insgesamt 1.067 auf Lixisenatid randomisierten Patienten).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lyxumia bei Patienten über 70 Jahre wurde in einer eigens dafür vorgesehenen placebokontrollierten Studie untersucht (176 mit Lixisenatid behandelte Patienten, einschließlich 62 Patienten  $\geq 75$  Jahre).

Weiterhin wurden in eine doppelblinde, placebokontrollierte kardiovaskuläre Endpunktstudie (ELIXA) 6.068 Typ-2-Diabetiker mit vorausgegangenem akuten Koronarsyndrom eingeschlossen (3.034 davon mit Lixisenatid behandelt, einschließlich 198 Patienten  $\geq 75$  Jahre und 655 Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion).

In den abgeschlossenen Phase-III-Studien konnten am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums etwa 90 % der Patienten mit einer Erhaltungsdosis von einmal täglich 20 µg Lyxumia weiterbehandelt werden.

- Glykämische Kontrolle

#### Add-on-Therapie zu oralen Antidiabetika

Lyxumia zeigte in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon oder einer Kombination dieser Wirkstoffe am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des  $HbA_{1c}$ , des Nüchternblutzuckers und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit (Tabelle 2 und 3). Die Senkung des  $HbA_{1c}$ -Wertes war sowohl bei morgendlicher als auch abendlicher Applikation einmal täglich signifikant.

Diese Wirkung auf den  $HbA_{1c}$  hielt in den durchgeführten Langzeitstudien bis zu 76 Wochen an.

Add-on-Therapie zu Metformin alleine

Tabelle 2: Placebokontrollierte Studien in Kombination mit Metformin (24-Wochen-Ergebnisse)

	Metformin als Hintergrundtherapie				
	Lixisenatid 20 µg (N = 160)	Placebo (N = 159)	Lixisenatid 20 µg		Placebo (N = 170)
			Morgens (N= 255)	Abends (N= 255)	
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>					
Ausgangswert	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Veränderung zum Ausgangswert	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>					
Ausgangswert	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Veränderung zum Ausgangswert	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

In einer wirkstoffkontrollierten Studie wurde am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> von Lyxumia einmal täglich (-0,79 %) versus Exenatid zweimal täglich (-0,96 %) bei einem mittleren Unterschied zwischen den Behandlungen von 0,17 % (95 % KI: 0,033; 0,297) nachgewiesen. Mit Lixisenatid (48,5 %) erreichten etwa gleich viele Patienten wie mit Exenatid (49,8 %) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 %.

Die Inzidenz von Übelkeit betrug in der Lixisenatid-Gruppe 24,5 % im Vergleich zu 35,1 % in der Exenatid-Gruppe bei zweimal täglicher Gabe. Die Inzidenz symptomatischer Hypoglykämien betrug während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums unter Lixisenatid 2,5 % im Vergleich zu 7,9 % in der Exenatid-Gruppe.

In einer 24-wöchigen, nicht verblindeten (*open label*) Studie zeigte Lixisenatid bei Gabe vor der Hauptmahlzeit des Tages gegenüber Gabe vor dem Frühstück Nichtunterlegenheit hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Senkung (mittlere Veränderung zum Ausgangswert: -0,65 % versus -0,74 %). Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung war vergleichbar, unabhängig davon, welche Mahlzeit die Hauptmahlzeit war (Frühstück, Mittagessen oder Abendessen). Zum Studienende erreichten 43,6 % (Hauptmahlzeit-Gruppe) und 42,8 % (Frühstücks-Gruppe) der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 %. Übelkeit wurde von 14,7 % und 15,5 % der Patienten berichtet, symptomatische Hypoglykämien von 5,8 % und 2,2 % der Patienten in der Hauptmahlzeit-Gruppe bzw. Frühstücks-Gruppe.

Add-on-Therapie zu Sulfonylharnstoff alleine oder in Kombination mit Metformin

Tabelle 3: Placebokontrollierte Studie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (24-Wochen-Ergebnisse)

	Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie mit oder ohne Metformin	
	Lixisenatid 20 µg (N = 570)	Placebo (N = 286)
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>		
Ausgangswert	8,28	8,22
mittlere Veränderung zum Ausgangswert	-0,85	-0,10
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	36,4	13,5
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert	82,58	84,52
mittlere Veränderung zum Ausgangswert	-1,76	-0,93

Add-on-Therapie zu Pioglitazon alleine oder in Kombination mit Metformin

In einer klinischen Studie bei Patienten, bei denen keine angemessene Blutzuckerkontrolle mit Pioglitazon erreicht wurde, führte die zusätzliche Gabe von Lixisenatid zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums zu einer Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes versus Ausgangswert um 0,90 %, im Vergleich zu einer Senkung um 0,34 % in der Placebo-Gruppe. Am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums erreichten 52,3 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 %, im Vergleich zu 26,4 % in der Placebo-Gruppe. Während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums wurde von 23,5 % in der Lixisenatid-Gruppe Übelkeit berichtet, im Vergleich zu 10,6 % in der Placebo-Gruppe. Symptomatische Hypoglykämien wurden bei 3,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, im Vergleich zu 1,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Add-on-Therapie zu einem Basalinsulin

Lyxumia erreichte in Kombination mit einem Basalinsulin alleine oder in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin oder in Kombination mit einem Basalinsulin und einem Sulfonylharnstoff eine statistisch signifikante Verringerung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4: Placebokontrollierte Studien in Kombination mit einem Basalinsulin (24-Wochen-Ergebnisse)

	Basalinsulin als Hintergrundtherapie alleine oder in Kombination mit Metformin		Basalinsulin als Hintergrundtherapie alleine oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff*	
	Lixisenatid 20 µg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Lixisenatid 20 µg (N = 154)	Placebo (N = 157)
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>				
Ausgangswert	8,39	8,38	8,53	8,53
Veränderung zum Ausgangswert	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Mittlere Behandlungsdauer mit Basalinsulin bei Studienbeginn (Jahre)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Mittlere Veränderung der Basalinsulin-Dosis (E)</b>				
Ausgangswert	53,62	57,65	24,87	24,11
Veränderung zum Ausgangswert	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>				
Ausgangswert	87,39	89,11	65,99	65,60
Veränderung zum Ausgangswert	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\*durchgeführt mit asiatischen Patienten

Bei insulinnaiven Patienten, die mit oralen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert waren, wurde eine klinische Studie durchgeführt. Diese Studie umfasste eine 12-wöchige Run-in-Phase mit Einführung und Titration von Insulin glargin sowie einen 24-wöchigen Behandlungszeitraum, in dem die Patienten entweder Lixisenatid oder Placebo in Kombination mit Insulin glargin und Metformin mit oder ohne Glitazone erhielten. Insulin glargin wurde in diesem Zeitraum kontinuierlich titriert. Während der 12-wöchigen Run-in-Phase führte die zusätzliche Gabe und Titration von Insulin glargin zu einer Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um ca. 1 %. Die zusätzliche Gabe von Lixisenatid führte zu einer signifikant stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um ca. 0,71 % in der Lixisenatid-Gruppe, im Vergleich zu 0,40 % in der Placebo-Gruppe. Am Ende des 24-wöchigen Behandlungszeitraums hatten 56,3 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % erreicht, im Vergleich zu 38,5 % in der Placebo-Gruppe.

Während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums wurde bei 22,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe mindestens ein symptomatisches hypoglykämisches Ereignis berichtet, im Vergleich zu 13,5 % in der Placebo-Gruppe. Das Auftreten von Hypoglykämien war in der Lixisenatid-Gruppe hauptsächlich während der ersten 6 Behandlungswochen erhöht, danach war es mit der Placebo-Gruppe vergleichbar.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein Basalinsulin in Kombination mit 1–3 oralen Antidiabetika erhielten, wurden in eine nicht verblindete (*open label*), randomisierte Studie zur Intensivierung der Insulintherapie aufgenommen. Patienten, die nach einer 12-wöchigen optimalen Titration von Insulin glargin mit oder ohne Metformin nur unzureichend eingestellt waren, wurden randomisiert und erhielten über 26 Wochen zusätzlich entweder täglich eine Dosis Lixisenatid oder eine Dosis Insulin glulisin (jeweils vor der größten Mahlzeit des Tages) oder dreimal täglich Insulin glulisin.

In allen Gruppen wurde eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkung erreicht (Tabelle 5).

Im Gegensatz zu beiden Insulin-glulisin-Regimen reduzierte Lixisenatid das Körpergewicht (Tabelle 5). Die Anzahl an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen war unter Lixisenatid (36 %) geringer als unter Insulin glulisin einmal täglich und Insulin glulisin dreimal täglich (47 % bzw. 52 %).

Tabelle 5: Aktiv kontrollierte Studie in Kombination mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin (26-Wochen-Ergebnisse) – *Modified-intention-to-treat*(mITT)- und Sicherheitspopulation

	Lixisenatid	Insulin glulisin einmal täglich	Insulin glulisin dreimal täglich
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Veränderung zum Ausgangswert	-0.63	-0.58	-0.84
Mittlerer Unterschied (Standardfehler) Lixisenatid versus		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % KI		(-0,170 bis 0,064)	(0,095 bis 0,328)
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Veränderung zum Ausgangswert	-0,63	+1,03	+1,37
Mittlerer Unterschied (Standardfehler) Lixisenatid versus		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % KI		(-2,257 bis -1,062)	(-2,593 bis -1,396)*

\*p < 0,0001

- Nüchternblutzucker

Durch die Behandlung mit Lyxumia wurde in placebokontrollierten Studien am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums eine Senkung des Nüchternblutzuckerspiegels von 0,42 mmol/l bis 1,19 mmol/l (7,6 bis 21,4 mg/dl) versus Ausgangswert erreicht.

- Postprandialer Blutzucker

Unabhängig von der Hintergrundtherapie führte die Behandlung mit Lyxumia versus Placebo zu einer statistisch signifikant besseren Senkung des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit.

Über alle Studien, in denen der postprandiale Blutzucker gemessen wurde, konnte der Wert mit Lyxumia am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums um 4,51 bis 7,96 mmol/l (81,2 bis 143,3 mg/dl) versus Ausgangswert gesenkt werden. Insgesamt 26,2 % bis 46,8 % der Patienten wiesen einen postprandialen 2-Stunden-Glukosewert unter 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) auf.

- Körpergewicht

Die Behandlung mit Lyxumia in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff führte in allen kontrollierten Studien am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums zu einer anhaltenden Gewichtsveränderung von -1,76 kg bis -2,96 kg versus Ausgangswert. Eine Gewichtsveränderung um -0,38 kg bis -1,80 kg versus Ausgangswert wurde auch bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe beobachtet, die eine stabile Basalinsulin-Dosis alleine oder in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff erhielten.

Bei Patienten, die erstmalig mit Insulin behandelt wurden, blieb das Körpergewicht in der Lixisenatid-Gruppe nahezu unverändert, während sich in der Placebo-Gruppe ein Anstieg zeigte.

Die Gewichtsreduktion hielt in Langzeitstudien bis zu 76 Wochen an.

Die Gewichtsreduktion steht nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen.

- Betazellfunktion

Klinische Studien mit Lyxumia weisen auf eine verbesserte Betazellfunktion hin. Zur Messung wurde das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-β) herangezogen.

Nach Gabe einer Einzeldosis Lyxumia wurden bei Typ-2-Diabetikern (n = 20) eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion nach Applikation eines intravenösen Glukosebolus nachgewiesen.

- Kardiovaskuläre Bewertung

In keiner der placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde bei Typ-2-Diabetikern eine Erhöhung der durchschnittlichen Herzfrequenz beobachtet.

In placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde eine durchschnittliche Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von bis zu 2,1 mmHg bzw. 1,5 mmHg beobachtet.

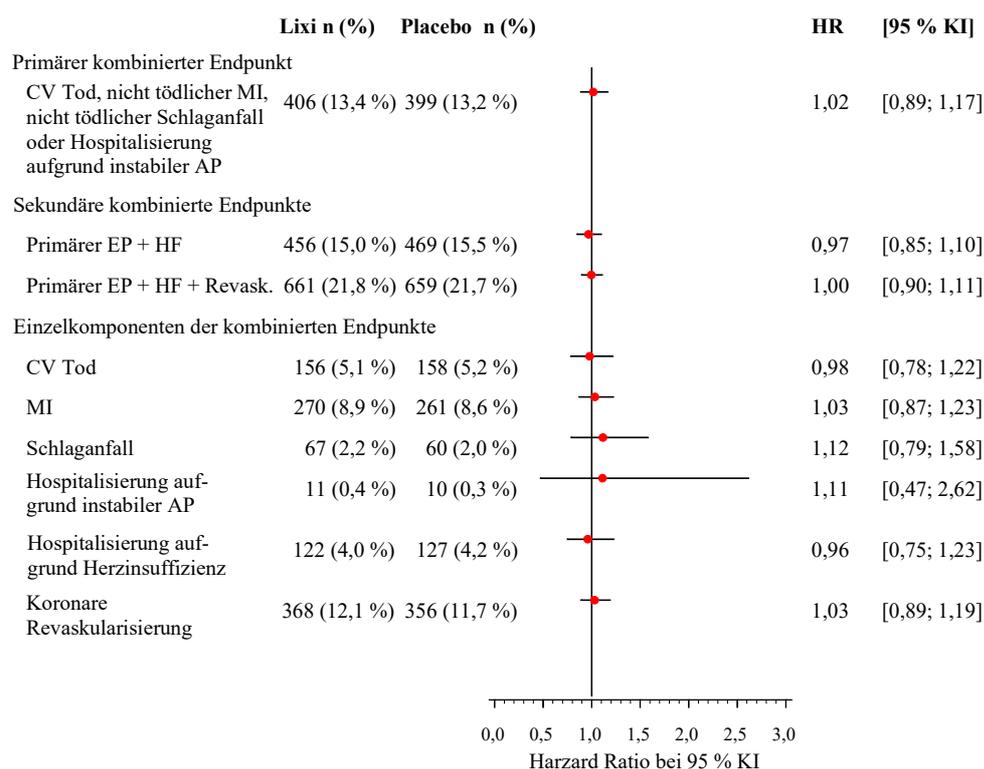
In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen Studie ELIXA wurden unter der Behandlung mit Lixisenatid kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom untersucht.

Insgesamt wurden 6.068 Patienten 1 : 1 auf Placebo oder Lixisenatid 20 µg (nach einer Anfangsdosierung von 10 µg während der ersten beiden Wochen) randomisiert.

96 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen haben die Studie in Übereinstimmung mit dem Prüfplan abgeschlossen und am Ende der Studie war für 99,0 % und 98,6 % der Patienten in der Lixisenatid- bzw. Placebo-Gruppe der Vitalstatus bekannt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 22,4 Monate in der Lixisenatid-Gruppe und 23,3 Monate in der Placebo-Gruppe, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 25,8 bzw. 25,7 Monaten. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert (± Standardabweichung) betrug 7,72 (± 1,32) % in der Lixisenatid-Gruppe und 7,64 (± 1,28) % in der Placebo-Gruppe bei Studienbeginn und 7,46 (± 1,51) % bzw. 7,61 (± 1,48) % nach 24 Monaten.

Die Ergebnisse des primären und der sekundären kombinierten Endpunkte sowie die Ergebnisse der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Forrest-Plot: Analyse aller individuellen kardiovaskulären Ereignisse – *Intention-to-treat*-(ITT)-Population**



CV: kardiovaskulär, MI: Myokardinfarkt, AP: Angina Pectoris, EP: Endpunkt, HF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Revask.: koronare Revaskularisierung, HR: *Hazard Ratio*, KI: Konfidenzintervall.

### Ältere Patienten

#### *Patienten $\geq 70$ Jahre*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid wurde bei Typ-2-Diabetikern  $\geq 70$  Jahre in einer doppelblinden, placebokontrollierten 24-wöchigen Studie untersucht. Gebrechliche Patienten, einschließlich Patienten mit einem Risiko für Unterernährung, Patienten mit kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Ereignissen sowie Patienten mit mittelschwerer bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 350 Patienten randomisiert (Randomisierungsverhältnis 1 : 1). 37 % der Patienten waren  $\geq 75$  Jahre alt ( $N = 131$ ) und 31 % wiesen eine mittelschwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf ( $N = 107$ ). Als Hintergrundtherapie erhielten die Patienten orale Antidiabetika (OAD) in stabiler Dosierung und/oder Basalinsulin. Sulfonylharnstoffe oder Glinide in Kombination mit Basalinsulin waren als Hintergrundtherapie nicht zulässig.

Bei einem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 8,0 % wurde unter Lixisenatid eine signifikante Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (–0,64 % Veränderung gegenüber Placebo; 95 % KI: –0,810 % bis –0,464 %;  $p < 0,0001$ ) erzielt.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lyxumia eine Befreiung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach subkutaner Applikation bei Typ-2-Diabetikern weist Lixisenatid eine hohe Resorptionsgeschwindigkeit auf, die nicht durch die applizierte Dosis beeinflusst wird. Unabhängig von der Dosis und unabhängig davon, ob Lixisenatid in einer oder mehreren Dosen appliziert wurde, beträgt die mittlere  $t_{max}$  bei Typ-2-Diabetikern 1 bis 3,5 Stunden. Bei subkutaner Gabe von Lixisenatid in Abdomen, Oberschenkel oder Arm zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit.

### Verteilung

Lixisenatid weist eine mäßige Bindung (55 %) an Humanproteine auf. Das scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Applikation von Lixisenatid beträgt ca. 100 l.

### Biotransformation und Elimination

Als Peptid wird Lixisenatid über glomeruläre Filtration, gefolgt von tubulärer Rückresorption und anschließender Proteolyse, eliminiert. Die dadurch entstandenen kleineren Peptide und Aminosäuren werden wieder dem Proteinstoffwechsel zugeführt.

Nach wiederholter Gabe bei Typ-2-Diabetikern betrug die mittlere terminale Halbwertszeit ca. 3 Stunden und die mittlere scheinbare Clearance ca. 35 l/Stunde.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer leichten (Kreatinin-Clearance berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel: 60 bis 90 ml/min), mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) und schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15 bis 30 ml/min) war die AUC um 46 %, 51 % bzw. 87 % erhöht.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Da Lixisenatid primär über die Nieren ausgeschieden wird, wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit akuter oder chronischer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Lixisenatid beeinflusst.

#### *Geschlecht*

Das Geschlecht hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Anhand der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien mit kaukasischen, japanischen und chinesischen Probanden wurde ermittelt, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid hat.

#### *Ältere Patienten*

Das Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid. In einer pharmakokinetischen Studie mit älteren, nicht an Diabetes erkrankten Probanden führte die Gabe von 20 µg Lixisenatid bei älteren Personen (11 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren und 7 Probanden im Alter von  $\geq 75$  Jahren) im Vergleich zu 18 Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren zu einer durchschnittlichen Zunahme der AUC von Lixisenatid um 29 %. Dies ist wahrscheinlich auf eine reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen.

#### *Körpergewicht*

Das Körpergewicht hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Lixisenatid.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In 2-jährigen Kanzerogenitätsstudien mit subkutaner Gabe traten bei Ratten und Mäusen nicht letale C-Zelltumore der Schilddrüse auf, die auf einen nicht genotoxischen GLP-1-Rezeptor-vermittelten Mechanismus zurückgeführt werden, auf den Nager besonders empfindlich reagieren. Bei Ratten zeigten sich C-Zellhyperplasien und Adenome bei allen Dosierungen, ein *no observed adverse effect level* (NOAEL) konnte nicht definiert werden. Bei Mäusen traten diese Effekte bei einer Exposition auf, die das 9,3-Fache der therapeutischen Dosis beim Menschen überstieg. Bei Mäusen wurden keine C-Zellkarzinome beobachtet. Bei Ratten traten C-Zellkarzinome bei einer Exposition auf, die ca. 900-fach über der humantherapeutischen Dosis lag. In einer 2-jährigen subkutanen Kanzerogenitätsstudie bei Mäusen wurde in der mittleren Dosisgruppe, entsprechend einer 97-fachen Exposition, mit drei Fällen von Adenokarzinom im Endometrium ein statistisch signifikanter Anstieg beobachtet. Es wurden keine behandlungsbedingten Effekte nachgewiesen.

Tierexperimentelle Studien zeigten bei Ratten keine direkte schädigende Wirkung hinsichtlich der männlichen und weiblichen Fertilität. Bei mit Lixisenatid behandelten Hunden wurden reversible Läsionen in Hoden und Nebenhoden beobachtet. Bei männlichen Probanden wurde kein Einfluss auf die Spermatogenese festgestellt. In embryofetalen Entwicklungsstudien wurden bei Ratten bei allen Dosierungen von Lixisenatid (5-fach höhere Exposition als beim Menschen) und bei Kaninchen unter hohen Dosierungen (32-fach höhere Exposition als beim Menschen) Fehlbildungen, verzögertes Wachstum, verzögerte Ossifikation und Auswirkungen auf das Skelett beobachtet. In beiden Spezies zeigten die Muttertiere Anzeichen von Toxizität wie geringe Nahrungsaufnahme und reduziertes Körpergewicht. Hohe Dosen Lixisenatid im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten bei männlichen Ratten das neonatale Wachstum, wobei eine leicht erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere beobachtet wurde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol 85 %  
Natriumacetat-Trihydrat  
Methionin  
Metacresol  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Natriumhydroxid-Lösung (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

*Nach Anbruch:* 14 Tage.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht unmittelbar neben dem Gefrierfach lagern.

*Nach Anbruch des Arzneimittels*

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren. Die Kappe stets auf den Pen aufstecken, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Typ-1-Glaspatrone mit einem Kolben aus (Brombutyl-)Kautschuk, einer Bördekkappe (Aluminium) mit eingesetzter beschichteter Dichtscheibe (Brombutyl-Kautschuk auf der Innenseite und Polyisopren auf der Außenseite). Jede Patrone ist in einen Fertipen eingesetzt.

##### Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

Jeder grüne Fertipen enthält 3 ml Lösung für die Abgabe von 14 Dosen zu je 10 µg.

Packung mit 1 grünen Fertipen.

##### Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

Jeder burgunderfarbene Fertipen enthält 3 ml Lösung für die Abgabe von 14 Dosen zu je 20 µg.

Packungen mit 1, 2 und 6 burgunderfarbenen Fertipen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Lyxumia nicht mehr verwenden, wenn es eingefroren war.

Lyxumia kann mit Pen-Einmalnadeln der Stärke 29G bis 32G verwendet werden. Pen-Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

Der Patient ist anzuweisen, die Nadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgesetzte Nadel aufzubewahren. Dadurch werden Verunreinigungen und eine mögliche Verstopfung der Nadel vermieden. Der Pen ist nur für den persönlichen Gebrauch eines Patienten bestimmt.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

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

##### Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

EU/1/12/811/001 (1 Fertipen)

Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

EU/1/12/811/002 (1 Fertigpen)

EU/1/12/811/003 (2 Fertigpens)

EU/1/12/811/004 (6 Fertigpens)

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Februar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Startset

Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 10 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Lixisenatid (50  $\mu\text{g}$  pro ml).

### Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 20 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Lixisenatid (100  $\mu\text{g}$  pro ml).

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 540 Mikrogramm Metacresol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Anfangsdosis: Die Behandlung wird mit einer Dosis von 10  $\mu\text{g}$  Lixisenatid einmal täglich über 14 Tage begonnen.

Erhaltungsdosis: Die Erhaltungsdosis ab dem 15. Tag beträgt 20  $\mu\text{g}$  Lixisenatid einmal täglich.

Wenn Lyxumia zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin angewendet wird, kann die aktuelle Metformin-Dosis unverändert beibehalten werden.

Wenn Lyxumia zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin angewendet wird, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden, um das Hypoglykämierisiko zu senken. Lyxumia darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Lyxumia erfordert keine spezielle Kontrolle des Blutzuckers. Allerdings kann im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin eine Blutzuckerkontrolle bzw. Blutzuckerselbstkontrolle notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance: unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor, daher wird die Anwendung von Lixisenatid bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lixisenatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Lyxumia wird subkutan in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm injiziert. Lyxumia darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Injektion wird einmal täglich in der Stunde vor einer Mahlzeit gegeben. Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit sollte die Lyxumia-Injektion vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit erfolgen. Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte sie in der Stunde vor der nächsten Mahlzeit injiziert werden.

### **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**

Lixisenatid sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden, da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Lixisenatid darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

#### Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 = Glucagon-ähnliches Peptid-1) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Unter Lixisenatid wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht nachgewiesen. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende starke Bauchschmerzen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Lixisenatid abzusetzen. Falls sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, darf Lixisenatid nicht mehr angewendet werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Schwere Magen-Darm-Erkrankungen

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergehen. Bei Patienten mit schweren Magen-Darm-Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, wurde Lixisenatid nicht untersucht, daher wird die Anwendung von Lixisenatid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz gibt es keine therapeutischen Erfahrungen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Hypoglykämie

Patienten, die Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Um das Hypoglykämierisiko zu senken, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Lixisenatid darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.

### Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Die Verzögerung der Magenentleerung unter Lixisenatid kann die Resorptionsrate oral verabreichter Arzneimittel senken. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption oder eine sorgfältige klinische Überwachung erfordern oder eine enge therapeutische Breite haben, sollte Lixisenatid mit Vorsicht angewendet werden. Genaue Empfehlungen zur Einnahme solcher Arzneimittel sind in Abschnitt 4.5 aufgeführt.

### Nicht untersuchte Patientenpopulationen

Lixisenatid wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) untersucht.

### Dehydrierung

Patienten, die mit Lixisenatid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen einen Flüssigkeitsverlust treffen.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen auslösen kann.

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**

Lixisenatid ist ein Peptid und wird nicht durch Cytochrom P450 verstoffwechselt. In *In-vitro*-Studien hat Lixisenatid die Aktivität der getesteten Cytochrom-P450-Isoenzyme und humanen Transportproteine nicht beeinflusst.

Die durch Lixisenatid verzögerte Magenentleerung kann die Resorptionsrate oral angewandeter Arzneimittel senken. Patienten, die Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite oder der Erfordernis einer sorgfältigen klinischen Überwachung erhalten, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Lixisenatid engmaschig überwacht werden. Diese Arzneimittel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lixisenatid nach einem festen Schema eingenommen werden. Werden diese Arzneimittel zum Essen eingenommen, sollten die Patienten angewiesen werden, diese möglichst zu einer Mahlzeit einzunehmen, bei der kein Lixisenatid verabreicht wird.

Bei oralen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit in besonderem Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, wie z. B. Antibiotika, sind die Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die leicht im Magen abgebaut werden können, sollten 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion angewendet werden.

### Paracetamol

Paracetamol wurde als Modellarzneimittel verwendet, um die Wirkung von Lixisenatid auf die Magenentleerung zu messen. Nach Einnahme einer Einzeldosis Paracetamol 1.000 mg waren AUC und Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Paracetamol unverändert, unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme (vor oder nach der Lixisenatid-Injektion). Bei Einnahme 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Gabe von 10 µg Lixisenatid verringerte sich die  $C_{max}$  von Paracetamol um 29 % bzw. 31 % und die mittlere  $t_{max}$  war um 2,0 bzw. 1,75 Stunden verzögert. Unter der Erhaltungsdosis von 20 µg werden eine weitere Verzögerung der  $t_{max}$  sowie eine reduzierte  $C_{max}$  von Paracetamol erwartet.

Wurde Paracetamol 1 Stunde vor Lixisenatid verabreicht, waren keine Auswirkungen auf  $C_{max}$  und  $t_{max}$  von Paracetamol zu beobachten.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich. Allerdings sollte die bei Einnahme von Paracetamol 1 bis 4 Stunden nach Gabe von Lixisenatid beobachtete verzögerte  $t_{max}$  berücksichtigt werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt für die Wirksamkeit von Paracetamol erforderlich ist.

### Orale Kontrazeptiva

Nach Einnahme einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg) 1 Stunde vor bzw. 11 Stunden nach Applikation von 10 µg Lixisenatid waren  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  und  $t_{max}$  von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert. Bei Einnahme des oralen Kontrazeptivums 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Lixisenatid waren AUC und  $t_{1/2}$  von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert, während sich die  $C_{max}$  von Ethinylestradiol um 52 % bzw. 39 % und die  $C_{max}$  von Levonorgestrel um 46 % bzw. 20 % verringerten und die mittlere  $t_{max}$  um 1 bis 3 Stunden verzögert wurde.

Die Verringerung der  $C_{max}$  ist nur von begrenzter klinischer Relevanz und eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva nicht erforderlich.

### Atorvastatin

Bei gleichzeitiger morgendlicher Gabe von Lixisenatid 20 µg und Atorvastatin 40 mg über 6 Tage wurde die Atorvastatin-Exposition nicht beeinflusst, während sich die  $C_{max}$  um 31 % verringerte und die  $t_{max}$  sich um 3,25 Stunden verzögerte.

Eine solche Verzögerung der  $t_{max}$  war nicht zu beobachten, wenn Atorvastatin abends und Lixisenatid morgens angewendet wurde, jedoch waren AUC und  $C_{max}$  von Atorvastatin um 27 % bzw. 66 % erhöht.

Diese Veränderungen sind nicht klinisch relevant, daher ist keine Dosisanpassung von Atorvastatin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

### Warfarin und andere Kumarinderivate

Die gleichzeitige Einnahme von Warfarin 25 mg zeigte bei wiederholter Applikation von Lixisenatid 20 µg keine Auswirkungen auf AUC oder INR (international normalised ratio), während sich die  $C_{max}$  um 19 % verringerte und sich die  $t_{max}$  um 7 Stunden verzögerte.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist keine Dosisanpassung von Warfarin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich. Allerdings empfiehlt sich bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Kumarinderivaten behandelt werden, zu Beginn oder bei Beenden der Behandlung mit Lixisenatid den INR-Wert engmaschig zu überwachen.

### Digoxin

Nach gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Digoxin 0,25 mg war die AUC von Digoxin im Steady State nicht beeinflusst. Die  $t_{max}$  von Digoxin verzögerte sich um 1,5 Stunden und die  $C_{max}$  verringerte sich um 26 %.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

### Ramipril

Bei gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Ramipril 5 mg über 6 Tage nahm die AUC von Ramipril um 21 % zu, während sich die  $C_{max}$  um 63 % verringerte. AUC und  $C_{max}$  des aktiven Metaboliten (Ramiprilat) wurden nicht beeinflusst. Die  $t_{max}$  von Ramipril und Ramiprilat war um ca. 2,5 Stunden verzögert.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Ramipril bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

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

### Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Lyxumia bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Lyxumia bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lyxumia darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Stattdessen ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Lyxumia abgebrochen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lyxumia in die Muttermilch übergeht. Lyxumia darf nicht in der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

Lixisenatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin angewendet wird, müssen die Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung einer Hypoglykämie während der Teilnahme am Straßenverkehr und während des Bedienens von Maschinen zu treffen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 2.600 Patienten haben entweder Lyxumia alleine oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin bzw. mit oder ohne Sulfonylharnstoff) im Rahmen von acht großen placebo- oder wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien erhalten.

Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Reaktionen waren überwiegend leicht und traten vorübergehend auf. Außerdem traten Hypoglykämien (bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder einem Basalinsulin) und Kopfschmerzen auf.

Allergische Reaktionen wurden von 0,4 % der Patienten in der Lyxumia-Gruppe berichtet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in placebo- und wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien über den gesamten Behandlungszeitraum berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. In der Tabelle sind Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von > 5 % aufgeführt, sofern die Häufigkeit bei den mit Lyxumia behandelten Patienten höher war als bei den mit Vergleichspräparaten behandelten Patienten. Die Tabelle enthält auch Nebenwirkungen, die in der Lyxumia-Gruppe mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  und mindestens doppelt so häufig wie in allen Vergleichsgruppen auftraten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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:  $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in placebo- und wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien über den gesamten Behandlungszeitraum berichtet wurden (d. h. auch außerhalb des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums von Studien, deren Gesamtbehandlungsdauer  $\geq 76$  Wochen betrug).

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Grippe Infektion der oberen Atemwege Zystitis Virusinfektion		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Anaphylaktische Reaktion	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykämie (bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder einem Basalinsulin)	Hypoglykämie (bei Kombination mit Metformin alleine)		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Somnolenz		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit Erbrechen Durchfall	Dyspepsie		Verzögerte Magenentleerung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Cholelithiasis, Cholezystitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Urtikaria	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Rückenschmerzen		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Pruritus an der Injektionsstelle		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Hypoglykämie*

Bei Patienten, die mit Lyxumia in Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,7 % der Lixisenatid-Gruppe und bei 1,6 % der Placebo-Gruppe eine symptomatische Hypoglykämie auf. Bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit Metformin alleine traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 7,0 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 4,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf.

Bei Patienten, die Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin erhielten, traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 22,0 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und bei 18,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (3,6 % absolute Differenz). Bei Gabe von Lyxumia in Kombinationen mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 42,1 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und bei 38,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (3,2 % absolute Differenz).

Bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff alleine traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 22,7 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe versus 15,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (7,5 % absolute Differenz). Wurde Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und einem Basalinsulin angewendet, traten bei 47,2 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe versus 21,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (25,6 % absolute Differenz).

Insgesamt traten schwere symptomatische Hypoglykämien über den gesamten Behandlungszeitraum der placebokontrollierten Phase-III-Studien gelegentlich auf (0,4 % bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 0,2 % bei Patienten in der Placebo-Gruppe).

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums. Die Inzidenz von Übelkeit war in der Lixisenatid-Gruppe (26,1 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (6,2 %) höher und die Inzidenz von Erbrechen war in der Lixisenatid-Gruppe (10,5 %) höher als in der Placebo-Gruppe (1,8 %). Diese Nebenwirkungen traten in den ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und waren überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer. Im Laufe der folgenden Wochen klangen diese Nebenwirkungen allmählich ab.

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums von 3,9 % der Patienten in der Lyxumia-Gruppe und 1,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Mehrzahl der Reaktionen war von leichter Ausprägung und führte in der Regel nicht zum Abbruch der Behandlung.

#### *Immunogenität*

Aufgrund der potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten nach einer Behandlung mit Lyxumia Anti-Lixisenatid-Antikörper entwickeln. In placebokontrollierten Studien hatten am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums 69,8 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen positiven Antikörperstatus. Am Ende des 76-wöchigen Gesamtbehandlungszeitraums war der Anteil der antikörperpositiven Patienten vergleichbar. Bei 32,2 % der antikörperpositiven Patienten lag die Antikörperkonzentration am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Am Ende des 76-wöchigen Gesamtbehandlungszeitraums lag die Antikörperkonzentration bei 44,7 % der Patienten oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Nach Ende der Behandlung wurden einige antikörperpositive Patienten in Hinblick auf den Antikörperstatus weiterhin beobachtet. Der prozentuale Anteil sank innerhalb von 3 Monaten auf etwa 90 %, nach 6 Monaten oder darüber hinaus auf 30 %. Die Änderung des HbA<sub>1c</sub> gegenüber dem Ausgangswert war vergleichbar, unabhängig vom Antikörperstatus (positiv oder negativ). 79,3 % der mit Lixisenatid behandelten Patienten, bei denen der HbA<sub>1c</sub> bestimmt wurde, hatten entweder einen negativen Antikörperstatus oder eine Antikörperkonzentration unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Für die übrigen 20,7 % der Patienten wurden die Antikörperkonzentrationen quantifiziert. In der Untergruppe der Patienten mit den höchsten Antikörperkonzentrationen (5,2 %) lag die durchschnittliche Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in Woche 24 und Woche 76 im klinisch relevanten Bereich. Die Wirkung auf die Stoffwechsellage war jedoch unterschiedlich und 1,9 % zeigten keine Senkung des HbA<sub>1c</sub>. Der Antikörperstatus (positiv oder negativ) ist kein prädiktiver Parameter für die HbA<sub>1c</sub>-Senkung eines einzelnen Patienten.

Der Antikörperstatus hatte keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil, mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (4,7 % bei antikörperpositiven Patienten im Vergleich zu 2,5 % bei antikörpernegativen Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum). Die Mehrzahl dieser Reaktionen an der Injektionsstelle war, unabhängig vom Antikörperstatus, gering ausgeprägt.

Es traten keine Kreuzreaktivitäten mit nativem Glucagon bzw. endogenem GLP-1 auf.

#### *Allergische Reaktionen*

Im 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraum wurden allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Lixisenatid assoziiert waren (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem und Urtikaria), bei 0,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, während bei weniger als 0,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe möglicherweise assoziierte allergische Reaktionen auftraten. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei 0,2 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, während in der Placebo-Gruppe keine anaphylaktischen Reaktionen auftraten. Die meisten berichteten allergischen Reaktionen hatten einen leichten Schweregrad.

Während der klinischen Studien mit Lixisenatid wurde ein Fall einer anaphylaktischen Reaktion berichtet.

#### *Herzfrequenz*

In einer Studie bei gesunden Probanden wurde nach Verabreichung von Lixisenatid 20 µg ein vorübergehender Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe wurden im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe Herzrhythmusstörungen berichtet, insbesondere Tachykardie (0,8 % versus < 0,1 %) und Palpitationen (1,5 % versus 0,8 %).

#### *Studienabbruch*

Die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen betrug im 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraum 7,4 % unter Lyxumia versus 3,2 % in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Lixisenatid-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch führten, waren Übelkeit (3,1 %) und Erbrechen (1,2 %).

#### 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**

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen wurde Typ-2-Diabetikern in einer 13-wöchigen Studie bis zu 30 µg Lixisenatid zweimal täglich appliziert. Es wurde eine erhöhte Inzidenz gastrointestinaler Erkrankungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten und die Lixisenatid-Dosis auf die verordnete Dosis zu senken.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1-)Rezeptoragonisten;  
ATC-Code: A10BJ03.

### Wirkmechanismus

Lixisenatid ist ein selektiver GLP-1-Rezeptoragonist. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glukoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert.

Die Wirkung von Lixisenatid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von intrazellulärem zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Lixisenatid stimuliert die Insulinsekretion bei hohem Blutzuckerspiegel, jedoch nicht bei Normoglykämie. Auf diese Weise wird das Hypoglykämierisiko begrenzt. Gleichzeitig wird die Sekretion von Glucagon unterdrückt. Im Falle einer Hypoglykämie bleibt der Mechanismus der Gegenregulation, die Glucagonsekretion, erhalten.

Lixisenatid verzögert die Entleerung des Magens, sodass die mit der Nahrung aufgenommene Glukose langsamer in den Blutkreislauf gelangt.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei einmal täglicher Anwendung verbessert Lixisenatid durch seine schnell einsetzende und anhaltende Wirkung die glykämische Kontrolle bei Typ-2-Diabetikern, indem sowohl der postprandiale als auch der Nüchternblutzucker gesenkt wird.

Diese Wirkung auf den postprandialen Blutzucker wurde in einer 4-wöchigen Studie versus Liraglutid 1,8 mg einmal täglich in Kombination mit Metformin bestätigt. Die Verringerung der  $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$  des Plasmaglukosespiegels nach einer Testmahlzeit gegenüber dem Ausgangswert betrug  $-12,61\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$  ( $-227,25\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$ ) in der Lixisenatid-Gruppe und  $-4,04\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$  ( $-72,83\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$ ) in der Liraglutid-Gruppe. Dies wurde auch in einer 8-wöchigen Studie versus Liraglutid bei Gabe vor dem Frühstück in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lyxumia wurde in neun doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht, in die 4.508 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen wurden (2.869 Patienten wurden mit Lixisenatid behandelt, 47,5 % waren Männer und 52,2 % Frauen, 517 waren  $\geq 65$  Jahre alt).

Die Wirksamkeit von Lyxumia wurde außerdem in zwei randomisierten, nicht verblindeten (*open label*), aktiv kontrollierten Studien (versus Exenatid oder versus Insulin glulisin) untersucht sowie in einer mahlzeitenbezogenen Studie (mit insgesamt 1.067 auf Lixisenatid randomisierten Patienten).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lyxumia bei Patienten über 70 Jahre wurde in einer eigens dafür vorgesehenen placebokontrollierten Studie untersucht (176 mit Lixisenatid behandelte Patienten, einschließlich 62 Patienten  $\geq 75$  Jahre).

Weiterhin wurden in eine doppelblinde, placebokontrollierte kardiovaskuläre Endpunktstudie (ELIXA) 6.068 Typ-2-Diabetiker mit vorausgegangenem akuten Koronarsyndrom eingeschlossen (3.034 davon mit Lixisenatid behandelt, einschließlich 198 Patienten  $\geq 75$  Jahre und 655 Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion).

In den abgeschlossenen Phase-III-Studien konnten am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums etwa 90 % der Patienten mit einer Erhaltungsdosis von einmal täglich 20  $\mu\text{g}$  Lyxumia weiterbehandelt werden.

- Glykämische Kontrolle

#### Add-on-Therapie zu oralen Antidiabetika

Lyxumia zeigte in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon oder einer Kombination dieser Wirkstoffe am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub>, des Nüchternblutzuckers und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit (Tabelle 2 und 3). Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes war sowohl bei morgendlicher als auch abendlicher Applikation einmal täglich signifikant.

Diese Wirkung auf den HbA<sub>1c</sub> hielt in den durchgeführten Langzeitstudien bis zu 76 Wochen an.

#### Add-on-Therapie zu Metformin alleine

Tabelle 2: Placebokontrollierte Studien in Kombination mit Metformin (24-Wochen-Ergebnisse)

	Metformin als Hintergrundtherapie				
	Lixisenatid 20 µg (N = 160)	Placebo (N = 159)	Lixisenatid 20 µg		Placebo (N = 170)
			Morgens (N= 255)	Abends (N= 255)	
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>					
Ausgangswert	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Veränderung zum Ausgangswert	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>					
Mittleres Körpergewicht (kg)	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Ausgangswert	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Veränderung zum Ausgangswert	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

In einer wirkstoffkontrollierten Studie wurde am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> von Lyxumia einmal täglich (-0,79 %) versus Exenatid zweimal täglich (-0,96 %) bei einem mittleren Unterschied zwischen den Behandlungen von 0,17 % (95 % KI: 0,033; 0,297) nachgewiesen. Mit Lixisenatid (48,5 %) erreichten etwa gleich viele Patienten wie mit Exenatid (49,8 %) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 %.

Die Inzidenz von Übelkeit betrug in der Lixisenatid-Gruppe 24,5 % im Vergleich zu 35,1 % in der Exenatid-Gruppe bei zweimal täglicher Gabe. Die Inzidenz symptomatischer Hypoglykämien betrug während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums unter Lixisenatid 2,5 % im Vergleich zu 7,9 % in der Exenatid-Gruppe.

In einer 24-wöchigen, nicht verblindeten (*open label*) Studie zeigte Lixisenatid bei Gabe vor der Hauptmahlzeit des Tages gegenüber Gabe vor dem Frühstück Nichtunterlegenheit hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Senkung (mittlere Veränderung zum Ausgangswert: -0,65 % versus -0,74 %). Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung war vergleichbar, unabhängig davon, welche Mahlzeit die Hauptmahlzeit war (Frühstück, Mittagessen oder Abendessen). Zum Studienende erreichten 43,6 % (Hauptmahlzeit-Gruppe) und 42,8 % (Frühstücks-Gruppe) der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 %. Übelkeit wurde von 14,7 % und 15,5 % der Patienten berichtet, symptomatische Hypoglykämien von 5,8 % und 2,2 % der Patienten in der Hauptmahlzeit-Gruppe bzw. Frühstücks-Gruppe.

Add-on-Therapie zu Sulfonylharnstoff alleine oder in Kombination mit Metformin

Tabelle 3: Placebokontrollierte Studie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (24-Wochen-Ergebnisse)

	Sulfonylharnstoff als Hintergrundtherapie mit oder ohne Metformin	
	Lixisenatid 20 µg (N = 570)	Placebo (N = 286)
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>		
Ausgangswert	8,28	8,22
mittlere Veränderung zum Ausgangswert	-0,85	-0,10
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	36,4	13,5
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert	82,58	84,52
mittlere Veränderung zum Ausgangswert	-1,76	-0,93

Add-on-Therapie zu Pioglitazon alleine oder in Kombination mit Metformin

In einer klinischen Studie bei Patienten, bei denen keine angemessene Blutzuckerkontrolle mit Pioglitazon erreicht wurde, führte die zusätzliche Gabe von Lixisenatid zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums zu einer Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes versus Ausgangswert um 0,90 %, im Vergleich zu einer Senkung um 0,34 % in der Placebo-Gruppe. Am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums erreichten 52,3 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 %, im Vergleich zu 26,4 % in der Placebo-Gruppe. Während des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums wurde von 23,5 % in der Lixisenatid-Gruppe Übelkeit berichtet, im Vergleich zu 10,6 % in der Placebo-Gruppe. Symptomatische Hypoglykämien wurden bei 3,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, im Vergleich zu 1,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Add-on-Therapie zu einem Basalinsulin

Lyxumia erreichte in Kombination mit einem Basalinsulin alleine oder in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin oder in Kombination mit einem Basalinsulin und einem Sulfonylharnstoff eine statistisch signifikante Verringerung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4: Placebokontrollierte Studien in Kombination mit einem Basalinsulin (24-Wochen-Ergebnisse)

	Basalinsulin als Hintergrundtherapie alleine oder in Kombination mit Metformin		Basalinsulin als Hintergrundtherapie alleine oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff*	
	Lixisenatid 20 µg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Lixisenatid 20 µg (N = 154)	Placebo (N = 157)
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>				
Ausgangswert	8,39	8,38	8,53	8,53
Veränderung zum Ausgangswert	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Mittlere Behandlungsdauer mit Basalinsulin bei Studienbeginn (Jahre)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Mittlere Veränderung der Basalinsulin-Dosis (E)</b>				
Ausgangswert	53,62	57,65	24,87	24,11
Veränderung zum Ausgangswert	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>				
Ausgangswert	87,39	89,11	65,99	65,60
Veränderung zum Ausgangswert	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\*durchgeführt mit asiatischen Patienten

Bei insulinnaiven Patienten, die mit oralen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert waren, wurde eine klinische Studie durchgeführt. Diese Studie umfasste eine 12-wöchige Run-in-Phase mit Einführung und Titration von Insulin glargin sowie einen 24-wöchigen Behandlungszeitraum, in dem die Patienten entweder Lixisenatid oder Placebo in Kombination mit Insulin glargin und Metformin mit oder ohne Glitazone erhielten. Insulin glargin wurde in diesem Zeitraum kontinuierlich titriert. Während der 12-wöchigen Run-in-Phase führte die zusätzliche Gabe und Titration von Insulin glargin zu einer Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um ca. 1 %. Die zusätzliche Gabe von Lixisenatid führte zu einer signifikant stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um ca. 0,71 % in der Lixisenatid-Gruppe, im Vergleich zu 0,40 % in der Placebo-Gruppe. Am Ende des 24-wöchigen Behandlungszeitraums hatten 56,3 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % erreicht, im Vergleich zu 38,5 % in der Placebo-Gruppe.

Während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums wurde bei 22,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe mindestens ein symptomatisches hypoglykämisches Ereignis berichtet, im Vergleich zu 13,5 % in der Placebo-Gruppe. Das Auftreten von Hypoglykämien war in der Lixisenatid-Gruppe hauptsächlich während der ersten 6 Behandlungswochen erhöht, danach war es mit der Placebo-Gruppe vergleichbar.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein Basalinsulin in Kombination mit 1–3 oralen Antidiabetika erhielten, wurden in eine nicht verblindete (*open label*), randomisierte Studie zur Intensivierung der Insulintherapie aufgenommen. Patienten, die nach einer 12-wöchigen optimalen Titration von Insulin glargin mit oder ohne Metformin nur unzureichend eingestellt waren, wurden randomisiert und erhielten über 26 Wochen zusätzlich entweder täglich eine Dosis Lixisenatid oder eine Dosis Insulin glulisin (jeweils vor der größten Mahlzeit des Tages) oder dreimal täglich Insulin glulisin.

In allen Gruppen wurde eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkung erreicht (Tabelle 5).

Im Gegensatz zu beiden Insulin-glulisin-Regimen reduzierte Lixisenatid das Körpergewicht (Tabelle 5). Die Anzahl an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen war unter Lixisenatid (36 %) geringer als unter Insulin glulisin einmal täglich und Insulin glulisin dreimal täglich (47 % bzw. 52 %).

Tabelle 5: Aktiv kontrollierte Studie in Kombination mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin (26-Wochen-Ergebnisse) – *Modified-intention-to-treat*(mITT)- und Sicherheitspopulation

	Lixisenatid	Insulin glulisin einmal täglich	Insulin glulisin dreimal täglich
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Veränderung zum Ausgangswert	-0.63	-0.58	-0.84
Mittlerer Unterschied (Standardfehler) Lixisenatid versus		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % KI		(-0,170 bis 0,064)	(0,095 bis 0,328)
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Veränderung zum Ausgangswert	-0,63	+1,03	+1,37
Mittlerer Unterschied (Standardfehler) Lixisenatid versus		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % KI		(-2,257 bis -1,062)	(-2,593 bis -1,396)*

\*p < 0,0001

- Nüchternblutzucker

Durch die Behandlung mit Lyxumia wurde in placebokontrollierten Studien am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums eine Senkung des Nüchternblutzuckerspiegels von 0,42 mmol/l bis 1,19 mmol/l (7,6 bis 21,4 mg/dl) versus Ausgangswert erreicht.

- Postprandialer Blutzucker

Unabhängig von der Hintergrundtherapie führte die Behandlung mit Lyxumia versus Placebo zu einer statistisch signifikant besseren Senkung des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit.

Über alle Studien, in denen der postprandiale Blutzucker gemessen wurde, konnte der Wert mit Lyxumia am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums um 4,51 bis 7,96 mmol/l (81,2 bis 143,3 mg/dl) versus Ausgangswert gesenkt werden. Insgesamt 26,2 % bis 46,8 % der Patienten wiesen einen postprandialen 2-Stunden-Glukosewert unter 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) auf.

- Körpergewicht

Die Behandlung mit Lyxumia in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff führte in allen kontrollierten Studien am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums zu einer anhaltenden Gewichtsveränderung von -1,76 kg bis -2,96 kg versus Ausgangswert. Eine Gewichtsveränderung um -0,38 kg bis -1,80 kg versus Ausgangswert wurde auch bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe beobachtet, die eine stabile Basalinsulin-Dosis alleine oder in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff erhielten.

Bei Patienten, die erstmalig mit Insulin behandelt wurden, blieb das Körpergewicht in der Lixisenatid-Gruppe nahezu unverändert, während sich in der Placebo-Gruppe ein Anstieg zeigte.

Die Gewichtsreduktion hielt in Langzeitstudien bis zu 76 Wochen an.

Die Gewichtsreduktion steht nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen.

- Betazellfunktion

Klinische Studien mit Lyxumia weisen auf eine verbesserte Betazellfunktion hin. Zur Messung wurde das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA- $\beta$ ) herangezogen.

Nach Gabe einer Einzeldosis Lyxumia wurden bei Typ-2-Diabetikern ( $n = 20$ ) eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion nach Applikation eines intravenösen Glukosebolus nachgewiesen.

- Kardiovaskuläre Bewertung

In keiner der placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde bei Typ-2-Diabetikern eine Erhöhung der durchschnittlichen Herzfrequenz beobachtet.

In placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde eine durchschnittliche Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von bis zu 2,1 mmHg bzw. 1,5 mmHg beobachtet.

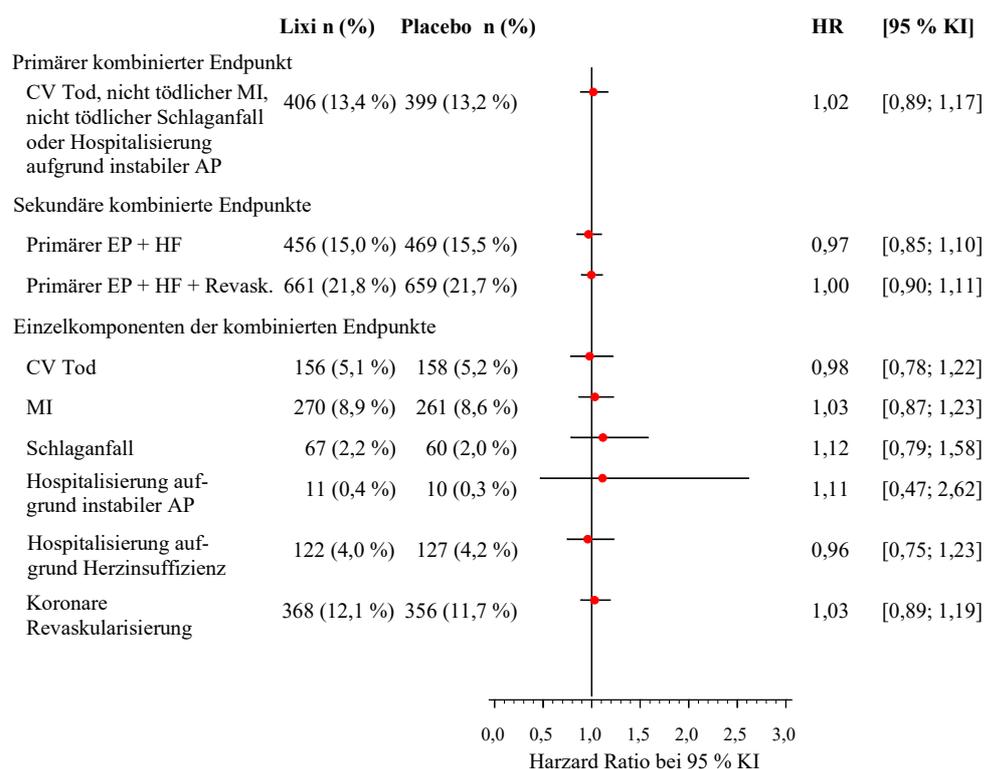
In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen Studie ELIXA wurden unter der Behandlung mit Lixisenatid kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom untersucht.

Insgesamt wurden 6.068 Patienten 1 : 1 auf Placebo oder Lixisenatid 20  $\mu\text{g}$  (nach einer Anfangsdosierung von 10  $\mu\text{g}$  während der ersten beiden Wochen) randomisiert.

96 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen haben die Studie in Übereinstimmung mit dem Prüfplan abgeschlossen und am Ende der Studie war für 99,0 % und 98,6 % der Patienten in der Lixisenatid- bzw. Placebo-Gruppe der Vitalstatus bekannt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 22,4 Monate in der Lixisenatid-Gruppe und 23,3 Monate in der Placebo-Gruppe, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 25,8 bzw. 25,7 Monaten. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert ( $\pm$  Standardabweichung) betrug 7,72 ( $\pm$  1,32) % in der Lixisenatid-Gruppe und 7,64 ( $\pm$  1,28) % in der Placebo-Gruppe bei Studienbeginn und 7,46 ( $\pm$  1,51) % bzw. 7,61 ( $\pm$  1,48) % nach 24 Monaten.

Die Ergebnisse des primären und der sekundären kombinierten Endpunkte sowie die Ergebnisse der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Forrest-Plot: Analyse aller individuellen kardiovaskulären Ereignisse – *Intention-to-treat*-(ITT)-Population**



CV: kardiovaskulär, MI: Myokardinfarkt, AP: Angina Pectoris, EP: Endpunkt, HF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Revask.: koronare Revaskularisierung, HR: *Hazard Ratio*, KI: Konfidenzintervall.

### Ältere Patienten

#### *Patienten $\geq 70$ Jahre*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid wurde bei Typ-2-Diabetikern  $\geq 70$  Jahre in einer doppelblinden, placebokontrollierten 24-wöchigen Studie untersucht. Gebrechliche Patienten, einschließlich Patienten mit einem Risiko für Unterernährung, Patienten mit kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Ereignissen sowie Patienten mit mittelschwerer bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 350 Patienten randomisiert (Randomisierungsverhältnis 1 : 1). 37 % der Patienten waren  $\geq 75$  Jahre alt (N = 131) und 31 % wiesen eine mittelschwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf (N = 107). Als Hintergrundtherapie erhielten die Patienten orale Antidiabetika (OAD) in stabiler Dosierung und/oder Basalinsulin. Sulfonylharnstoffe oder Glinide in Kombination mit Basalinsulin waren als Hintergrundtherapie nicht zulässig.

Bei einem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 8,0 % wurde unter Lixisenatid eine signifikante Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (–0,64 % Veränderung gegenüber Placebo; 95 % KI: –0,810 % bis –0,464 %; p < 0,0001) erzielt.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lyxumia eine Befreiung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach subkutaner Applikation bei Typ-2-Diabetikern weist Lixisenatid eine hohe Resorptionsgeschwindigkeit auf, die nicht durch die applizierte Dosis beeinflusst wird. Unabhängig von der Dosis und unabhängig davon, ob Lixisenatid in einer oder mehreren Dosen appliziert wurde, beträgt die mittlere  $t_{max}$  bei Typ-2-Diabetikern 1 bis 3,5 Stunden. Bei subkutaner Gabe von Lixisenatid in Abdomen, Oberschenkel oder Arm zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit.

### Verteilung

Lixisenatid weist eine mäßige Bindung (55 %) an Humanproteine auf. Das scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Applikation von Lixisenatid beträgt ca. 100 l.

### Biotransformation und Elimination

Als Peptid wird Lixisenatid über glomeruläre Filtration, gefolgt von tubulärer Rückresorption und anschließender Proteolyse, eliminiert. Die dadurch entstandenen kleineren Peptide und Aminosäuren werden wieder dem Proteinstoffwechsel zugeführt.

Nach wiederholter Gabe bei Typ-2-Diabetikern betrug die mittlere terminale Halbwertszeit ca. 3 Stunden und die mittlere scheinbare Clearance ca. 35 l/Stunde.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer leichten (Kreatinin-Clearance berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel: 60 bis 90 ml/min), mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) und schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15 bis 30 ml/min) war die AUC um 46 %, 51 % bzw. 87 % erhöht.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Da Lixisenatid primär über die Nieren ausgeschieden wird, wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit akuter oder chronischer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Lixisenatid beeinflusst.

#### *Geschlecht*

Das Geschlecht hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Anhand der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien mit kaukasischen, japanischen und chinesischen Probanden wurde ermittelt, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid hat.

#### *Ältere Patienten*

Das Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid. In einer pharmakokinetischen Studie mit älteren, nicht an Diabetes erkrankten Probanden führte die Gabe von 20 µg Lixisenatid bei älteren Personen (11 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren und 7 Probanden im Alter von  $\geq 75$  Jahren) im Vergleich zu 18 Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren zu einer durchschnittlichen Zunahme der AUC von Lixisenatid um 29 %. Dies ist wahrscheinlich auf eine reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen.

#### *Körpergewicht*

Das Körpergewicht hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Lixisenatid.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In 2-jährigen Kanzerogenitätsstudien mit subkutaner Gabe traten bei Ratten und Mäusen nicht letale C-Zelltumore der Schilddrüse auf, die auf einen nicht genotoxischen GLP-1-Rezeptor-vermittelten Mechanismus zurückgeführt werden, auf den Nager besonders empfindlich reagieren. Bei Ratten zeigten sich C-Zellhyperplasien und Adenome bei allen Dosierungen, ein *no observed adverse effect level* (NOAEL) konnte nicht definiert werden. Bei Mäusen traten diese Effekte bei einer Exposition auf, die das 9,3-Fache der therapeutischen Dosis beim Menschen überstieg. Bei Mäusen wurden keine C-Zellkarzinome beobachtet. Bei Ratten traten C-Zellkarzinome bei einer Exposition auf, die ca. 900-fach über der humantherapeutischen Dosis lag. In einer 2-jährigen subkutanen Kanzerogenitätsstudie bei Mäusen wurde in der mittleren Dosisgruppe, entsprechend einer 97-fachen Exposition, mit drei Fällen von Adenokarzinom im Endometrium ein statistisch signifikanter Anstieg beobachtet. Es wurden keine behandlungsbedingten Effekte nachgewiesen.

Tierexperimentelle Studien zeigten bei Ratten keine direkte schädigende Wirkung hinsichtlich der männlichen und weiblichen Fertilität. Bei mit Lixisenatid behandelten Hunden wurden reversible Läsionen in Hoden und Nebenhoden beobachtet. Bei männlichen Probanden wurde kein Einfluss auf die Spermatogenese festgestellt. In embryofetalen Entwicklungsstudien wurden bei Ratten bei allen Dosierungen von Lixisenatid (5-fach höhere Exposition als beim Menschen) und bei Kaninchen unter hohen Dosierungen (32-fach höhere Exposition als beim Menschen) Fehlbildungen, verzögertes Wachstum, verzögerte Ossifikation und Auswirkungen auf das Skelett beobachtet. In beiden Spezies zeigten die Muttertiere Anzeichen von Toxizität wie geringe Nahrungsaufnahme und reduziertes Körpergewicht. Hohe Dosen Lixisenatid im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten bei männlichen Ratten das neonatale Wachstum, wobei eine leicht erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere beobachtet wurde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol 85 %  
Natriumacetat-Trihydrat  
Methionin  
Metacresol  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Natriumhydroxid-Lösung (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

*Nach Anbruch:* 14 Tage.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht unmittelbar neben dem Gefrierfach lagern.

*Nach Anbruch des Arzneimittels*

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren. Die Kappe stets auf den Pen aufstecken, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

##### Startset

Typ-1-Glaspatrone mit einem Kolben aus (Brombutyl-)Kautschuk, einer Bördelkappe (Aluminium) mit eingesetzter beschichteter Dichtscheibe (Brombutyl-Kautschuk auf der Innenseite und Polyisopren auf der Außenseite). Jede Patrone ist in einen Fertipen eingesetzt.

Packung mit 1 grünen Fertipen Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung und 1 burgunderfarbenen Fertipen Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.

Jeder grüne Fertipen enthält 3 ml Lösung für die Abgabe von 14 Dosen zu je 10 µg.

Jeder burgunderfarbene Fertipen enthält 3 ml Lösung für die Abgabe von 14 Dosen zu je 20 µg.

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

Lyxumia nicht mehr verwenden, wenn es eingefroren war.

Lyxumia kann mit Pen-Einmalnadeln der Stärke 29G bis 32G verwendet werden. Pen-Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

Der Patient ist anzuweisen, die Nadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgesetzte Nadel aufzubewahren. Dadurch werden Verunreinigungen und eine mögliche Verstopfung der Nadel vermieden. Der Pen ist nur für den persönlichen Gebrauch eines Patienten bestimmt.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

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

EU/1/12/811/005 (1 Fertipen + 1 Fertipen)

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Februar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2017

## **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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstraße 50, Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Deutschland

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstraße 50, Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Deutschland

**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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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).

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON (ANFANGSPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

Lixisenatid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 10 Mikrogramm Lixisenatid (50 Mikrogramm pro ml).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Methionin, Metacresol (weitere Informationen siehe Packungsbeilage), Salzsäure und Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Fertigpen mit 3 ml (14 Dosen)

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Pen 14 Tage nach der ersten Anwendung entsorgen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Nicht unmittelbar neben dem Gefrierfach aufbewahren.

Nach der ersten Anwendung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Kappe stets auf den Pen aufstecken, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/811/001 - 1 Pen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lyxumia 10

**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 (ERHALTUNGSPACKUNG)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

Lixisenatid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 20 Mikrogramm Lixisenatid (100 Mikrogramm pro ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Methionin, Metacresol (weitere Informationen siehe Packungsbeilage), Salzsäure und Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigpen mit 3 ml (14 Dosen)

2 Fertigpens zu je 3 ml (2 x 14 Dosen)

6 Fertigpens zu je 3 ml (6 x 14 Dosen)

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Pen 14 Tage nach der ersten Anwendung entsorgen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Nicht unmittelbar neben dem Gefrierfach aufbewahren.

Nach der ersten Anwendung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Kappe stets auf den Pen aufstecken, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/811/002 - 1 Pen

EU/1/12/811/003 - 2 Pens

EU/1/12/811/004 - 6 Pens

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lyxumia 20

**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 (28-TAGE-STARTSET)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung  
Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung  
Lixisenatid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Dosis (0,2 ml) enthält 10 oder 20 Mikrogramm Lixisenatid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Methionin, Metacresol (weitere Informationen siehe Packungsbeilage), Salzsäure und Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Startset

Jede Packung mit 2 Fertigpens für eine 4-wöchige Behandlung enthält:

1 Fertigpen mit 3 ml für 14 Dosen zu je 10 Mikrogramm

1 Fertigpen mit 3 ml für 14 Dosen zu je 20 Mikrogramm

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

*Aufdruck auf der Innenseite:*

Lesen Sie die Bedienungsanleitung sorgfältig durch, bevor Sie Ihren Lyxumia-Pen anwenden.

Beginnen Sie Ihre Behandlung mit dem grünen Lyxumia-10-Mikrogramm-Pen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Pen 14 Tage nach der ersten Anwendung entsorgen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Nicht unmittelbar neben dem Gefrierfach aufbewahren.

Nach der ersten Anwendung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Stets Penkappe aufstecken, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/811/005 - 2 Pens

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lyxumia  
10  
20

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**PEN-ETIKETT**

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

Lyxumia 10 µg Injektion  
Lixisenatid  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

3 ml (14 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**PEN-ETIKETT**

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

Lyxumia 20 µg Injektion  
Lixisenatid  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

3 ml (14 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung Lixisenatid

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

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

#### 1. Was ist Lyxumia und wofür wird es angewendet?

Lyxumia enthält den Wirkstoff Lixisenatid.

Es handelt sich um ein injizierbares Arzneimittel, das Ihrem Körper bei der Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels hilft, wenn dieser zu hoch ist. Es wird bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern angewendet.

Lyxumia wird gemeinsam mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (Antidiabetika) angewendet, wenn diese nicht ausreichen, um Ihren Blutzuckerspiegel zu senken. Dazu gehören z. B.

- Antidiabetika zum Einnehmen (wie Metformin, Pioglitazon, Arzneimittel mit einem Sulfonylharnstoff) und/oder
- Basalinsulin, ein Insulintyp, der den ganzen Tag wirkt.

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

##### Lyxumia darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lixisenatid 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 Lyxumia anwenden, wenn

- Sie Typ-1-Diabetes haben oder an einer „diabetischen Ketoazidose“ leiden (eine Komplikation, die bei Diabetes auftreten kann, wenn der Körper aufgrund von Insulinmangel nicht in der Lage ist, Glukose abzubauen), da dieses Arzneimittel nicht das richtige für Sie ist.
- Sie an einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) leiden oder litten.
- Sie an einer schweren Magen- oder Darmerkrankung leiden, z. B. einer Erkrankung der

Magenmuskulatur, die als „Magenlähmung“ (Gastroparese) bezeichnet wird und zu einer verzögerten Entleerung des Magens führt.

- Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden oder Dialysepatient sind, da die Anwendung dieses Arzneimittels in diesem Fall nicht empfohlen wird.
- Sie zusätzlich ein Arzneimittel mit einem Sulfonylharnstoff oder ein Basalinsulin anwenden. In diesem Fall kann eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) eintreten. Ihr Arzt wird möglicherweise Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und danach entscheiden, Ihre Basalinsulin- oder Sulfonylharnstoff-Dosis zu reduzieren. Lyxumia darf nicht in Kombination mit beiden, Basalinsulin und Sulfonylharnstoff, angewendet werden.
- Sie andere Arzneimittel einnehmen, da es andere Arzneimittel gibt, wie Antibiotika oder magensaftresistente Tabletten oder Kapseln, die nicht zu lange in Ihrem Magen verweilen sollten (siehe Abschnitt „Anwendung von Lyxumia zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Sie einen Flüssigkeitsverlust (Dehydrierung) erleiden, z. B. infolge von Erbrechen, Übelkeit und Durchfall. Insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Lyxumia ist es wichtig, Flüssigkeitsverlust zu vermeiden, indem Sie reichlich trinken.
- Sie Probleme mit dem Herzen haben, die Kurzatmigkeit oder Gelenkschwellungen verursachen können, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

### **Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung von Lyxumia bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor, daher wird die Anwendung von Lyxumia in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

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

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Lyxumia kann die Wirkung von einigen Arzneimitteln beeinflussen, die Sie einnehmen. Manche Arzneimittel, z. B. Antibiotika oder magensaftresistente Tabletten oder Kapseln, die nicht zu lange in Ihrem Magen verweilen sollten, müssen möglicherweise mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach der Lyxumia-Injektion eingenommen werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Lyxumia darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Lyxumia Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

Lyxumia darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Lyxumia in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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

Wenn Sie Lyxumia zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung kommen (Hypoglykämie). Dies kann Ihre Konzentrationsfähigkeit herabsetzen oder Sie fühlen sich möglicherweise schwindelig oder schläfrig. In diesem Fall dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge und Maschinen bedienen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Lyxumia**

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

Dieses Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen auslösen kann.

### 3. Wie ist Lyxumia anzuwenden?

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

#### Wie viel wird injiziert?

- Die Anfangsdosis beträgt in den ersten 14 Tagen einmal täglich 10 Mikrogramm. Zur Injektion ist der **grüne** Pen zu verwenden.
- Die Dosis ab Tag 15 beträgt einmal täglich 20 Mikrogramm. Zur Injektion ist der **burgunderfarbene** Pen zu verwenden.

#### Wann ist die Injektion vorzunehmen?

Injizieren Sie Lyxumia in der Stunde vor einer Mahlzeit. Injizieren Sie Lyxumia vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit, nachdem Sie sich für die am besten geeignete Mahlzeit für Ihre Injektion entschieden haben.

#### Wo ist die Injektion vorzunehmen?

Injizieren Sie Lyxumia unter die Haut (subkutan) in den Bauch (Abdomen), den Oberschenkel oder den Oberarm.

#### Wie ist Ihr Fertipen anzuwenden?

Vor der ersten Anwendung Ihres Pens wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie man Lyxumia richtig injiziert.

- **Lesen Sie stets die im Umkarton enthaltene „Bedienungsanleitung“ sorgfältig durch.**
- **Verwenden Sie den Pen nur so, wie es in der „Bedienungsanleitung“ beschrieben ist.**

#### Weitere wichtige Hinweise zur Anwendung von Fertipens

In der „Bedienungsanleitung“ finden Sie weitere Informationen zur Anwendung der Fertipens. Nachfolgend sind die wichtigsten Hinweise aufgeführt:

- Benutzen Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel. Sie müssen die Nadel nach jeder Anwendung in einem durchstichsicheren Behältnis gemäß den nationalen Anforderungen entsorgen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie Sie die Nadeln entsorgen sollen.
- Verwenden Sie nur Nadeln, die für den Lyxumia-Pen geeignet sind (siehe „Bedienungsanleitung“).
- **Sie müssen Ihren neuen Lyxumia-Pen vor der ersten Anwendung aktivieren.** Damit wird sichergestellt, dass der Pen richtig funktioniert und Sie bei Ihrer ersten Injektion die korrekte Dosis erhalten.
- Verwenden Sie Ihren Lyxumia-Pen nicht, wenn Sie vermuten, dass er beschädigt sein könnte. Besorgen Sie sich in diesem Fall einen neuen Pen. Versuchen Sie nicht, den Pen zu reparieren.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Lyxumia angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt. Zu viel Lyxumia kann Übelkeit und Erbrechen verursachen.

#### Wenn Sie die Anwendung von Lyxumia vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis Lyxumia vergessen haben, können Sie diese Dosis in der Stunde vor der nächsten Mahlzeit injizieren. Injizieren Sie nicht zwei Dosen unmittelbar hintereinander oder am selben Tag, wenn Sie eine Anwendung vergessen haben.

#### Wenn Sie die Anwendung von Lyxumia abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Lyxumia nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Wenn Sie Lyxumia absetzen, kann Ihr Blutzuckerspiegel steigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Bei mit Lyxumia behandelten Patienten wurden gelegentlich schwere allergische Reaktionen berichtet (z. B. Anaphylaxie). Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie Beschwerden haben, die Atemnot verursachen, wie Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Hals.

Brechen Sie die Behandlung mit Lyxumia ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Starke und anhaltende Bauchschmerzen (im Magenbereich), die in den Rücken ausstrahlen können, sowie Übelkeit und Erbrechen, da dies ein Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenerkrankung (Pankreatitis) sein kann.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Lyxumia berichtet wurden und mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können (Häufigkeit sehr häufig), waren Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen waren überwiegend leicht und traten meist nur vorübergehend auf.

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall
- Kopfschmerzen
- Unterzuckerung („Hypoglykämie“), insbesondere, wenn Lyxumia zusammen mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wird

Warnzeichen für eine Unterzuckerung können sein: kalter Schweiß, kalte, blasse Haut, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit oder Reizbarkeit, Hungergefühl, Herzerassen und ein Gefühl der inneren Unruhe. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, was Sie bei einer Unterzuckerung tun müssen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Unterzuckerung eintritt, ist höher, wenn Sie zusätzlich einen Sulfonylharnstoff oder ein Basalinsulin anwenden. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis dieser Arzneimittel reduzieren, bevor Sie mit der Anwendung von Lyxumia beginnen.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Grippe (Influenza)
- Erkältung (Infektion der oberen Atemwege)
- Schwindelgefühl
- Verdauungsstörung (Dyspepsie)
- Rückenschmerzen
- Blasenentzündung (Zystitis)
- Virusinfektion
- niedriger Blutzuckerspiegel (wenn Lyxumia in Kombination mit Metformin angewendet wird)
- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Juckreiz)

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Nesselsucht (Urtikaria)
- Gallensteine
- Entzündete Gallenblase

Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- verzögerte Magenentleerung

## **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 Lyxumia aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Pen-Etikett und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Nicht unmittelbar neben dem Gefrierfach aufbewahren.

### Nach der Aktivierung

Der Pen kann bis zu 14 Tage lang verwendet werden, wenn er unter 30 °C gelagert wird. Nicht einfrieren. Nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren. Wenn Sie den Pen nicht verwenden, die Kappe stets auf den Pen aufstecken, um den Pen 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 Lyxumia enthält**

- Der Wirkstoff ist Lixisenatid.
- Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung: Jede Dosis enthält 10 Mikrogramm Lixisenatid (50 Mikrogramm pro ml).
- Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung: Jede Dosis enthält 20 Mikrogramm Lixisenatid (100 Mikrogramm pro ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Methionin, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

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

Lyxumia ist eine klare, farblose Injektionslösung (Injektion), die in eine Glaspatrone gefüllt ist, die sich innerhalb eines Fertipens befindet.

Jeder grüne Pen Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung enthält 3 ml Lösung für die Abgabe von 14 Dosen zu je 10 Mikrogramm. Packungsgröße: 1 Fertipen.

Jeder burgunderfarbene Pen Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung enthält 3 ml Lösung für die Abgabe von 14 Dosen zu je 20 Mikrogramm. Packungsgrößen: 1, 2 oder 6 Fertipens. Es werden in Ihrem Land möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Für die ersten 28 Behandlungstage ist außerdem ein Startset erhältlich. Das Startset enthält einen grünen Pen Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung und einen burgunderfarbenen Pen Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**Hersteller**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
D – 65926 Frankfurt am Main  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel.: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel.: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel.: +43 1 80 185 - 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)  
800 536 389 (altre domande)

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**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.

## Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung

Lixisenatid

### BEDIENUNGSANLEITUNG

Jeder Fertigpen enthält 14 Dosen. Jede Dosis enthält **10 Mikrogramm in 0,2 ml**.

#### Abschnitt 1 – WICHTIGE INFORMATIONEN

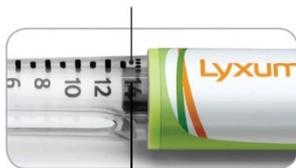
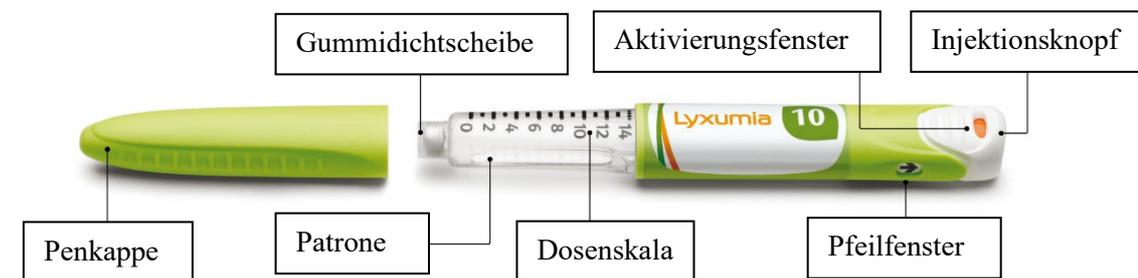
**Lesen Sie diese Anweisungen sorgfältig durch, bevor Sie Ihren Lyxumia-Pen anwenden.**  
Bewahren Sie diese Anleitung auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.

#### Informationen zum Lyxumia-Pen

Lyxumia ist ein Fertigpen zur Injektion.

- **Injizieren Sie nur eine Dosis pro Tag.**
- Jeder Lyxumia-Pen enthält 14 voreingestellte Dosen. Sie brauchen die erforderliche Dosis nicht einzustellen.
- Lassen Sie sich vor der Anwendung von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal erklären, wie man richtig injiziert.
- Wenn Sie nicht alle Hinweise vollständig und selbstständig befolgen oder den Pen nicht selbst handhaben können (z. B. wenn Sie schlecht sehen), wenden Sie ihn nur an, wenn Ihnen jemand dabei hilft.

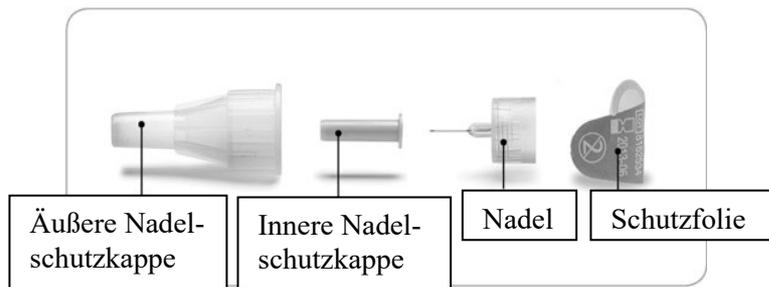
#### Über Ihren Lyxumia-Pen



**Schwarzer Kolben**  
Mit jeder Injektion schiebt sich der Kolben entlang der Dosenskala ein Stück vorwärts. Im Beispiel oben werden 13 verbliebene Dosen angezeigt.

- Dieser Pen ist nur für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt. Wenden Sie ihn nicht mit anderen gemeinsam an.
- Überprüfen Sie immer das Etikett und stellen Sie sicher, dass Sie den korrekten Lyxumia-Pen haben. Überprüfen Sie außerdem, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist. Die Anwendung eines falschen Arzneimittels kann Ihrer Gesundheit schaden.
- Versuchen Sie nicht, mit einer Spritze Flüssigkeit aus der Patrone zu entnehmen.

## Über Ihre Nadel (nicht in Packung enthalten)



- Verwenden Sie ausschließlich Nadeln, die für die Anwendung mit Ihrem Lyxumia-Pen zugelassen sind. Benutzen Sie für Ihren Lyxumia-Pen Einmalnadeln der Stärke 29G bis 32G. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, welche Nadelstärke und -länge für Sie am besten geeignet ist.
- Wenn eine andere Person die Injektion vornimmt, muss diese darauf achten, niemanden versehentlich mit der Nadel zu verletzen. Dadurch könnten möglicherweise Infektionskrankheiten übertragen werden.
- Benutzen Sie für jede Injektion eine neue Nadel. Dadurch werden eine Verunreinigung von Lyxumia und eine mögliche Verstopfung der Nadel vermieden.

## Abschnitt 2 – AKTIVIERUNG

- **Aktivieren Sie den Pen erst am Tag Ihrer ersten Injektion.**

### Aktivieren Sie zuerst Ihren neu zu verwendenden Pen.

- **Vor Injektion der ersten Dosis** – vor der Injektion müssen Sie die überschüssige Flüssigkeit aus Ihrem neuen Pen entfernen. Dieser Vorgang ist einmalig durchzuführen und wird „Aktivierung“ genannt. Die Schritte 1 bis 5 zeigen Ihnen, wie Sie dabei vorgehen müssen.
- Die Aktivierung erfolgt, um sicherzustellen, dass der Pen richtig funktioniert und Sie bei Ihrer ersten Injektion die korrekte Dosis erhalten.
- **Sie dürfen** den Aktivierungsvorgang **nicht wiederholen**, da sonst der Inhalt Ihres Lyxumia-Pens nicht für 14 Anwendungen ausreicht.

Die folgenden Bilder zeigen, wie sich das Aktivierungsfenster auf dem Injektionsknopf Ihres Pens nach der Aktivierung verändert.

### Neuer Pen

(oranges Fenster)



### Pen bereit für Injektionen

(weißes Fenster)



Der Pen ist aktiviert und bereit für Injektionen. Nach der Aktivierung bleibt das Fenster weiß.

## So wird Ihr neuer Pen aktiviert

### Schritt 1 Ziehen Sie die Penkappe ab und überprüfen Sie den Pen



Überprüfen Sie die Flüssigkeit. Die Flüssigkeit sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie diesen Pen nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Stellen Sie sicher, dass das Aktivierungsfenster orange ist.

### Schritt 2 Befestigen Sie eine Nadel und entfernen Sie die Nadelschutzkappen



Verwenden Sie zur Aktivierung stets eine **neue Nadel**.

Entfernen Sie die Schutzfolie von der äußeren Nadelschutzkappe.

Bringen Sie Nadel und Pen in eine Linie. Halten Sie beide gerade, wenn Sie die Nadel befestigen.



Achten Sie darauf, sich nicht an der freiliegenden Nadel zu verletzen.

Ziehen Sie die äußere und die innere Nadelschutzkappe ab. Bewahren Sie die äußere

Nadelschutzkappe auf – Sie benötigen sie, um die gebrauchte Nadel nach der Injektion wieder zu entfernen.

### Schritt 3 Ziehen Sie den Injektionsknopf heraus



Ziehen Sie den Injektionsknopf fest bis zum Anschlag heraus.



Der Pfeil zeigt jetzt in Richtung der Nadel.

**Schritt 4 Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie diesen gedrückt, um die überschüssige Flüssigkeit zu entfernen**



Zielen Sie mit der Nadel auf ein geeignetes Behältnis (z. B. einen Pappbecher oder ein Papiertaschentuch). So wird die Flüssigkeit aufgefangen und kann leicht entsorgt werden. **Drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein.** Sie können einen „Klick“ fühlen oder hören. **Halten Sie den Injektionsknopf vollständig eingedrückt und zählen Sie langsam bis 5, um die letzten Tropfen zu entfernen.**



Wenn keine Flüssigkeit austritt, lesen Sie im Abschnitt „Fragen und Antworten“ nach. Stellen Sie sicher, dass das Aktivierungsfenster nun weiß ist.

**Schritt 5 Der Pen ist nun aktiviert**

**Aktivieren Sie diesen Pen nicht noch einmal.**

Zwischen der Aktivierung und Ihrer ersten Injektion **brauchen** Sie die Nadel **nicht** zu ersetzen.

**Für Ihre erste Dosis fahren Sie direkt mit Abschnitt 3 – Schritt C fort.**

Bitte umblättern

### Abschnitt 3 – DIE TÄGLICHE ANWENDUNG DES PENS

Führen Sie die folgenden Schritte nur durch, wenn das Aktivierungsfenster **weiß** ist. Spritzen Sie täglich nur **eine** Dosis.



Schritt A. **Ziehen Sie die Penkappe ab und überprüfen Sie den Pen**



Überprüfen Sie die Flüssigkeit. Die Flüssigkeit sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie den Pen nicht.

Falls Luftblasen vorhanden sind, lesen Sie bitte im Abschnitt „Fragen und Antworten“ nach.

Überprüfen Sie die Anzahl der Dosen im Pen. Die Anzahl wird durch die Stellung des schwarzen Kolbens auf der Dosenskala angezeigt.

Vergewissern Sie sich, dass das Aktivierungsfenster weiß ist. Ist das Aktivierungsfenster orange, gehen Sie zu Abschnitt 2.

Überprüfen Sie die Beschriftung Ihres Pens, um sicherzustellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben.

Schritt B. **Befestigen Sie eine neue Nadel und entfernen Sie die Nadelschutzkappen**



Benutzen Sie für jede Injektion eine **neue Nadel**.

Entfernen Sie die Schutzfolie von der äußeren Nadelschutzkappe.

Bringen Sie Nadel und Pen in eine Linie. Halten Sie beide gerade, wenn Sie die Nadel befestigen.



Achten Sie darauf, sich nicht an der freiliegenden Nadel zu verletzen.

Ziehen Sie die äußere und die innere Nadelschutzkappe ab. Bewahren Sie die äußere Nadelschutzkappe auf – Sie benötigen sie, um die gebrauchte Nadel nach der Injektion wieder zu entfernen.

**Schritt C. Ziehen Sie den Injektionsknopf heraus**



**Ziehen Sie den Injektionsknopf fest bis zum Anschlag heraus.**



Der Pfeil zeigt jetzt in Richtung der Nadel.

**Schritt D. Drücken und Halten des Injektionsknopfs, um die Dosis zu injizieren**



Bilden Sie eine Hautfalte und stechen Sie die Nadel ein (siehe Abschnitt „Injektionsareale“ für Körperstellen, in die Sie injizieren können).

**Drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein.** Sie können einen „Klick“ fühlen oder hören.

**Halten Sie den Injektionsknopf vollständig eingedrückt und zählen Sie langsam bis 5,** um die gesamte Dosis zu injizieren.

Ihre Dosis wurde nun verabreicht. Ziehen Sie die Nadel wieder aus der Haut.

### Schritt E. Entfernen und entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion



Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche. Führen Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe ein.

Setzen Sie die äußere Nadelschutzkappe wieder fest auf.



Drücken Sie die äußere Nadelschutzkappe zusammen und drehen Sie mit ihrer Hilfe die Nadel vom Pen ab.



Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie die Nadel entsorgen können, die Sie nicht mehr verwenden. Setzen Sie die Penkappe wieder auf.

### Schritt F. Wiederholen Sie bei jeder Injektion alle Schritte in Abschnitt 3.

**Entsorgen Sie einen Pen 14 Tage nach der Aktivierung. Tun Sie dies auch, wenn im Pen noch etwas vom Arzneimittel übrig ist.**

#### Aktivierungs- und Entsorgungstabelle

Tragen Sie in diese Tabelle ein, wann Sie Ihren Pen aktiviert haben und das Datum, an dem Sie ihn 14 Tage danach entsorgen müssen.

Pen	Aktivierungsdatum	Entsorgungsdatum
1		

#### Aufbewahrung

##### Allgemeine Informationen

- Bewahren Sie Ihre Lyxumia-Pens an einem sicheren Platz auf, der für Kinder unzugänglich ist.
- Schützen Sie Ihre Lyxumia-Pens vor Staub und Schmutz.
- Setzen Sie nach jeder Anwendung die Penkappe wieder auf, um den Pen vor Licht zu schützen.
- Sie dürfen Lyxumia nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### **Vor der Aktivierung des Pens:**

- Lagern Sie Ihre noch nicht verwendeten Lyxumia-Pens im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C.
- Frieren Sie Lyxumia-Pens nicht ein und verwenden Sie Lyxumia nicht mehr, wenn es eingefroren war.
- Lassen Sie Ihren Pen vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

### **Nach der Aktivierung des Pens:**

- Lagern Sie Ihren Lyxumia-Pen nach der Aktivierung nicht über 30 °C. Frieren Sie Lyxumia nach der Aktivierung nicht ein.
- Lagern Sie Ihren Lyxumia-Pen nicht mit aufgesteckter Nadel. Durch eine aufgesteckte Nadel kann es zu Verunreinigungen und möglicherweise zum Eindringen von Luft kommen, was wiederum die Dosiergenauigkeit beeinträchtigen könnte.
- Einmal aktiviert, kann der Lyxumia-Pen bis zu 14 Tage lang verwendet werden. Entsorgen Sie einen benutzten Pen nach 14 Tagen. Tun Sie dies auch, wenn im Pen noch etwas vom Arzneimittel übrig ist.

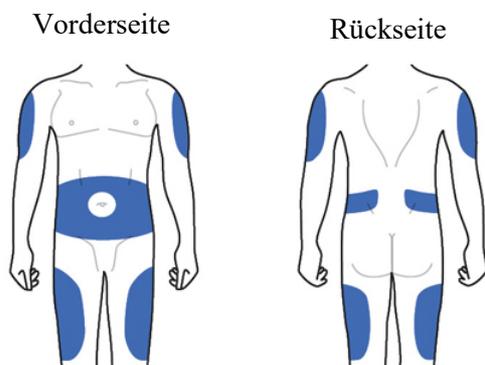
### **Entsorgung**

- Setzen Sie die Penkappe auf, bevor Sie Ihren Lyxumia-Pen entsorgen.
- Entsorgen Sie Ihren Lyxumia-Pen; fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr verwendete Arzneimittel entsorgen können.

### **Pflege**

- Gehen Sie vorsichtig mit Ihrem Lyxumia-Pen um.
- Sie können Ihren Lyxumia-Pen außen mit einem feuchten Tuch abwischen.
- Der Pen darf nicht durchnässt, gewaschen oder geschmiert werden, da er dadurch beschädigt werden kann.
- Wenn Sie vermuten, Ihr Lyxumia-Pen könnte beschädigt sein, verwenden Sie ihn nicht. Versuchen Sie nicht, den Pen zu reparieren.

### **Injektionsareale**



Lyxumia muss unter die Haut gespritzt werden und kann in jedes der oben blau dargestellten Areale injiziert werden. Dies sind Oberschenkel, Bauch oder Oberarm. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie richtig injizieren.

### **Fragen und Antworten**

#### **Was soll ich tun, wenn ich vergessen habe, den Lyxumia-Pen zu aktivieren, bzw. wenn ich mir Lyxumia vor der Aktivierung injiziert habe?**

Wenn Sie sich Lyxumia vor der Aktivierung des Pens injiziert haben, korrigieren Sie dies bitte nicht, indem Sie sich eine zweite Dosis injizieren. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, ob Ihr Blutzucker kontrolliert werden sollte.

**Was soll ich tun, wenn sich Luftblasen in dem Behältnis befinden?**

Kleine Luftblasen in dem Behältnis sind normal – sie werden Ihnen nicht schaden. Ihre Dosis ist korrekt und Sie können den Pen, wie in der Anleitung beschrieben, anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Hilfe benötigen.

**Was soll ich tun, wenn bei der Aktivierung des Pens keine Flüssigkeit austritt?**

Möglicherweise ist die Nadel verstopft oder nicht richtig aufgeschraubt. Entfernen Sie die Nadel vom Pen, setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie nur die Schritte 4 und 5. Tritt noch immer keine Flüssigkeit aus, ist Ihr Lyxumia-Pen möglicherweise beschädigt. Verwenden Sie diese Lyxumia-Packung nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, um Hilfe zu erhalten.

**Was soll ich tun, wenn der Injektionsknopf nur schwer zu drücken ist?**

Möglicherweise ist die Nadel verstopft oder nicht richtig aufgeschraubt. Ziehen Sie die Nadel aus der Haut und entfernen Sie die Nadel vom Pen. Setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie nur die Schritte D und E. Ist der Injektionsknopf noch immer schwer zu drücken, ist Ihr Lyxumia-Pen möglicherweise beschädigt. Verwenden Sie diese Lyxumia-Packung nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, um Hilfe zu erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zu Lyxumia oder Diabetes haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal oder kontaktieren Sie den örtlichen Vertreter von sanofi-aventis unter der Telefonnummer, die in der Lyxumia „Gebrauchsinformation: Information für Anwender“ (separat im Umkarton beigelegt) angegeben ist.

## Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

Lixisenatid

### BEDIENUNGSANLEITUNG

Jeder Fertigpen enthält 14 Dosen. Jede Dosis enthält **20 Mikrogramm in 0,2 ml**.

#### Abschnitt 1 – WICHTIGE INFORMATIONEN

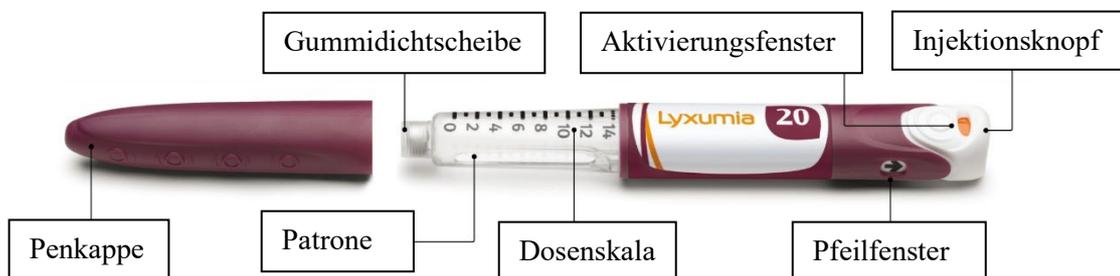
**Lesen Sie diese Anweisungen sorgfältig durch, bevor Sie Ihren Lyxumia-Pen anwenden.**  
Bewahren Sie diese Anleitung auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.

#### Informationen zum Lyxumia-Pen

Lyxumia ist ein Fertigpen zur Injektion.

- **Injizieren Sie nur eine Dosis pro Tag.**
- Jeder Lyxumia-Pen enthält 14 voreingestellte Dosen. Sie brauchen die erforderliche Dosis nicht einzustellen.
- Lassen Sie sich vor der Anwendung von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal erklären, wie man richtig injiziert.
- Wenn Sie nicht alle Hinweise vollständig und selbstständig befolgen oder den Pen nicht selbst handhaben können (z. B. wenn Sie schlecht sehen), wenden Sie ihn nur an, wenn Ihnen jemand dabei hilft.

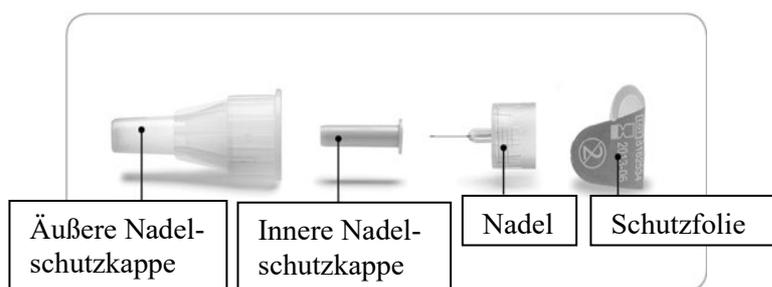
#### Über Ihren Lyxumia-Pen



**Schwarzer Kolben**  
Mit jeder Injektion schiebt sich der Kolben entlang der Dosenskala ein Stück vorwärts. Im Beispiel oben werden 13 verbliebene Dosen angezeigt.

- Dieser Pen ist nur für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt. Wenden Sie ihn nicht mit anderen gemeinsam an.
- Überprüfen Sie immer das Etikett und stellen Sie sicher, dass Sie den korrekten Lyxumia-Pen haben. Überprüfen Sie außerdem, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist. Die Anwendung eines falschen Arzneimittels kann Ihrer Gesundheit schaden.
- Versuchen Sie nicht, mit einer Spritze Flüssigkeit aus der Patrone zu entnehmen.

## Über Ihre Nadel (nicht in Packung enthalten)



- Verwenden Sie ausschließlich Nadeln, die für die Anwendung mit Ihrem Lyxumia-Pen zugelassen sind. Benutzen Sie für Ihren Lyxumia-Pen Einmalnadeln der Stärke 29G bis 32G. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, welche Nadelstärke und -länge für Sie am besten geeignet ist.
- Wenn eine andere Person die Injektion vornimmt, muss diese darauf achten, niemanden versehentlich mit der Nadel zu verletzen. Dadurch könnten möglicherweise Infektionskrankheiten übertragen werden.
- Benutzen Sie für jede Injektion eine neue Nadel. Dadurch werden eine Verunreinigung von Lyxumia und eine mögliche Verstopfung der Nadel vermieden.

## Abschnitt 2 – AKTIVIERUNG

- **Aktivieren Sie den Pen erst am Tag Ihrer ersten Injektion.**

### Aktivieren Sie zuerst Ihren neu zu verwendenden Pen.

- **Vor Injektion der ersten Dosis** – vor der Injektion müssen Sie die überschüssige Flüssigkeit aus Ihrem neuen Pen entfernen. Dieser Vorgang ist einmalig durchzuführen und wird „Aktivierung“ genannt. Die Schritte 1 bis 5 zeigen Ihnen, wie Sie dabei vorgehen müssen.
- Die Aktivierung erfolgt, um sicherzustellen, dass der Pen richtig funktioniert und Sie bei Ihrer ersten Injektion die korrekte Dosis erhalten.
- **Sie dürfen** den Aktivierungsvorgang **nicht wiederholen**, da sonst der Inhalt Ihres Lyxumia-Pens nicht für 14 Anwendungen ausreicht.

Die folgenden Bilder zeigen, wie sich das Aktivierungsfenster auf dem Injektionsknopf Ihres Pens nach der Aktivierung verändert.

### Neuer Pen

(oranges Fenster)



### Pen bereit für Injektionen

(weißes Fenster)



Der Pen ist aktiviert und bereit für Injektionen. Nach der Aktivierung bleibt das Fenster weiß.

### So wird Ihr neuer Pen aktiviert

### Schritt 1



Überprüfen Sie die Flüssigkeit. Die Flüssigkeit sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie diesen Pen nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Stellen Sie sicher, dass das Aktivierungsfenster orange ist.

### Schritt 2 Befestigen Sie eine Nadel und entfernen Sie die Nadelschutzkappen



Verwenden Sie zur Aktivierung stets eine **neue Nadel**. Entfernen Sie die Schutzfolie von der äußeren Nadelschutzkappe. Bringen Sie Nadel und Pen in eine Linie. Halten Sie beide gerade, wenn Sie die Nadel befestigen.



Achten Sie darauf, sich nicht an der freiliegenden Nadel zu verletzen. Ziehen Sie die äußere und die innere Nadelschutzkappe ab. Bewahren Sie die äußere Nadelschutzkappe auf – Sie benötigen sie, um die gebrauchte Nadel nach der Injektion wieder zu entfernen.

### Schritt 3 Ziehen Sie den Injektionsknopf heraus



**Ziehen Sie den Injektionsknopf fest bis zum Anschlag heraus.**



Der Pfeil zeigt jetzt in Richtung der Nadel.

**Schritt 4 Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie diesen gedrückt, um die überschüssige Flüssigkeit zu entfernen**



Zielen Sie mit der Nadel auf ein geeignetes Behältnis (z. B. einen Pappbecher oder ein Papiertaschentuch). So wird die Flüssigkeit aufgefangen und kann leicht entsorgt werden. **Drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein.** Sie können einen „Klick“ fühlen oder hören. **Halten Sie den Injektionsknopf vollständig eingedrückt und zählen Sie langsam bis 5, um die letzten Tropfen zu entfernen.**



Wenn keine Flüssigkeit austritt, lesen Sie im Abschnitt „Fragen und Antworten“ nach. Stellen Sie sicher, dass das Aktivierungsfenster nun weiß ist.

**Schritt 5 Der Pen ist nun aktiviert**

**Aktivieren Sie diesen Pen nicht noch einmal.**

Zwischen der Aktivierung und Ihrer ersten Injektion **brauchen** Sie die Nadel **nicht** zu ersetzen.

**Für Ihre erste Dosis fahren Sie direkt mit Abschnitt 3 – Schritt C fort.**

Bitte umblättern

### Abschnitt 3 – DIE TÄGLICHE ANWENDUNG DES PENS

Führen Sie die folgenden Schritte nur durch, wenn das Aktivierungsfenster weiß ist. Spritzen Sie täglich nur eine Dosis.



#### Schritt A. Ziehen Sie die Penkappe ab und überprüfen Sie den Pen



Überprüfen Sie die Flüssigkeit. Die Flüssigkeit sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie den Pen nicht.

Falls Luftblasen vorhanden sind, lesen Sie bitte im Abschnitt „Fragen und Antworten“ nach.

Überprüfen Sie die Anzahl der Dosen im Pen. Die Anzahl wird durch die Stellung des schwarzen Kolbens auf der Dosenskala angezeigt.

Vergewissern Sie sich, dass das Aktivierungsfenster weiß ist. Ist das Aktivierungsfenster orange, gehen Sie zu Abschnitt 2.

Überprüfen Sie die Beschriftung Ihres Pens, um sicherzustellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben.

#### Schritt B. Befestigen Sie eine neue Nadel und entfernen Sie die Nadelschutzkappen



Benutzen Sie für jede Injektion eine **neue Nadel**.

Entfernen Sie die Schutzfolie von der äußeren Nadelschutzkappe.

Bringen Sie Nadel und Pen in eine Linie. Halten Sie beide gerade, wenn Sie die Nadel befestigen.



Achten Sie darauf, sich nicht an der freiliegenden Nadel zu verletzen.

Ziehen Sie die äußere und die innere Nadelschutzkappe ab. Bewahren Sie die äußere Nadelschutzkappe auf – Sie benötigen sie, um die gebrauchte Nadel nach der Injektion wieder zu entfernen.

**Schritt C. Ziehen Sie den Injektionsknopf heraus**



**Ziehen Sie den Injektionsknopf fest bis zum Anschlag heraus.**



Der Pfeil zeigt jetzt in Richtung der Nadel.

**Schritt D. Drücken und Halten des Injektionsknopfs, um die Dosis zu injizieren**



Bilden Sie eine Hautfalte und stechen Sie die Nadel ein (siehe Abschnitt „Injektionsareale“ für Körperstellen, in die Sie injizieren können).

**Drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein.** Sie können einen „Klick“ fühlen oder hören.

**Halten Sie den Injektionsknopf vollständig eingedrückt und zählen Sie langsam bis 5,** um die gesamte Dosis zu injizieren.

Ihre Dosis wurde nun verabreicht. Ziehen Sie die Nadel wieder aus der Haut.

**Schritt E. Entfernen und entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion**



Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche. Führen Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe ein. Setzen Sie die äußere Nadelschutzkappe wieder fest auf.



Drücken Sie die äußere Nadelschutzkappe zusammen und drehen Sie mit ihrer Hilfe die Nadel vom Pen ab.



Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie die Nadel entsorgen können, die Sie nicht mehr verwenden. Setzen Sie die Penkappe wieder auf.

**Schritt F. Wiederholen Sie bei jeder Injektion alle Schritte in Abschnitt 3. Entsorgen Sie einen Pen 14 Tage nach der Aktivierung. Tun Sie dies auch, wenn im Pen noch etwas vom Arzneimittel übrig ist.**

**Aktivierungs- und Entsorgungstabelle**

Tragen Sie in diese Tabelle ein, wann Sie Ihren Pen aktiviert haben und das Datum, an dem Sie ihn 14 Tage danach entsorgen müssen.

Pen	Aktivierungsdatum	Entsorgungsdatum
1		
2		
3		
4		
5		
6		

## Aufbewahrung

### Allgemeine Informationen

- Bewahren Sie Ihre Lyxumia-Pens an einem sicheren Platz auf, der für Kinder unzugänglich ist.
- Schützen Sie Ihre Lyxumia-Pens vor Staub und Schmutz.
- Setzen Sie nach jeder Anwendung die Penkappe wieder auf, um den Pen vor Licht zu schützen.
- Sie dürfen Lyxumia nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Vor der Aktivierung des Pens:

- Lagern Sie Ihre noch nicht verwendeten Lyxumia-Pens im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C.
- Frieren Sie Lyxumia-Pens nicht ein und verwenden Sie Lyxumia nicht mehr, wenn es eingefroren war.
- Lassen Sie Ihren Pen vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

### Nach der Aktivierung des Pens:

- Lagern Sie Ihren Lyxumia-Pen nach der Aktivierung nicht über 30 °C. Frieren Sie Lyxumia nach der Aktivierung nicht ein.
- Lagern Sie Ihren Lyxumia-Pen nicht mit aufgesteckter Nadel. Durch eine aufgesteckte Nadel kann es zu Verunreinigungen und möglicherweise zum Eindringen von Luft kommen, was wiederum die Dosiergenauigkeit beeinträchtigen könnte.
- Einmal aktiviert, kann der Lyxumia-Pen bis zu 14 Tage lang verwendet werden. Entsorgen Sie einen benutzten Pen nach 14 Tagen. Tun Sie dies auch, wenn im Pen noch etwas vom Arzneimittel übrig ist.

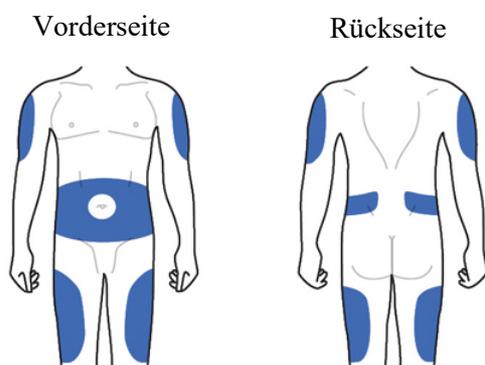
### Entsorgung

- Setzen Sie die Penkappe auf, bevor Sie Ihren Lyxumia-Pen entsorgen.
- Entsorgen Sie Ihren Lyxumia-Pen; fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr verwendete Arzneimittel entsorgen können.

### Pflege

- Gehen Sie vorsichtig mit Ihrem Lyxumia-Pen um.
- Sie können Ihren Lyxumia-Pen außen mit einem feuchten Tuch abwischen.
- Der Pen darf nicht durchnässt, gewaschen oder geschmiert werden, da er dadurch beschädigt werden kann.
- Wenn Sie vermuten, Ihr Lyxumia-Pen könnte beschädigt sein, verwenden Sie ihn nicht. Versuchen Sie nicht, den Pen zu reparieren.

### Injektionsareale



Lyxumia muss unter die Haut gespritzt werden und kann in jedes der oben blau dargestellten Areale injiziert werden. Dies sind Oberschenkel, Bauch oder Oberarm. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie richtig injizieren.

## Fragen und Antworten

### **Was soll ich tun, wenn ich vergessen habe, den Lyxumia-Pen zu aktivieren, bzw. wenn ich mir Lyxumia vor der Aktivierung injiziert habe?**

Wenn Sie sich Lyxumia vor der Aktivierung des Pens injiziert haben, korrigieren Sie dies bitte nicht, indem Sie sich eine zweite Dosis injizieren. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, ob Ihr Blutzucker kontrolliert werden sollte.

### **Was soll ich tun, wenn sich Luftblasen in dem Behältnis befinden?**

Kleine Luftblasen in dem Behältnis sind normal – sie werden Ihnen nicht schaden. Ihre Dosis ist korrekt und Sie können den Pen, wie in der Anleitung beschrieben, anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Hilfe benötigen.

### **Was soll ich tun, wenn bei der Aktivierung des Pens keine Flüssigkeit austritt?**

Möglicherweise ist die Nadel verstopft oder nicht richtig aufgeschraubt. Entfernen Sie die Nadel vom Pen, setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie nur die Schritte 4 und 5. Tritt noch immer keine Flüssigkeit aus, ist Ihr Lyxumia-Pen möglicherweise beschädigt. Verwenden Sie diese Lyxumia-Packung nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, um Hilfe zu erhalten.

### **Was soll ich tun, wenn der Injektionsknopf nur schwer zu drücken ist?**

Möglicherweise ist die Nadel verstopft oder nicht richtig aufgeschraubt. Ziehen Sie die Nadel aus der Haut und entfernen Sie die Nadel vom Pen. Setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie nur die Schritte D und E. Ist der Injektionsknopf noch immer schwer zu drücken, ist Ihr Lyxumia-Pen möglicherweise beschädigt. Verwenden Sie diese Lyxumia-Packung nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, um Hilfe zu erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zu Lyxumia oder Diabetes haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal oder kontaktieren Sie den örtlichen Vertreter von sanofi-aventis unter der Telefonnummer, die in der Lyxumia „Gebrauchsinformation: Information für Anwender“ (separat im Umkarton beigelegt) angegeben ist.

## Lyxumia

Lixisenatid

### BEDIENUNGSANLEITUNG

Startset – enthält zwei Fertigpens mit je **14** Dosen.

Ein grüner **10-Mikrogramm**-Pen (Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung). Jede Dosis enthält **10 Mikrogramm in 0,2 ml**.

Ein burgunderfarbener **20-Mikrogramm**-Pen (Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung). Jede Dosis enthält **20 Mikrogramm in 0,2 ml**.

### Abschnitt 1 – WICHTIGE INFORMATIONEN

**Lesen Sie diese Anweisungen sorgfältig durch, bevor Sie Ihre Lyxumia-Pens anwenden.**

Bewahren Sie diese Anleitung auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.

#### Informationen zum Lyxumia-Pen

- **Injizieren Sie nur eine Dosis pro Tag.**
- Jeder Lyxumia-Pen enthält 14 voreingestellte Dosen. Sie brauchen die erforderliche Dosis nicht einzustellen.
- Lassen Sie sich vor der Anwendung von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal erklären, wie man richtig injiziert.
- Wenn Sie nicht alle Hinweise vollständig und selbstständig befolgen oder den Pen nicht selbst handhaben können (z. B. wenn Sie schlecht sehen), wenden Sie ihn nur an, wenn Ihnen jemand dabei hilft.

#### Über Ihr Startset

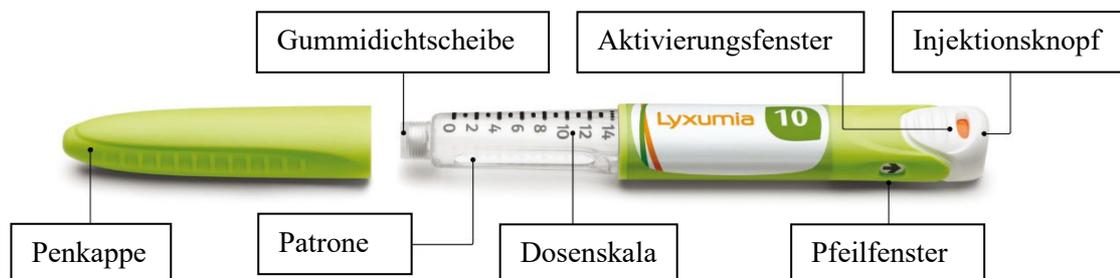
Das Lyxumia-Startset enthält zwei Pens unterschiedlicher Farbe. Jeder Pen enthält Lyxumia in einer anderen Stärke. Beide Pens werden auf die gleiche Art und Weise angewendet.

- Der grüne Pen enthält 14 voreingestellte Dosen; jede Dosis enthält 10 Mikrogramm Lyxumia.
- Der burgunderfarbene Pen enthält 14 voreingestellte Dosen; jede Dosis enthält 20 Mikrogramm Lyxumia.

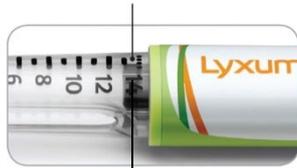
Sie müssen Ihre Behandlung unbedingt mit dem grünen 10-Mikrogramm-Lyxumia-Pen beginnen. Sie müssen zuerst alle 14 Dosen des grünen Pens aufbrauchen. Danach verwenden Sie den burgunderfarbenen 20-Mikrogramm-Lyxumia-Pen.

#### Über Ihre Lyxumia-Pens

##### Grüner 10-Mikrogramm-Lyxumia-Pen



## Burgunderfarbener 20-Mikrogramm-Lyxumia-Pen



### Schwarzer Kolben

Mit jeder Injektion schiebt sich der Kolben entlang der Dosenskala ein Stück vorwärts. Im Beispiel oben werden 13 verbliebene Dosen angezeigt.

- Diese Pens sind nur für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt. Wenden Sie sie nicht mit anderen gemeinsam an.
- Überprüfen Sie immer das Etikett und stellen Sie sicher, dass Sie den korrekten Lyxumia-Pen haben. Überprüfen Sie außerdem, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist. Die Anwendung eines falschen Arzneimittels kann Ihrer Gesundheit schaden.
- Versuchen Sie nicht, mit einer Spritze Flüssigkeit aus der Patrone zu entnehmen.

### Über Ihre Nadel (nicht in Packung enthalten)



Äußere Nadel-  
schutzkappe

Innere Nadel-  
schutzkappe

Nadel

Schutzfolie

- Verwenden Sie ausschließlich Nadeln, die für die Anwendung mit Ihren Lyxumia-Pens zugelassen sind. Benutzen Sie für Ihren Lyxumia-Pen Einmalnadeln der Stärke 29G bis 32G. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, welche Nadelstärke und -länge für Sie am besten geeignet ist.
- Wenn eine andere Person die Injektion vornimmt, muss diese darauf achten, niemanden versehentlich mit der Nadel zu verletzen. Dadurch könnten möglicherweise Infektionskrankheiten übertragen werden.
- Benutzen Sie für jede Injektion eine neue Nadel. Dadurch werden eine Verunreinigung von Lyxumia und eine mögliche Verstopfung der Nadel vermieden.

## Abschnitt 2 – AKTIVIERUNG

### Beginnen Sie Ihre Behandlung mit dem grünen 10-Mikrogramm-Lyxumia-Pen.

- Aktivieren Sie den burgunderfarbenen 20-Mikrogramm-Lyxumia-Pen erst dann, wenn Sie alle Dosen des grünen Pens aufgebraucht haben.
- Aktivieren Sie den Pen erst am Tag Ihrer ersten Injektion.

### Aktivieren Sie zuerst Ihren neu zu verwendenden Pen.

- **Vor Injektion der ersten Dosis** – vor der Injektion müssen Sie die überschüssige Flüssigkeit aus Ihrem neuen Pen entfernen. Dieser Vorgang ist einmalig durchzuführen und wird „Aktivierung“ genannt. Die Schritte 1 bis 5 zeigen Ihnen, wie Sie dabei vorgehen müssen.
- Die Aktivierung erfolgt, um sicherzustellen, dass der Pen richtig funktioniert und Sie bei Ihrer ersten Injektion die korrekte Dosis erhalten.
- **Sie dürfen** den Aktivierungsvorgang **nicht wiederholen**, da sonst der Inhalt Ihres Lyxumia-Pens nicht für 14 Anwendungen ausreicht.

Die folgenden Bilder zeigen, wie sich das Aktivierungsfenster auf dem Injektionsknopf Ihres Pens nach der Aktivierung verändert.

#### Neuer Pen

(oranges Fenster)



#### Pen bereit für Injektionen

(weißes Fenster)



Der Pen ist aktiviert und bereit für Injektionen. Nach der Aktivierung bleibt das Fenster weiß.

### So wird Ihr neuer Pen aktiviert

#### Schritt 1 Ziehen Sie die Penkappe ab und überprüfen Sie den Pen



Überprüfen Sie die Flüssigkeit. Die Flüssigkeit sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie das Startset nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Stellen Sie sicher, dass das Aktivierungsfenster orange ist.

#### Schritt 2 Befestigen Sie eine Nadel und entfernen Sie die Nadelschutzkappen



Verwenden Sie zur Aktivierung stets eine **neue Nadel**.

Entfernen Sie die Schutzfolie von der äußeren Nadelschutzkappe.

Bringen Sie Nadel und Pen in eine Linie. Halten Sie beide gerade, wenn Sie die Nadel befestigen.



Achten Sie darauf, sich nicht an der freiliegenden Nadel zu verletzen. Ziehen Sie die äußere und die innere Nadelschutzkappe ab. Bewahren Sie die äußere Nadelschutzkappe auf – Sie benötigen sie, um die gebrauchte Nadel nach der Injektion wieder zu entfernen.

### Schritt 3 Ziehen Sie den Injektionsknopf heraus



Ziehen Sie den Injektionsknopf fest bis zum Anschlag heraus.



Der Pfeil zeigt jetzt in Richtung der Nadel.

### Schritt 4 Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie diesen gedrückt, um die überschüssige Flüssigkeit zu entfernen



Zielen Sie mit der Nadel auf ein geeignetes Behältnis (z. B. einen Pappbecher oder ein Papiertaschentuch). So wird die Flüssigkeit aufgefangen und kann leicht entsorgt werden. **Drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein.** Sie können einen „Klick“ fühlen oder hören. **Halten Sie den Injektionsknopf vollständig eingedrückt und zählen Sie langsam bis 5, um die letzten Tropfen zu entfernen.**



Wenn keine Flüssigkeit austritt, lesen Sie im Abschnitt „Fragen und Antworten“ nach. Stellen Sie sicher, dass das Aktivierungsfenster nun weiß ist.

### Schritt 5 Der Pen ist nun aktiviert

**Aktivieren Sie diesen Pen nicht noch einmal.**

Zwischen der Aktivierung und Ihrer ersten Injektion **brauchen** Sie die Nadel **nicht** zu ersetzen.

**Für Ihre erste Dosis fahren Sie direkt mit Abschnitt 3 – Schritt C fort.**

Bitte umblättern

## Abschnitt 3 – DIE TÄGLICHE ANWENDUNG DES PENS

**Führen Sie die folgenden Schritte nur durch, wenn das Aktivierungsfenster weiß ist.**

**Spritzen Sie täglich nur eine Dosis.**



### Schritt A. Ziehen Sie die Penkappe ab und überprüfen Sie den Pen



Überprüfen Sie die Flüssigkeit. Die Flüssigkeit sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie das Startset nicht.

Falls Luftblasen vorhanden sind, lesen Sie bitte im Abschnitt „Fragen und Antworten“ nach.

Überprüfen Sie die Anzahl der Dosen im Pen. Die Anzahl wird durch die Stellung des schwarzen Kolbens auf der Dosenskala angezeigt.

Vergewissern Sie sich, dass das Aktivierungsfenster weiß ist. Ist das Aktivierungsfenster orange, gehen Sie zu Abschnitt 2.  
Überprüfen Sie die Beschriftung Ihres Pens, um sicherzustellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben.

**Schritt B. Befestigen Sie eine neue Nadel und entfernen Sie die Nadelschutzkappen**



Benutzen Sie für jede Injektion eine **neue Nadel**.  
Entfernen Sie die Schutzfolie von der äußeren Nadelschutzkappe.  
Bringen Sie Nadel und Pen in eine Linie. Halten Sie beide gerade, wenn Sie die Nadel befestigen.



Achten Sie darauf, sich nicht an der freiliegenden Nadel zu verletzen.  
Ziehen Sie die äußere und die innere Nadelschutzkappe ab. Bewahren Sie die äußere Nadelschutzkappe auf – Sie benötigen sie, um die gebrauchte Nadel nach der Injektion wieder zu entfernen.

**Schritt C. Ziehen Sie den Injektionsknopf heraus**



**Ziehen Sie den Injektionsknopf fest bis zum Anschlag heraus.**



Der Pfeil zeigt jetzt in Richtung der Nadel.

#### Schritt D. Drücken und Halten des Injektionsknopfs, um die Dosis zu injizieren



Bilden Sie eine Hautfalte und stechen Sie die Nadel ein (siehe Abschnitt „Injektionsareale“ für Körperstellen, in die Sie injizieren können).

**Drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein.** Sie können einen „Klick“ fühlen oder hören.

**Halten Sie den Injektionsknopf vollständig eingedrückt und zählen Sie langsam bis 5,** um die gesamte Dosis zu injizieren.

Ihre Dosis wurde nun verabreicht. Ziehen Sie die Nadel wieder aus der Haut.

#### Schritt E. Entfernen und entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion



Legen Sie die äußere Nadelschutzkappe auf eine ebene Oberfläche. Führen Sie die Nadel in die äußere Nadelschutzkappe ein.

Setzen Sie die äußere Nadelschutzkappe wieder fest auf.



Drücken Sie die äußere Nadelschutzkappe zusammen und drehen Sie mit ihrer Hilfe die Nadel vom Pen ab.



Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie die Nadel entsorgen können, die Sie nicht mehr verwenden. Setzen Sie die Penkappe wieder auf.

**Schritt F. Wiederholen Sie bei jeder Injektion alle Schritte in Abschnitt 3. Entsorgen Sie einen Pen 14 Tage nach der Aktivierung. Tun Sie dies auch, wenn im Pen noch etwas vom Arzneimittel übrig ist.**

Wenn Sie den grünen Pen entsorgt haben, lesen Sie weiter in **Abschnitt 4** und beginnen Sie mit der Anwendung des burgunderfarbenen Pens.

#### **Abschnitt 4 – WECHSEL ZUM BURGUNDERFARBENEN PEN**

**Alle Dosen des grünen 10-Mikrogramm-Pens sind aufgebraucht.**



Der grüne 10-Mikrogramm-Lyxumia-Pen ist leer, wenn der schwarze Kolben auf der Dosenskala auf „0“ steht und der Injektionsknopf nicht mehr vollständig herausgezogen werden kann.

Wenn der grüne 10-Mikrogramm-Lyxumia-Pen leer ist, setzen Sie Ihre Behandlung, wenn Ihre nächste Injektion fällig ist, mit dem burgunderfarbenen 20-Mikrogramm-Lyxumia-Pen fort. Dieser Pen wird auf die gleiche Art und Weise angewendet.

**Verwenden Sie nun den burgunderfarbenen 20-Mikrogramm-Pen.**



#### **Burgunderfarbener 20-Mikrogramm-Pen – Aktivierung**

Der burgunderfarbene 20-Mikrogramm-Lyxumia-Pen muss ebenfalls vor seiner Anwendung aktiviert werden. Befolgen Sie alle Schritte in Abschnitt 2.

#### **Burgunderfarbener 20-Mikrogramm-Pen – Anwendung**

Um eine Dosis mit dem burgunderfarbenen 20-Mikrogramm-Lyxumia-Pen zu injizieren, befolgen Sie bitte alle Schritte in Abschnitt 3. Wiederholen Sie bei jeder Injektion alle Schritte in Abschnitt 3, bis Ihr Pen leer ist.

## Aktivierungs- und Entsorgungstabelle

Tragen Sie in diese Tabelle ein, wann Sie Ihren Pen aktiviert haben und das Datum, an dem Sie ihn 14 Tage danach entsorgen müssen.

Pen	Aktivierungsdatum	Entsorgungsdatum
10 Mikrogramm	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 Mikrogramm	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

## Aufbewahrung

### Allgemeine Informationen

- Bewahren Sie Ihre Lyxumia-Pens an einem sicheren Platz auf, der für Kinder unzugänglich ist.
- Schützen Sie Ihre Lyxumia-Pens vor Staub und Schmutz.
- Setzen Sie nach jeder Anwendung die Penkappe wieder auf, um den Pen vor Licht zu schützen.
- Sie dürfen Lyxumia nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Vor der Aktivierung des Pens:

- Lagern Sie Ihre noch nicht verwendeten Lyxumia-Pens im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C.
- Frieren Sie Lyxumia-Pens nicht ein und verwenden Sie Lyxumia nicht mehr, wenn es eingefroren war.
- Lassen Sie Ihren Pen vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

### Nach der Aktivierung des Pens:

- Lagern Sie Ihren Lyxumia-Pen nach der Aktivierung nicht über 30 °C. Frieren Sie Lyxumia nach der Aktivierung nicht ein.
- Lagern Sie Ihren Lyxumia-Pen nicht mit aufgesteckter Nadel. Durch eine aufgesteckte Nadel kann es zu Verunreinigungen und möglicherweise zum Eindringen von Luft kommen, was wiederum die Dosiergenauigkeit beeinträchtigen könnte.
- Einmal aktiviert, kann der Lyxumia-Pen bis zu 14 Tage lang verwendet werden. Entsorgen Sie einen benutzten Pen nach 14 Tagen. Tun Sie dies auch, wenn im Pen noch etwas vom Arzneimittel übrig ist.

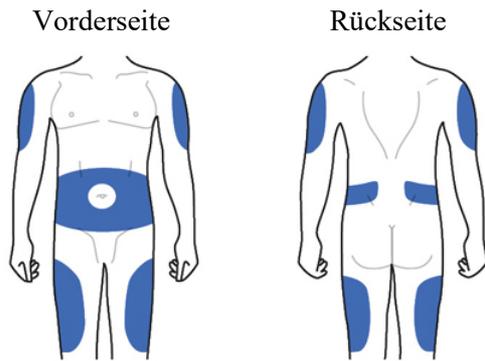
## Entsorgung

- Setzen Sie die Penkappe auf, bevor Sie Ihren Lyxumia-Pen entsorgen.
- Entsorgen Sie Ihren Lyxumia-Pen; fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr verwendete Arzneimittel entsorgen können.

## Pflege

- Gehen Sie vorsichtig mit Ihrem Lyxumia-Pen um.
- Sie können Ihren Lyxumia-Pen außen mit einem feuchten Tuch abwischen.
- Der Pen darf nicht durchnässt, gewaschen oder geschmiert werden, da er dadurch beschädigt werden kann.
- Wenn Sie vermuten, Ihr Lyxumia-Pen könnte beschädigt sein, verwenden Sie ihn nicht. Versuchen Sie nicht, den Pen zu reparieren.

## Injektionsareale



Lyxumia muss unter die Haut gespritzt werden und kann in jedes der oben blau dargestellten Areale injiziert werden. Dies sind Oberschenkel, Bauch oder Oberarm. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie richtig injizieren.

## Fragen und Antworten

### **Was soll ich tun, wenn ich vergessen habe, den Lyxumia-Pen zu aktivieren, bzw. wenn ich mir Lyxumia vor der Aktivierung injiziert habe?**

Wenn Sie sich Lyxumia vor der Aktivierung des Pens injiziert haben, korrigieren Sie dies bitte nicht, indem Sie sich eine zweite Dosis injizieren. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, ob Ihr Blutzucker kontrolliert werden sollte.

### **Was soll ich tun, wenn sich Luftblasen in dem Behältnis befinden?**

Kleine Luftblasen in dem Behältnis sind normal – sie werden Ihnen nicht schaden. Ihre Dosis ist korrekt und Sie können den Pen, wie in der Anleitung beschrieben, anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Hilfe benötigen.

### **Was soll ich tun, wenn bei der Aktivierung des Pens keine Flüssigkeit austritt?**

Möglicherweise ist die Nadel verstopft oder nicht richtig aufgeschraubt. Entfernen Sie die Nadel vom Pen, setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie nur die Schritte 4 und 5. Tritt noch immer keine Flüssigkeit aus, ist Ihr Lyxumia-Pen möglicherweise beschädigt. Verwenden Sie diese Lyxumia-Packung nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, um Hilfe zu erhalten.

### **Was soll ich tun, wenn der Injektionsknopf nur schwer zu drücken ist?**

Möglicherweise ist die Nadel verstopft oder nicht richtig aufgeschraubt. Ziehen Sie die Nadel aus der Haut und entfernen Sie die Nadel vom Pen. Setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie nur die Schritte D und E. Ist der Injektionsknopf noch immer schwer zu drücken, ist Ihr Lyxumia-Pen möglicherweise beschädigt. Verwenden Sie diese Lyxumia-Packung nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, um Hilfe zu erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zu Lyxumia oder Diabetes haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal oder kontaktieren Sie den örtlichen Vertreter von sanofi-aventis unter der Telefonnummer, die in der Lyxumia „Gebrauchsinformation: Information für Anwender“ (separat im Umkarton beigelegt) angegeben ist.