▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Eperzan 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Pen enthält nach der Rekonstitution 50 mg Albiglutid je 0,5-ml-Dosis.
Albiglutid ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus zwei Kopien einer 30-Aminosäuren-Sequenz von modifiziertem humanen Glucagon-like Peptid 1 besteht, die genetisch in Reihe mit Humanalbumin fusioniert wurden.
Albiglutid wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Saccharomyces-cerevisiae*-Zellen hergestellt.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver: weißes bis gelbes lyophilisiertes Pulver.
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Eperzan beträgt 30 mg einmal wöchentlich subkutan angewendet.
Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden.
Wird Eperzan einer laufenden Metformin-Therapie hinzugefügt, ist keine Änderung der Metformin- Dosis erforderlich. Möglicherweise muss bei Beginn einer Eperzan-Therapie die Dosis von gleichzeitig angewendeten Insulinsekretagoga (wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen) oder von Insulin reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Die Anwendung von Eperzan erfordert keine spezielle Blutzuckerselbstkontrolle. Allerdings kann bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.
Eperzan kann zu einer beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.
Eperzan sollte einmal wöchentlich jeweils am gleichen Wochentag angewendet werden. Der Wochentag, an dem Eperzan angewendet wird, kann, falls erforderlich, geändert werden, sofern die letzte Injektion 4 oder mehr Tage zurück liegt.
Wurde eine Injektion versäumt, sollte sie so bald wie möglich innerhalb von 3 Tagen nachgeholt werden. Anschließend kann die Behandlung am üblichen für die Injektion gewählten Wochentag fortgesetzt werden. Sind seit der versäumten Injektion mehr als 3 Tage vergangen, sollte diese Injektion ganz ausgelassen und die Behandlung mit der nächsten regulären Dosis am üblichen Wochentag fortgesetzt werden.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Lebensalters ist nicht erforderlich. Die klinische Erfahrung mit Patienten im Alter von ≥75 Jahren ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 60 bis 89 bzw. 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.2). Da nur sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (< 30 ml/min/1,73 m^2) und dialysepflichtigen Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Eperzan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen keine Studien zu Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eperzan bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht

erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Eperzan ist zur Anwendung vom Patienten selbst als subkutane Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm vorgesehen.

Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Jeder Peninjektor darf jeweils nur von einem Patienten verwendet werden und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Das lyophilisierte Pulver im Pen muss vor der Injektion rekonstituiert werden.

Vollständige Anleitung zur Rekonstitution und Anwendung von Eperzan, siehe Abschnitt 6.6 sowie die Gebrauchsanweisung in der Packungsbeilage.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eperzan und Insulin muss jedes Arzneimittel als separate Injektion gegeben werden. Die beiden Arzneimittel dürfen keinesfalls gemischt werden. Eperzan und Insulin können in die gleiche Körperregion gegeben werden, allerdings dürfen die Injektionsstellen nicht direkt nebeneinander liegen.

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

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Eperzan bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und Eperzan soll bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Eperzan soll nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit Eperzan über Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten müssen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss die Behandlung mit Eperzan ausgesetzt werden; falls sich die Pankreatitis bestätigt, soll die Behandlung mit Eperzan nicht wiederaufgenommen werden.

Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien

Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffen) oder Insulin ist das Hypoglykämierisiko erhöht. Daher muss gegebenenfalls die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.8).

Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Eperzan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (einschließlich schwerer Gastroparese) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Eperzan erhielten, litten häufiger an Durchfall, Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Derartige gastrointestinale Ereignisse können eine Dehydratation und Verschlechterung der Nierenfunktion nach sich ziehen.

Beendigung der Behandlung

Nach Beendigung der Behandlung kann die Wirkung von Eperzan anhalten, da die Albiglutid- Plasmakonzentration nur langsam über ungefähr 3 bis 4 Wochen abnimmt. Dies ist bei der Wahl und Dosierung anderer Arzneimittel entsprechend zu berücksichtigen, da Nebenwirkungen, und zumindest teilweise, die Wirkung fortbestehen können, bis die Albiglutid-Konzentration abnimmt.

Patientengruppen, bei denen das Arzneimittel nicht untersucht wurde

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV. Eperzan wurde nicht in Kombination mit prandialem Insulin, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitoren oder Natrium/Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2-)Inhibitoren untersucht.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Albiglutid in Kombination mit Thiazolidindionen allein, Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen bzw. Metformin + Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen vor.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Albiglutid verzögert die Magenentleerung und kann potenziell die Resorption von gleichzeitig angewendeten oralen Arzneimitteln beeinflussen. Nach Gabe einer 100-mg-Einzeldosis an gesunde Probanden verlangsamte Albiglutid die Magenentleerung im Vergleich zu Placebo sowohl in Bezug auf feste Stoffe als auch auf Flüssigkeiten (siehe Abschnitt 5.1). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite oder solchen, die eine sorgfältige klinische Überwachung erfordern, ist Vorsicht geboten.

Acarbose

Acarbose ist kontraindiziert bei Patienten mit Darmverschluss. Vorsicht ist geboten, wenn Acarbose gleichzeitig mit Albiglutid angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

Simvastatin

Bei Gabe einer Simvastatin-Einzeldosis (80 mg) zusammen mit *Steady-State*-Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich) nahm die AUC von Simvastatin um 40 % ab und die C_{max} um 18 % zu. Die AUC von Simvastatin-Säure stieg um 36 % und die C_{max} um etwa 100 % an. Es wurde eine Verkürzung der Halbwertszeit von Simvastatin und Simvastatin-Säure von ~ 7 Stunden auf 3,5 Stunden beobachtet.

Albiglutid hatte in klinischen Studien keinen Einfluss auf die Sicherheit von Simvastatin.

Digoxin

Albiglutid hatte keinen bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin-Einzeldosen (0,5 mg), wenn diese zu Steady-State-Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich) angewendet wurden.

Warfarin

Bei Gabe einer Einzeldosis an razemischem Warfarin (25 mg) zu *Steady-State*-Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich) wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des R- und S-Enantiomers von Warfarin beobachtet. Darüber hinaus hatte Albiglutid keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin (bestimmt über den INR-Wert).

Orale Kontrazeptiva

Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich im *Steady-State*) hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die *Steady-State*-Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums mit Norethisteron 0,5 mg und Ethinylestradiol 0,035 mg. Darüber hinaus wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Albiglutid und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das luteinisierende Hormon, das follikelstimulierende Hormon oder Progesteron beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eperzan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eperzan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Angesichts der langen Auswaschphase von Albiglutid sollte Eperzan mindestens 1 Monat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Anwendung von Eperzan in der Stillzeit stützen. Es ist nicht bekannt, ob Albiglutid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da Albiglutid ein Albumin-basiertes therapeutisches Protein ist, ist ein Übergang in die Muttermilch beim Menschen wahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Eperzan zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen. Bei den Nachkommen von Mäusen, die in der Trage- und Säugezeit mit Albiglutid behandelt wurden, wurde ein verringertes Körpergewicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Eperzan auf die Fertilität beim Menschen vor. Studien an Mäusen zeigten unter maternal toxischen Dosen verminderte Östruszyklen, jedoch keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Eperzan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffen) oder Insulin sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie Vorsichtsmaßnahmen treffen müssen, um beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen eine Hypoglykämie zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eperzan wurde in 8 placebo- oder aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien bei mehr als 2.300 Patienten angewendet.

Hintergrundtherapien waren in diesen Studien Diät und Bewegung, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, Insulin glargin oder eine Kombination von Antidiabetika.

Die Studiendauer reichte von 32 Wochen bis zu 3 Jahren. Die folgenden Häufigkeitsangaben entsprechen den kombinierten Daten für beide Dosen von Eperzan (30 mg oder 50 mg subkutan einmal wöchentlich).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in klinischen Studien war die akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien, die bei $\geq$ 5 % der mit Eperzan behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhö, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle enthält die Nebenwirkungen, die bei den mit Eperzan behandelten Patienten häufiger auftraten als bei den Patienten, die mit allen Vergleichsmedikationen behandelt wurden. Tabelle 1 enthält berichtete Nebenwirkungen aus einer gepoolten Analyse von sieben placebo- und aktiv- kontrollierten Phase-III-Studien über die gesamte Behandlungsphase.
Die Patientenhäufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus Phase-III-Studien während der gesamten Behandlungsdauer

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeits- reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen)	Hypoglykämie (bei Anwendung von Eperzan als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin oder Pioglitazon)		
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern/ Vorhofflattern		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit	Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung	Pankreatitis, Darmverschluss	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Allergische Reaktionen

Mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Pruritus, Erythem), einschließlich eines Falles mit generalisiertem Pruritus sowie Hautausschlag und Atemnot, wurden in klinischen Prüfungen mit Albiglutid berichtet.

Pankreatitis

Die Pankreatitis-Inzidenz in den klinischen Studien (Fälle, die als wahrscheinlich mit der Behandlung zusammenhängend eingestuft wurden) betrug 0,3 % für Eperzan, verglichen mit 0 % für Placebo und 0,1 % für die Vergleichsmedikationen (also Liraglutid, Pioglitazon, Glimepirid, Sitagliptin und Insulin glargin), jeweils mit oder ohne weitere antidiabetische Hintergrundtherapie (z. B. Metformin).

Gastrointestinale Ereignisse

Gastrointestinale Ereignisse waren unter Eperzan häufiger verglichen mit allen Vergleichsmedikationen (38% vs. 32 %). Am häufigsten berichtet wurden Diarrhö (13 % vs. 9 %), Übelkeit (12 % vs. 11 %), Erbrechen (5 % vs. 4 %) und Obstipation (5 % vs. 4 %). Die Mehrzahl der Ereignisse trat in den ersten 6 Monaten auf.
Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 15 bis 59 ml/min/1,73m^2) traten unter Eperzan häufiger gastrointestinale Ereignisse auf als bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion oder normaler Nierenfunktion.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (typischerweise mit Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz an der Injektionsstelle) traten bei 15 % der mit Eperzan gegenüber 7 % der mit allen Vergleichsmedikationen behandelten Patienten auf und führten bei 2 % aller mit Eperzan behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.

Immunogenität

Der prozentuale Anteil der Patienten, die während der Behandlung Antikörper gegen Albiglutid ausbildeten, betrug 4 % (128/2.934). In einem *In-vitro*-Test bewirkte keiner dieser Antikörper eine Neutralisierung der Wirkung von Albiglutid, die Antikörperbildung war im Allgemeinen vorübergehend und nicht mit einer verminderten Wirksamkeit assoziiert [bestimmt anhand von HbA_{1c} und Nüchternplasmaglukose (NPG)].
Auch wenn die meisten Patienten, bei denen Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten, keine Antikörper aufwiesen (~ 85 %), wurden Reaktionen an der Injektionsstelle bei Antikörper-positiven Patienten (41 %; n = 116) häufiger beschrieben als bei Antikörper-negativen Patienten (14 %; n = 1.927). Diese Ereignisse waren vorwiegend leicht ausgeprägt und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch. Ansonsten war das Profil der

unerwünschten Ereignisse bei Antikörper- positiven und Antikörper-negativen Patienten generell vergleichbar.

Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien, deren Behandlung die Hilfe einer weiteren Person erforderte, traten gelegentlich auf: 0,3 % bei mit Eperzan und 0,4 % bei mit den Vergleichssubstanzen behandelten Patienten. In klinischen Studien erhielten die meisten Patienten, bei denen ein schweres hypoglykämisches Ereignis eintrat, gleichzeitig einen Sulfonylharnstoff oder Insulin. In keinem Fall war eine stationäre Behandlung erforderlich und kein Fall führte zum Abbruch der Behandlung.

Bei Anwendung von Eperzan als Monotherapie war die Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien (< 3,9mmol/l) unter Eperzan 30 mg (2 %), Eperzan 50 mg (1 %) und Placebo (3 %) vergleichbar.

Die Rate von symptomatischen Hypoglykämien war höher, wenn Eperzan in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (15 % bis 22 %) oder Insulin (18 %) angewendet wurde, als wenn die Kombination keinen Sulfonylharnstoff und kein Insulin umfasste (1 % bis 4 %). Bei Patienten, die randomisiert anderen Vergleichsmedikationen zugeteilt worden waren, betrug die Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin 7 % bis 33 % und bei Kombinationen ohne diese Arzneimittel 2% bis 4 %.

Pneumonie

Eine Pneumonie trat bei 2 % der mit Eperzan gegenüber 0,8 % der mit allen Vergleichssubstanzen behandelten Patienten auf. Was die Pneumonien unter Eperzan betrifft, handelte es sich um einzelne Episoden bei Patienten, die an Studien mit einer Beobachtungszeit von 32 Wochen bis zu 3 Jahren teilnahmen.

Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Vorhofflimmern/Vorhofflattern trat bei 1 % der mit Eperzan und bei 0,5 % der mit allen Vergleichssubstanzen behandelten Patienten auf. Sowohl in der Eperzan-Gruppe als auch in allen Vergleichsgruppen waren Patienten mit Ereignissen im Allgemeinen männlich, älter oder hatten eine Einschränkung der Nierenfunktion.

Herzfrequenz

In den Phase-III-Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde ein geringer Anstieg der Herzfrequenz (1-2 Schläge pro Minute) mit Albiglutid beobachtet. In einer QT-Studie an gesunden Probanden wurde nach wiederholter Gabe von Albiglutid 50 mg ein Anstieg der Herzfrequenz um 6-8 Schläge pro Minute gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Behandlungsabbrüche

In klinischen Studien mit einer Dauer von mindestens 2 Jahren brachen 8 % der mit Eperzan behandelten Patienten die aktive Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, verglichen mit 6 % in der Gruppe mit allen Vergleichssubstanzen. Die häufigsten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Eperzan-Therapie führten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle und gastrointestinale Ereignisse (jeweils < 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes betrug die höchste angewendete Eperzan-Dosis 100 mg subkutan alle 4 Wochen für 12 Wochen. Diese Dosis war mit vermehrter Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen verbunden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Eperzan. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte eine geeignete supportive klinische Behandlung eingeleitet werden, die sich am klinischen Zustand des Patienten orientiert. Zu erwartende Symptome einer Überdosierung können starke Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen sein. Angesichts der Halbwertszeit von Albiglutid (5 Tage) ist gegebenenfalls eine längerfristige Beobachtung und Behandlung derartiger Symptome erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX13

Wirkmechanismus

Albiglutid ist ein Agonist des GLP-1-Rezeptors und steigert die glukoseabhängige Insulinsekretion. Albiglutid verlangsamt außerdem die Magenentleerung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Blutzuckerkontrolle

Eperzan senkt den Nüchternblutzuckerspiegel und verringert postprandiale Blutzuckerexkursionen. Der größte Teil der beobachteten Senkung des Nüchternblutzuckerspiegels ist nach einer Einzeldosis zu beobachten. Dies steht im Einklang mit dem pharmakokinetischen Profil von Albiglutid.
Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die 2 Gaben Albiglutid 32 mg (Tag 1 und Tag 8) erhielten, wurde an Tag 9 eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktion (24 %) der $AUC_{(0,5\text{-}4,5\ h)}$ des postprandialen Blutzuckerspiegels nach einem Standardfrühstück beobachtet.
Eine Einzeldosis Albiglutid 50 mg hatte keinen Einfluss auf die gegenregulierende Hormonantwort von Glucagon, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol oder Wachstumshormon auf eine Hypoglykämie.

Magenmotilität

Nach Gabe einer 100-mg-Einzeldosis an gesunde Probanden verlangsamte Albiglutid die Magenentleerung im Vergleich zu Placebo sowohl in Bezug auf feste Stoffe als auch auf Flüssigkeiten. Bezogen auf feste Stoffe verlängerte sich die $t_{1/2}$ der Magenentleerung von 1,14 h auf 2,23 h (p = 0,0112). Bezogen auf Flüssigkeiten verlängerte sich die $t_{1/2}$ der Magenentleerung von 0,28 h auf 0,69 h (p = 0,0018).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In 8 aktiv- oder placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien erhielten insgesamt 2.365 Patienten mit Typ 2 Diabetes Eperzan und 2.530 Patienten erhielten andere Studienmedikationen. In den Studien wurde die einmal wöchentliche Anwendung von Eperzan 30 mg und 50 mg untersucht, wobei in 5 der 8 Studien eine optionale Aufdosierung von 30 mg (einmal wöchentlich) auf 50 mg (einmal wöchentlich) Eperzan erlaubt war. Bezogen auf alle 8 klinischen Studien waren bei Berücksichtigung aller Behandlungsgruppen insgesamt 19 % der Patienten (n = 937) 65 Jahre oder älter und 2 % (n = 112) 75 Jahre oder älter; 52 % der Patienten waren männlich und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 33 kg/m^2. Siebenundsechzig Prozent der Patienten waren kaukasischer, 15 % afroamerikanischer/afrikanischer, 11 % asiatischer und 26 % hispanischer/Latino-Abstammung.
In demographischen Untergruppen (Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Dauer des Diabetes) wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Wirkung auf den Blutzuckerspiegel oder das Körpergewicht beobachtet.

Monotherapie

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie (n = 296) bei Patienten untersucht, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Patienten wurden zu Eperzan 30 mg einmal wöchentlich, Eperzan 30 mg einmal wöchentlich mit Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich in Woche 12 oder Placebo randomisiert (1:1:1). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Eperzan 30 mg und 50 mg s.c. einmal wöchentlich resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 verglichen mit Placebo. Die Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert war unter 30 mg (0,9 %) und 50 mg Eperzan (1,1 %) einmal wöchentlich auch nach 6 Monaten statistisch signifikant (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie nach 52 Wochen zu zwei Eperzan-Dosen (30 oder 50 mg s.c. wöchentlich) als Monotherapie

	Eperzan 30 mg wöchentlich	***Eperzan 50 mg wöchentlich***	***Placebo***
ITT[a] (n)	n = 100	n = 97	n = 99
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 52[b] Differenz zu Placebo[b] (95 %-KI)	8,05 -0,70 -0,8 (-1,1; -0,6) [c]	8,21 -0,9 -1,0 (-1,3; -0,8) [c]	8,02 +0,2
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7 % erreichten	49	40	21
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 52[b] Differenz zu Placebo[b] (95 %-KI)	96 -0,4 0,3 (-0,9; 1,5)	97 -0,9 -0,2 (-1,4; 1,0)	96 -0,7

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Kombinationstherapie

Add-on-Therapie zu Metformin

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 999) untersucht. In der Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. einmal wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich nach mindestens 4 Wochen) mit Sitagliptin 100 mg pro Tag, Glimepirid 2 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 4 mg pro Tag) oder Placebo verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥1.500 mg pro Tag.
Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} nach 2 Jahren gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit

Placebo. Tabelle 3 enthält die Ergebnisse aus Woche 104. Eperzan zeigte eine Senkung des Blutzuckerspiegels und war Placebo, Sitagliptin bzw. Glimepirid im Hinblick auf die Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert statistisch überlegen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Ergebnisse einer placebokontrollierten Vergleichsstudie nach 104 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Sitagliptin 100 mg pro Tag und Glimepirid 2 bis 4 mg pro Tag als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin ≥1.500 mg pro Tag nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	***Placebo + Metformin ≥ 1.500 pro Tag***	***Sitagliptin 100 mg pro Tag + Metformin ≥ 1.500 pro Tag***	***Glimepirid 2 bis 4 mg pro Tag + Metformin ≥1.500 pro Tag***
ITT [a] (n)	297	100	300	302
HbA_{1c} (%)				
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 104[b] Differenz zu Placebo + Metformin[b], (95 %-KI) Differenz zu Sitagliptin + Metformin[b], (95 %-KI) Differenz zu Glimepirid + Metformin[b], (95 %-KI)	8,1 -0,6 -0,9 (-1,2; -0,7)[c] -0,4 (-0,5; -0,2)[c] -0,3 (-0,5; -0,1)[c]	8,1 +0,3	8,1 -0,3	8,1 -0,4
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	39	16	32	31
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 104[b] Differenz zu Placebo + Metformin[b], (95 %-KI) Differenz zu Sitagliptin + Metformin[b], (95 %-KI) Differenz zu Glimepirid + Metformin[b], (95 %-KI)	90 -1,2 -0,2 (-1,1; 0,7) -0,4 (-1,0; 0,3) -2,4 (-3,0; -1,7)[c]	92 -1,0	90 -0,9	92 +1,2

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Pioglitazon

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 299) untersucht. In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich bei Patienten, die durch Pioglitazon ≥30 mg pro Tag (mit oder ohne Metformin ≥1.500 mg pro Tag) nicht ausreichend eingestellt waren, mit Placebo verglichen.

Nach 52 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in statistisch signifikanten Reduktionen des HbA_{1c} (-0,8 % unter Eperzan vs. -0,1 % unter Placebo; p < 0,05) und des NPG (-1,3 mmol/l unter Eperzan vs. +0,4 mmol/l unter Placebo; p < 0,05) gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Die Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Pioglitazon ≥30 mg pro Tag ± Metformin ≥1.500 mg pro Tag nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg wöchentlich + Pioglitazon ≥30 mg pro Tag (+/- Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag)	***Placebo + Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (+/- Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag)***
ITT[a] (n)	n = 150	n = 149
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 52[b] Differenz zu Placebo + Pioglitazon[b] (95 %- KI)	8,1 -0,8 -0,8 (-1,0; -0,6) [c]	8,1 -0,05
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	44	15
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 52[b]	98 0,3	100 +0,5

Differenz zu Placebo + Pioglitazon[b] (95 %- KI)	-0,2 (-1,2; 0,8)	

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Metformin plus einem Sulfonylharnstoff

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 657) untersucht. In der Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich nach mindestens 4 Wochen) mit Placebo oder Pioglitazon 30 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 45 mg/Tag) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag plus Glimepirid 4 mg pro Tag. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo. Nach 52 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Die Behandlung mit Eperzan erreichte für den HbA_{1c} nicht das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %) gegenüber Pioglitazon. Die Änderung des Körpergewichts unter Eperzan unterschied sich nicht signifikant von der Änderung unter Placebo, war aber signifikant geringer im Vergleich zu Pioglitazon (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Ergebnisse einer placebokontrollierten Vergleichsstudie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich) vs. Pioglitazon 30 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 45 mg/Tag) als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin + einen Sulfonylharnstoff (Glimepirid 4 mg pro Tag) nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich + Metformin ≥1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag	***Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag***	***Pioglitazon + Metformin ≥1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag***
ITT[a] (n)	269	115	273
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,2	8,3	8,3
Änderung in Woche 52[b]	-0,6	+0,33	-0,80
Differenz zu Placebo + Met + Glim[b] (95 %-KI)	-0,9 (-1,1; -0,7)[c]		
Differenz zu Pioglitazon + Met + Glim[b] (95 %-KI)	0,3 (0,1; 0,4)		
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	30	9	35
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	91	90	91
Änderung in Woche 52[b]	-0,4	-0,4	+4,4
Differenz zu Placebo + Met + Glim[b] (95 %-KI)	-0,03 (-0,9; 0,8)		
Differenz zu Pioglitazon + Met + Glim[b] (95 %-KI)	-4,9 (-5,5; -4,2)[c]		

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Insulin glargin

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen, randomisierten, offenen Multicenterstudie, die auf Nichtunterlegenheit ausgelegt war, untersucht (n = 563). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. einmal wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg, wenn nach 8 Wochen keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht war) mit prandialem Insulin lispro (angewendet täglich zu den Mahlzeiten, beginnend mit einer Standarddosis und Dosisanpassungen entsprechend der Wirkung) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Insulin glargin (beginnend mit 10 Einheiten und aufdosiert auf ≥ 20 Einheiten pro Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Nach 26 Wochen betrug die mittlere Tagesdosis an Insulin glargin bei den mit Eperzan behandelten Patienten 53 I.E. und bei den mit Insulin lispro behandelten Patienten 51 I.E. Die mittlere Tagesdosis an Insulin lispro betrug nach 26 Wochen 31 I.E. und nach 52 Wochen erhielten 69% der mit Eperzan behandelten Patienten 50 mg wöchentlich. Nach 26 Wochen betrug die Zwischen- Gruppen Differenz beim HbA_{1c} zwischen Eperzan und Insulin lispro 0,2 % und erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,4 %). Die Behandlung mit Eperzan resultierte in einer mittleren Reduktion des Körpergewichts (-0,7 kg), während es unter Insulin lispro zu einer mittleren Gewichtszunahme kam (+0,8 kg); die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch

signifikant (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Ergebnisse einer Vergleichsstudie nach 26 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) und prandialem Insulin lispro als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Insulin glargin allein nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan + Insulin glargin (≥ 20 Einheiten pro Tag)	***Insulin lispro + Insulin glargin (≥ 20 Einheiten pro Tag)***
ITT[a] (n)	n = 282	n = 281
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 26[b] Differenz zu Insulin lispro[b] (95 %-KI) p-Wert (Nichtunterlegenheit)	8,47 -0,8 -0,2 (-0,3; 0,0) < 0,0001	8,43 -0,6
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	30 %	25 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 26[b] Differenz zu Insulin lispro[b] (95 %-KI)	93 -0,7 -1,5 (-2,1; -1,0) [c]	92 +0,8

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Bei den Patienten, die die Studie abschlossen (52 Wochen), betrug die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Eperzan (n = 121) -1,0 % und unter Insulin lispro (n = 141) -0,9 %. Die adjustierte mittlere Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 52 Wochen unter Eperzan (n = 122) -1,0 kg und unter Insulin lispro (n = 141) +1,7 kg.

Diese Daten schließen die Daten aus der Anwendung von Antidiabetika aus, die für den Fall erlaubt waren, dass nach der Beurteilung der Wirksamkeit die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels überschritten wurden.

Aktiv kontrollierte Studie vs. Insulin glargin als Add-on-Therapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten (2:1), offenen Nichtunterlegenheitsstudie mit Insulin glargin als Kontrolle untersucht (n = 735). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) mit Insulin glargin (beginnend mit 10 Einheiten und wöchentlicher Aufdosierung gemäß Produktinformation) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥1.500 mg pro Tag (mit oder ohne Sulfonylharnstoff). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die Gesamt-Tagesdosis an Insulin glargin lag bei Studienbeginn zwischen 2 und 40 Einheiten (mediane Tagesdosis von 10 Einheiten) und in Woche 52 zwischen 3 und 230 Einheiten (mediane Tagesdosis von 30 Einheiten). Die mediane Tagesdosis an Insulin glargin vor Anwendung einer Bedarfstherapie wegen Hyperglykämie betrug bei Studienbeginn 10 Einheiten (Spanne: 2 bis 40 Einheiten) und nach 52 Wochen 30 Einheiten (Spanne: 3 bis 230 Einheiten). Zum Zeitpunkt 156 Wochen waren 77 % der mit Eperzan behandelten Patienten auf 50 mg s.c. wöchentlich aufdosiert. Die Zwischen-Gruppen Differenz für Eperzan und Insulin glargin in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 52 Wochen 0,1 % (-0,04; 0,27) und erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %). Unter Eperzan wurde eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts und unter Insulin glargin eine Zunahme des Körpergewichts beobachtet; die Differenz in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts war statistisch signifikant (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Vergleichsstudie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) und Insulin glargin (wöchentliche Aufdosierung gemäß Produktinformation) als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin ± Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich ± Metformin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff)	***Insulin glargin ± Metformin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff)***
ITT[a] (n)	496	239
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 52[b] Differenz zu Insulin glargin[b] (95 %-KI) p-Wert (Nichtunterlegenheit)	8,28 -0,7 0,1 (-0,04; 0,3) [c] < 0,0086	8,36 -0,8
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	32	33

Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 52[b] Differenz zu Insulin glargin[b] (95 %-KI)	95 -1,1 -2,6 (-3,2; -2,0) [c]	92 1,6

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Bei Patienten, die über mindestens 104 Wochen behandelt wurden, betrug die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Eperzan (n = 182) -0,97 % und unter Insulin glargin (n = 102) -1,04 %. Die adjustierte mittlere Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangsgewicht betrug nach 104 Wochen unter Eperzan (n = 184) -2,6 kg und unter Insulin glargin (n = 104) +1,4 kg. Diese Daten schließen die Daten aus der Anwendung von Antidiabetika aus, die für den Fall erlaubt waren, dass nach der Beurteilung der Wirksamkeit die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels überschritten wurden.

Aktiv kontrollierte Studie vs. Liraglutid in Kombination mit Metformin, einem Thiazolidindion oder einem Sulfonylharnstoff (als Monotherapie oder Zweifachtherapie)

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 32-wöchigen, randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie mit Liraglutid als Vergleichssubstanz untersucht (n = 805). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich in Woche 6) bei Patienten, die durch eine Monotherapie oder Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (Metformin, Thiazolidindion oder Sulfonylharnstoffen) nicht ausreichend eingestellt waren, mit Liraglutid 1,8 mg pro Tag (mit Aufdosierung von 0,6 mg in Woche 1 und 1,2 mg in Woche 1 bis Woche 2) verglichen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 32 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Eperzan erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit gegenüber Liraglutid für den HbA_{1c} nicht (Grenzwert von 0,3 %) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie nach 32 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Liraglutid 1,8 mg pro Tag[a]

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich	***Liraglutid 1,8 mg pro Tag***
„Intent-to-treat"-Population (n)	402	403
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 32[b] Differenz zu Liraglutid[b] (95 %-KI) p-Wert (Nichtunterlegenheit)	8,2 % -0,8 0,2 (0,1; 0,3) p = 0,0846	8,2 % -1,0
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	42 %	52 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 32[b] Differenz zu Liraglutid[b] (95 %-KI)	92 -0,6 1,55 (1,05; 2,06) [c]	93 -2,2

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Aktiv kontrollierte Studie vs. Sitagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und unterschiedlich stark ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie bei 486 Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht, deren Blutzucker durch das aktuelle Behandlungsschema aus Diät und Bewegung oder einer anderen antidiabetischen Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) wurde mit Sitagliptin verglichen. Die Dosierung von Sitagliptin erfolgte in Abhängigkeit der Kreatinin- Clearance, die gemäß Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde (100 mg pro Tag bei leichter, 50 mg pro Tag bei mittelschwerer und 25 mg pro Tag bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion).

Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert.

Nach 26 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Sitagliptin. Die Modell-adjustierte mittlere Abnahme des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug unter Eperzan -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98) bzw. -1,08 (n = 19) bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73m^2), mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73m^2) bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1.73m^2) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. Ergebnisse einer Studie nach 26 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Sitagliptin (Dosierung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion) bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion

	Eperzan	***Sitagliptin***

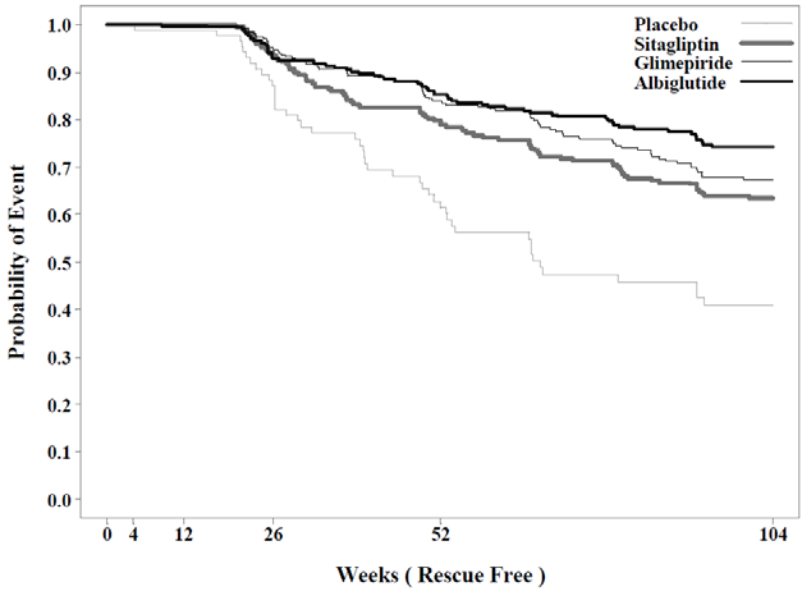
	30 mg/50 mg wöchentlich	
„Intent-to-treat"-Population (n)	246 (125 leicht, 98 mittelschwer, 19 schwer)[a]	240 (122 leicht, 99 mittelschwer, 15 schwer)[a]
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 26[b] Differenz zu Sitagliptin[b] (95 %-KI)	8,1 -0,8 -0,3 (-0,5; -0,2)[c]	8,2 -0,5
Anteil, der einen HbA_{1c} < 7 % erreichte	43 %	31 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert) Änderung in Woche 26[b] Differenz zu Sitagliptin[b] (95 %-KI)	84 -0,8 -0,6 (-1,1; -0,1)[c]	83 -0,19

[a] „Intent-to-treat"-Population – Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF)
[b] Adjustierter Mittelwert
[c] p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Dauerhaftigkeit der Blutzuckerkontrolle

Abbildung 1 zeigt die Dauerhaftigkeit der durch Eperzan erzielten Blutzuckerkontrolle über die Zeit im Vergleich zu anderen Klassen von Antidiabetika für Typ 2 Diabetes und Placebo als Zusatztherapie zu Metformin.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauerhaftigkeit der erzielten Blutzuckerkontrolle (bestimmt anhand der Zeit bis zu einer Bedarfstherapie) unter Eperzan im Vergleich zu zwei aktiven Vergleichssubstanzen (Sitagliptin und Glimepirid) und Placebo



x-Achse: Wochen (ohne Bedarfstherapie), y-Achse: Wahrscheinlichkeit für Ereignis

Nüchternplasmaglukose

Die Behandlung mit Eperzan als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika resultierte in einer Reduktion der Nüchternplasmaglukose gegenüber dem Ausgangswert von 1,3 bis 2,4 mmol/l verglichen mit Placebo. Der größte Teil der Reduktion wurde in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtet.

Kardiovaskuläre Beurteilung:

In einer Metaanalyse zu 9 klinischen Studien (8 große Wirksamkeitsstudien und 1 Phase-II-Studie zur Dosisfindung) mit einer Dauer von bis zu 3 Jahren wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Eperzan (n = 2.524) im Vergleich zu allen in diesen Studien eingesetzten Vergleichssubstanzen untersucht (n = 2.583). Der Endpunkt MACE+ (Major Adverse Cardiac Events plus) umfasste zusätzlich zu den MACE-Endpunkten (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Todesfall) stationäre Behandlungen wegen instabiler Angina pectoris. Die Hazard Ratio für Eperzan vs. Vergleichssubstanzen betrug für MACE+ 1,0 (95 %-KI: 0,68; 1,49). Die Inzidenzrate für ein erstes MACE+-Ereignis betrug unter Eperzan 1,2 Ereignisse je 100 Personenjahre und unter der Gesamtheit der Vergleichssubstanzen 1,1 Ereignisse je 100 Personenjahre.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eperzan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach s.c. Gabe einer 30-mg-Einzeldosis an Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden maximale Konzentrationen 3 bis 5 Tage nach Dosierung erreicht; die mittlere maximale Albiglutid- Konzentration (C_{max}) betrug 1,74 µg/ml und die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) 465 µg.h/ml. Nach s.c. Gabe von 30 mg oder 50 mg Albiglutid betrugen die durchschnittlichen wöchentlichen Steady-State-Konzentrationen, die in populationspharmakokinetischen Analysen von Patientendaten aus Phase-III-Studien errechnet wurden, etwa 2,6 µg/ml bzw. 4,4 µg/ml. Die Steady- State-Exposition wird bei einmal wöchentlicher Gabe nach 3-5 Wochen erzielt. Die durch die 30-mg- Dosis bzw. 50-mg-Dosis erreichten Expositionen standen im Einklang mit einem dosisproportionalen Anstieg. Allerdings wurde bei gesunden Probanden unter der 50-mg-Dosis an Tag 36 eine Steady- State-Konzentration von 7,39 µg/ml gemessen, die damit höher war als die in populationspharmakokinetischen Analysen von Patientendaten aus Phase-III-Studien vorausberechnete Konzentration. Die s.c. Injektion von Albiglutid in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm lieferte eine vergleichbare Exposition.

Verteilung

Das errechnete mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Albiglutid nach s.c. Gabe beträgt 11 Liter. Da Albiglutid ein Albumin-Fusionsmolekül ist, wurde die Plasmaproteinbindung nicht untersucht.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Albiglutid als Protein über den Abbau in kleine Peptide und einzelne Aminosäuren durch ubiquitäre proteolytische Enzyme metabolisiert wird.

Elimination

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analysen von Patientendaten aus Phase-III- Studien und gemessenen Werten beträgt die mittlere scheinbare Clearance von Albiglutid 67 ml/h und die Eliminationshalbwertszeit etwa 5 Tage.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

Einer populationspharmakokinetischen Analyse zufolge, die die Daten einer Phase-III-Studie zu Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion berücksichtigte, war die Exposition bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion um 30 bis 40 % höher als bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und normaler Nierenfunktion. Darüber hinaus zeigte auch eine klinisch-pharmakologische Studie bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion bzw. Hämodialysepatienten einen vergleichbaren Anstieg der Exposition gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Unterschiede wurden als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien zu den Auswirkungen einer Einschränkung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Eperzan durchgeführt. Therapeutische Proteine wie Albiglutid werden über weit verbreitete proteolytische Enzyme abgebaut, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind.

Daher ist nicht davon auszugehen, dass eine Änderung der Leberfunktion Einfluss auf die Elimination von Eperzan hat (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Den Ergebnissen von populationspharmakokinetischen Analysen nach zu urteilen hat das Geschlecht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance.

Rasse und ethnische Zugehörigkeit

Den Ergebnissen von populationspharmakokinetischen Analysen nach zu urteilen, die Daten von Patienten kaukasischer, afroamerikanischer/afrikanischer, asiatischer, hispanischer/nicht-hispanischer Abstammung berücksichtigten, haben die Faktoren Rasse und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik der Eperzan-Clearance.

Japanische Patienten hatten eine um etwa 30 bis 40 % höhere Exposition als Patienten kaukasischer Abstammung, was wahrscheinlich auf das niedrigere Körpergewicht zurückzuführen ist. Dieser Effekt wurde als klinisch nicht relevant betrachtet.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Einer populationspharmakokinetischen Analyse zu Personen im Alter von 24-83 Jahren nach zu urteilen hat der Faktor Alter keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Albiglutid (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

Das Körpergewicht hat im Bereich von 44 bis 158 kg keinen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Albiglutid. Eine Zunahme des Körpergewichts um 20 % hatte eine Zunahme der Clearance um etwa 18,5 % zur Folge.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern und Jugendlichen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Da Albiglutid ein rekombinan-

tes Protein ist, wurden keine Studien zur Genotoxizität durchgeführt.
In einer 52-wöchigen Studie an Affen, wurde unter 50 mg/kg/Woche (das 75-Fache der klinischen Exposition auf Grundlage der AUC) eine geringfügige, mit einer Hypertrophie der Azinuszellen verbundene Zunahme des Pankreasgewichts beobachtet. Darüber hinaus wurde eine geringfügige Zunahme der Anzahl der Inselzellen beschrieben. Die Veränderungen im Pankreas waren nicht mit histomorphologischen Anomalien verbunden oder mit Hinweisen auf eine vermehrte Proliferation.
Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Albiglutid durchgeführt, wegen der Immunogenität an Nagetierspezies. In 2-jährigen Studien zum kanzerogenen Potential anderer GLP-1- Rezeptoragonisten wurden bei Nagetierspezies C-Zell-Tumoren der Schilddrüse beobachtet. Die in den Studien zu diesen anderen Substanzen bei Nagetierspezies beobachteten C-Zell-Hyperplasien und C-Zell-Tumoren der Schilddrüse waren mit einem Anstieg der Calcitonin-Serumkonzentration verbunden. In einer 21-tägigen Studie an Mäusen verursachte auch Albiglutid einen dosisabhängigen Anstieg der Calcitonin-Serumkonzentration, so dass Schilddrüsentumoren bei Nagetierspezies auch unter Albiglutid theoretisch möglich sind. In den Schilddrüsen von Affen, die für bis zu 52 Wochen bis zu 50 mg/kg/Woche (das 75-Fache der klinischen Exposition auf Grundlage der AUC) erhielten, wurden keine Albiglutid-bedingten Veränderungen festgestellt. Die klinische Relevanz der bei Nagetierspezies beobachteten C-Zell-Tumoren der Schilddrüse ist nicht bekannt.
In Studien zur Reproduktionstoxizität von Albiglutid an Mäusen hatten Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag (ein niedriges Vielfaches der klinischen Exposition) keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität. Unter 50 mg/kg/Tag, einer maternal toxischen Dosis (Reduktion des Körpergewichts und verminderte Futteraufnahme), wurden verminderte Östruszyklen beobachtet. Unter 50 mg/kg/Tag (ein niedriges Vielfaches der klinischen Exposition) wurden Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung (embryofetale Letalität und Fehlbildungen des Skelettsystems) beobachtet. Die Nachkommen von Mäusen, die während der Organogenese 50 mg/kg/Tag erhielten, hatten vor dem Absetzen ein geringeres Körpergewicht (das sich nach dem Absetzen normalisierte) und zeigten Dehydratation und niedrige Körpertemperatur sowie eine Verzögerung der Separation von Eichel und Vorhaut. Unter 5 mg/kg/Tag (eine Exposition vergleichbar mit der klinischen Exposition) wurden keine Auswirkungen beobachtet.
In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen, die in der Trage- oder Säugezeit ≥ 1 mg/kg/Tag Albiglutid (eine Exposition unterhalb der klinischen Exposition) erhielten, wurde in der F1-Generation ein verringertes Körpergewicht vor dem Absetzen beobachtet. Das verringerte Körpergewicht in der F1-Generation normalisierte sich nach dem Absetzen, mit Ausnahme weiblicher F1-Nachkommen von Muttertieren, die perinatal (Ende der Gestation bis 10 Tage nach der Geburt) ≥ 5 mg/kg/Tag erhielten. Es wurden keine weiteren Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Albiglutid wurde in Spuren im Plasma der Nachkommen nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Körpergewicht bei den Nachkommen auf eine direkte Wirkung von Albiglutid auf die Nachkommen oder sekundär auf die Auswirkungen beim Muttertier zurückzuführen war.
In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen wurde unter allen Dosen (≥1 mg/kg/Tag) eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei den säugenden Weibchen festgestellt. In früheren toxikologischen Studien an nicht-säugenden Mäusen, nicht-trächtigen Mäusen und trächtigen Mäusen, wurde keine Mortalität beobachtet. Diese Beobachtungen sind mit dem bereits zuvor bei Mäusen beschriebenen Ileussyndrom in der Säugezeit vereinbar. Da die relative Belastung durch den Energiebedarf beim Stillen beim Menschen deutlich geringer ist als bei Mäusen und Menschen große Energiereserven haben, wird die bei säugenden Mäusen beobachtete Mortalität für den Menschen als nicht relevant erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Dinatriumhydrogenphosphat
Trehalose-Dihydrat
Mannitol (E421)
Polysorbat 80

Lösungsmittel:

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

2 Jahre.
Nach der Rekonstitution muss der Pen innerhalb von 8 Stunden verwendet werden. Nach Aufsetzen der Nadel ist der Pen sofort zu verwenden, ansonsten kann die Lösung in der Nadel austrocknen und diese verstopfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern bei 2°C - 8°C. Nicht einfrieren.
Die Pens können vom Patienten vor der Anwendung bei Raumtemperatur bis zu 30°C, für insgesamt nicht mehr als 4 Wochen, aufbewahrt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss der Pen entweder verwendet oder entsorgt werden.
Dauer der Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zweikammer-Patrone mit einem Körper aus Typ-1-Glas, versiegelt mit einem Bromobutyl- Gummistopfen und einem Bromobutyl-Verschlussplättchen in einem Schnappdeckel aus Polypropylen. Jede Patrone befindet sich in einem zur einmaligen Anwendung bestimmten Einweg- Peninjektor (Pen) aus Kunststoff.
Jeder Pen gibt eine Einzeldosis Eperzan von 50 mg in einem Volumen von 0,5 ml ab.

Packungsgrößen:

Umkarton mit 4 Einzeldosis-Pens und 4 Pen-Nadeln.
Bündelpackung bestehend aus 12 Einzeldosis-Pens und 12 Pen-Nadeln (3 Packungen mit 4 Pens und 4 Nadeln).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

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

Hinweise zur Anwendung

Einmal gefrorenes Eperzan darf nicht mehr verwendet werden.
Es muss geprüft werden, ob im Ziffernfenster des Pens die Ziffer „1“ sichtbar ist. Den Pen nicht verwenden, wenn im Fenster die „1“ nicht zu sehen ist.

Rekonstitution und Anwendung durch den Patienten

Ausführliche Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung für den Patienten enthält die Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage.

Alternative Methode der Rekonstitution (nur zur Anwendung durch medizinisches Fachpersonal):

Die Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthält die Anweisung für den Patienten, nach dem Mischen des lyophilisierten Pulvers mit dem Lösungsmittel bei einem 30-mg-Pen 15 Minuten und bei einem 50-mg-Pen 30 Minuten zu warten, um die Rekonstitution sicherzustellen. Medizinisches Fachpersonal kann die folgende alternative Methode für die Rekonstitution wählen, mit der das Pulver schneller in Lösung gebracht werden kann. Da bei dieser Methode fachgerechtes Schwenken und eine visuelle Inspektion der Lösung wichtig sind, darf sie nur durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden.
Prüfen Sie den Pen hinsichtlich der „1“ im Zahlenfenster und dem Verfalldatum.Folgen Sie den Anweisungen bis zu dem Punkt, an dem die Patrone gedreht wird, bis im Fenster eine „2“ erscheint und ein „Klick“ zu hören ist. Dadurch wird das in der hinteren Kammer der Patrone befindliche Lösungsmittel mit dem lyophilisierten Pulver in der vorderen Kammer gemischt. Den Pen mit der durchsichtigen Patrone nach oben zeigend eine Minute lang vorsichtig schwenken. Nicht schütteln, da dies zu Schaumbildung führen kann. Inspizieren und den Pen solange weiter schwenken, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Beim 30-mg-Pen ist das Pulver in der Regel nach 2 Minuten vollständig aufgelöst, allerdings kann dies auch bis zu 5 Minuten dauern. Die vollständige Auflösung des Pulvers muss durch visuelle Inspektion bestätigt werden, bei der die Lösung klar und frei von Partikeln sein muss. Beim 50-mg-Pen ist das Pulver in der Regel nach 7 Minuten vollständig aufgelöst, dies kann aber auch bis zu 10 Minuten dauern. Eine kleine Menge Schaum auf der Oberfläche der Lösung am Ende der Rekonstitution ist normal. Nach der Rekonstitution müssen die weiteren Schritte in der Gebrauchsanweisung zum Aufsetzen der Nadel, Laden des Peninjektors und Gabe der Injektion befolgt werden.
Eperzan nur anwenden, wenn die Lösung klar und gelb ist und keine Partikel enthält.

7. Inhaber der Zulassung

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny,
Carrigaline,
County Cork,
Irland

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/908/002,004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. März 2014

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.