

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dos (0,2 ml) innehåller 10 mikrogram (μg) lixisenatid (50 mikrogram per ml).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dos innehåller 540 mikrogram metakresol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lyxumia är indicerat för behandling hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att uppnå glykemisk kontroll i kombination med orala glukossänkande läkemedel och/eller basinsulin när dessa i kombination med diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4 och 5.1 för tillgängliga data angående de olika kombinationerna).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos: behandlingen initieras med 10 mikrogram Lyxumia en gång dagligen i 14 dagar.

Underhållsdos: en fast underhållsdos på 20 mikrogram Lyxumia en gång dagligen startas dag 15.

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvätska, lösning finns tillgänglig för underhållsdosen.

Lyxumia tas en gång dagligen, inom en timme före valfri måltid under dagen. När den lämpligaste måltiden för dosering har valts är det att föredra att den prandiella injektionen med Lyxumia tas före samma måltid varje dag. Om en dos Lyxumia missas ska den injiceras inom en timme innan nästa måltid.

När Lyxumia läggs till befintlig metforminbehandling kan metformindosen behållas oförändrad.

När Lyxumia läggs till befintlig sulfonureid- eller basinsulinbehandling, kan en minskning av dosen sulfonureid eller basinsulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi. Lyxumia ska inte ges i kombination med basinsulin och sulfonureid på grund av ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Användning av Lyxumia kräver ingen särskild blodglukoskontroll. När det används i kombination med sulfonureid eller basinsulin kan dock blodglukoskontroll eller egenkontroll av blodglukos bli nödvändigt för att justera sulfonureid- eller basinsulindosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs på grund av ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet och därför rekommenderas inte Lyxumia hos dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lixisenatid hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Lyxumia ska injiceras subkutant i låret, buken eller överarmen. Lyxumia ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av lixisenatid hos patienter med typ 1-diabetes mellitus och det ska därför inte användas hos dessa patienter. Lixisenatid ska inte användas för behandling av diabetesketoacidosis.

Akut pankreatit

Användning av glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister har associerats med risk att utveckla akut pankreatit. Det har förekommit några få rapporterade fall av akut pankreatit med lixisenatid även om ett orsakssamband inte har fastställts. Patienter bör informeras om de karaktäristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Vid misstänkt pankreatit ska behandling med lixisenatid avbrytas. Om akut pankreatit bekräftas ska behandling med lixisenatid inte återupptas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med pankreatit i anamnesen.

Svår gastrointestinal sjukdom

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara associerat med gastrointestinala biverkningar. Lixisenatid har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inklusive svår gastropares och därför rekommenderas inte lixisenatid hos dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet. Användning rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypoglykemi

Patienter som får Lyxumia med en sulfonureid eller ett basinsulin kan ha ökad risk för hypoglykemi. Minskning av dosen sulfonureid eller basinsulin kan övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2).

Lyxumia ska inte ges i kombination med basinsulin och sulfonureid på grund av ökad risk för hypoglykemi.

Samtidig användning av andra läkemedel

Fördröjningen av magtömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Lyxumia ska ges med försiktighet hos patienter som får oralt administrerade läkemedel som kräver snabb gastrointestinal absorption, noggrann klinisk övervakning eller som har snävt terapeutiskt index. Särskilda rekommendationer angående sådana läkemedel ges under avsnitt 4.5.

Populationer som inte studerats

Lixisenatid har inte studerats i kombination med dipeptidylpeptidas-4-hämmare.

Dehydrering

Patienter som behandlas med Lyxumia ska informeras om den potentiella risken för dehydrering i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller metakresol vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lixisenatid är en peptid och metaboliseras inte av cytokrom P450. I *in vitro*-studier påverkade inte lixisenatid aktiviteten hos cytokrom P450-enzymen eller humana transportproteiner som testades. Fördröjningen av magtömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Patienter som får läkemedel med antingen snävt terapeutiskt index eller läkemedel som kräver noggrann klinisk övervakning ska följas noggrant, särskilt vid initiering av behandling med lixisenatid. Dessa läkemedel ska tas på ett standardiserat sätt i förhållande till lixisenatid. Om sådana läkemedel ska ges med mat, ska patienterna rådas att om möjligt ta dem med en måltid då lixisenatid inte tas.

För orala läkemedel som är särskilt beroende av tröskelkoncentrationer för effekt, såsom antibiotika, ska patienter rådas att ta dessa läkemedel minst 1 timme innan eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Magsaftsresistenta beredningar som innehåller substanser som är känsliga för nedbrytning i magen, ska tas 1 timme före eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Paracetamol

Paracetamol användes som ett modellläkemedel för att utvärdera lixisenatids effekt på magtömning. Efter administrering av 1000 mg paracetamol var AUC och $t_{1/2}$ för paracetamol oförändrade oavsett tidpunkt för administrering (före eller efter lixisenatidinjektion). Vid administrering 1 eller 4 timmar efter injektion med 10 mikrogram lixisenatid, minskades C_{max} för paracetamol med 29 % respektive 31 % och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 2,0 respektive 1,75 timmar. En ytterligare fördröjning av t_{max} och minskning av C_{max} för paracetamol har förutsetts med underhållsdosen på 20 mikrogram. Ingen påverkan på C_{max} och t_{max} för paracetamol observerades då paracetamol administrerades 1 timme innan lixisenatid.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av paracetamol men fördröjningen av t_{max} observerad när paracetamol administreras 1-4 timmar efter lixisenatid ska beaktas när snabbt insättande av effekt krävs.

Orala preventivmedel

Efter administrering av en singeldos av ett oralt preventivläkemedel (etinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 timme före eller 11 timmar efter 10 mikrogram lixisenatid, var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ och t_{max} för etinylestradiol och levonorgestrel oförändrade.

Administrering av det orala preventivmedlet 1 eller 4 timmar efter lixisenatid påverkade inte AUC och $t_{1/2}$ för etinylestradiol och levonorgestrel, medan C_{max} för etinylestradiol minskade med 52 % respektive 39 % och C_{max} för levonorgestrel minskade med 46 % respektive 20 % och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 1 till 3 timmar.

Minskning av C_{max} har begränsad klinisk relevans och ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs.

Atorvastatin

När lixisenatid 20 mikrogram och atorvastatin 40 mg administrerades samtidigt på morgonen i 6 dagar, påverkades inte exponeringen av atorvastatin, medan C_{max} minskade med 31 % och t_{max} fördröjdes med 3,25 timmar.

Ingen sådan ökning av t_{max} observerades när atorvastatin administrerades på kvällen och lixisenatid på morgonen men AUC och C_{max} för atorvastatin ökade med 27 % respektive 66 %.

Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför krävs ingen dosjustering av atorvastatin när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Warfarin och andra kumarinderivat

Efter samtidig administrering av warfarin 25 mg med upprepad dosering av lixisenatid 20 mikrogram, påverkades inte AUC eller INR (International Normalised Ratio) medan C_{max} reducerades med 19 % och t_{max} fördröjdes med 7 timmar.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av warfarin när det administreras samtidigt med lixisenatid, INR rekommenderas dock att följas noga hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat vid initiering eller avslutande av behandling med lixisenatid.

Digoxin

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och digoxin 0,25 mg vid jämviktskoncentration, påverkades inte AUC för digoxin. t_{max} för digoxin fördröjdes med 1,5 timmar och C_{max} reducerades med 26 %.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av digoxin när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Ramipril

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och ramipril 5 mg under 6 dagar ökade AUC för ramipril med 21 % medan C_{max} minskade med 63 %. AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten (ramiprilat) påverkades inte. t_{max} för ramipril och ramiprilat fördröjdes med ca 2,5 timmar. Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av ramipril när det administreras samtidigt med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Lyxumia rekommenderas inte hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av Lyxumia hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa okänd. Lyxumia ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas i stället. Om en patient önskar bli gravid, eller blir gravid, ska Lyxumiabehandling avbrytas.

Amning

Det är inte känt huruvida Lyxumia utsöndras i bröstmjolk hos människa. Lyxumia ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkt skadliga effekter med avseende på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lyxumia har ingen eller mycket liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då det används i kombination med en sulfonureid eller basinsulin ska patienter rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Över 2600 patienter har fått Lyxumia antingen ensamt eller i kombination med metformin, en sulfonureid (med eller utan metformin) eller ett basinsulin (med eller utan metformin, eller med eller utan en sulfonureid) i 8 stora placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade fas III-studier.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under kliniska studier var illamående, kräkning och diarré. Dessa reaktioner var mestadels lindriga och övergående.

Dessutom förekom hypoglykemi (när Lyxumia användes i kombination med en sulfonureid och/eller ett basinsulin) samt huvudvärk.

Allergiska reaktioner har rapporterats hos 0,4 % av patienter behandlade med Lyxumia.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade och aktivt kontrollerade fas III-studier under hela behandlingsperioden presenteras i tabell 1. Tabellen presenterar biverkningar som inträffade med en incidens på >5 % om frekvensen var högre hos patienter behandlade med Lyxumia än hos patienter behandlade med alla jämförelseläkemedel. Tabellen inkluderar också biverkningar med en frekvens på $\geq 1\%$ i Lyxumiagruppen om frekvensen var större än dubbla frekvensen för alla i gruppen av jämförelseläkemedel.

Frekvenser för biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje organklass presenteras biverkningar i fallande frekvensordning.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i placebo- och aktivt kontrollerade fas III-studier över hela behandlingsperioden (inklusive perioden utöver den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i studier med ≥ 76 veckors total behandling).

Organklass	Frekvens		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Influensa Övre luftvägsinfektion Cystit Viral infektion	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (i kombination med sulfonureid och/eller ett basinsulin)	Hypoglykemi (i kombination med metformin ensamt)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Somnolens	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkning Diarré	Dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad			Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Klåda vid injektionsstället	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Hos patienter som använder Lyxumia som monoterapi, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 1,7 % av patienter behandlade med lixisenatid och hos 1,6 % hos patienter behandlade med placebo. När

Lyxumia används i kombination med enbart metformin, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 7,0 % av lixisenatidpatienterna och hos 4,8 % av placebopatienterna under hela behandlingsperioden.

Hos patienter som tar Lyxumia i kombination med en sulfonureid och metformin, inträffade symtomatisk hypoglykemi hos 22,0 % av patienter behandlade med lixisenatid och hos 18,4 % hos patienter behandlade med placebo under hela behandlingsperioden (3,6 % absolut skillnad). När Lyxumia används i kombination med ett basinsulin med eller utan metformin, inträffade symtomatisk hypoglykemi hos 42,1 % av lixisenatidpatienter och hos 38,9 % hos placebopatienter under hela behandlingsperioden (3,2 % absolut skillnad).

Under hela behandlingsperioden, när Lyxumia gavs med en sulfonureid ensamt, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 22,7 % av lixisenatidbehandlade patienter gentemot 15,2 % med placebo (7,5 % absolut skillnad). När Lyxumia gavs med en sulfonureid och ett basinsulin, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 47,2 % av lixisenatidbehandlade patienter jämfört med 21,6 % hos placebo (25,6 % absolut skillnad).

Generellt var förekomsten av svår symtomatisk hypoglykemi ovanlig (0,4 % hos lixisenatidpatienter och 0,2 % hos placebopatienter) under hela behandlingsperioden i de placebokontrollerade fas III-studierna.

Gastrointestinala besvär

Illamående och kräkningar var de mest frekvent rapporterade biverkningarna under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Förekomsten av illamående var högre i lixisenatidgruppen (26,1 %) jämfört med placebogruppen (6,2 %) och förekomsten av kräkningar var högre i lixisenatidgruppen (10,5 %) än i placebogruppen (1,8 %). De var huvudsakligen lindriga och övergående och inträffade under de första 3 veckorna efter behandlingsstart. Därefter avtog de successivt under de efterföljande veckorna.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 3,9 % av patienterna som fick Lyxumia medan de rapporterades hos 1,4 % av patienterna som fick placebo under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Huvuddelen av reaktionerna var lindriga i intensitet och resulterade vanligtvis inte i avbrytande av behandlingen.

Immunogenicitet

I överensstämmelse med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider, kan patienter utveckla antikroppar mot lixisenatid vid behandling med Lyxumia och vid slutet av den huvudsakliga huvudbehandlingsperioden på 24 veckor i placebokontrollerade studier hade 69,8 % av lixisenatidpatienterna en positiv antikroppstatus. Procentandelen patienter med positivt antikroppstatus var liknande vid slutet av hela behandlingsperioden på 76 veckor. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor hade 32,2 % av patienterna med positivt antikroppstatus en antikroppskoncentration som var över den lägre kvantifieringsgränsen och vid slutet av hela behandlingsperioden på 76 veckor hade 44,7 % av patienterna som utvecklat antikroppar en antikroppskoncentration som var över den lägre kvantifieringsgränsen. Efter att behandlingen avslutats, följdes få patienter med positiv antikroppstatus upp angående antikroppstatus, procenttalet minskade till ca 90 % inom tre månader och 30 % vid 6 månader eller längre.

Förändringen i HbA_{1c} (angivet i DCCT) från baseline var liknande oavsett antikroppstatus (positiv eller negativ). Av lixisenatidbehandlade patienter med HbA_{1c} värde hade 79,3 % antingen en negativ antikroppstatus eller en antikroppskoncentration under kvantifieringsgränsen, och de andra 20,7 % av patienterna hade en kvantifierad antikroppskoncentration. I subgruppen patienter (5,2 %) med de högsta antikroppskoncentrationerna var den genomsnittliga förbättringen i HbA_{1c} vid vecka 24 och vid vecka 76 i ett kliniskt relevant omfång, det fanns dock variabilitet i det glykemiska svaret och 1,9 % hade ingen sänkning i HbA_{1c}.

Antikroppstatus (positivt eller negativt) är inte prediktivt för minskning av HbA_{1c} för en individuell patient.

Det var ingen skillnad i den generella säkerhetsprofilen hos patienter oavsett antikroppsstatus, med undantag för en ökning av förekomsten av reaktioner vid injektionsstället (4,7 % hos patienter med antikroppar jämfört med 2,5 % hos patienter utan antikroppar under hela behandlingsperioden). Huvuddelen av reaktioner vid injektionsstället var lindriga, oavsett antikroppsstatus.

Det fanns ingen korsreaktivitet gentemot vare sig glukagon eller endogent GLP-1.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner sannolikt associerade med lixisenatid (såsom anafylaktisk reaktion, angioödem och urtikaria) har rapporterats hos 0,4 % av lixisenatidpatienter medan sannolikt associerade allergiska reaktioner inträffade hos mindre än 0,1 % hos placebopatienter under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Anafylaktiska reaktioner rapporterades hos 0,2 % av lixisenatidbehandlade patienter jämfört med inga i placebogrupper. De flesta av dessa rapporterade allergiska reaktioner var milda i svårighetsgrad.

Ett fall av anafylaktisk reaktion rapporterades under klinisk prövning med lixisenatid.

Hjärtfrekvens

I en studie på friska frivilliga sågs en kortvarig ökning i hjärtfrekvens efter administrering av 20 mikrogram lixisenatid. Hjärtarytmier speciellt takykardi (0,8 % jämfört med <0,1 %) och palpitationer (1,5 % jämfört med 0,8 %) har rapporterats hos lixisenatidpatienter jämfört med placebopatienter.

Utsättning

Förekomsten av avbrytande av behandling på grund av biverkningar var 7,4 % för Lyxumia jämfört med 3,2 % i placebogrupper under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen i lixisenatidgruppen var illamående (3,1 %) och kräkningar (1,2 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Vid kliniska studier administrerades doser upp till 30 mikrogram lixisenatid två gånger dagligen till typ 2-diabetespatienter i en 13-veckors studie. En ökad förekomst av gastrointestinala besvär observerades.

I händelse av överdosering ska lämplig understödande behandling initieras på grundval av patientens kliniska tecken och symtom och lixisenatiddosen ska reduceras till förskriften dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, GLP-1-analoger (glukagonlik peptid 1), ATC-kod: A10BJ03.

Verkningsmekanism

Lixisenatid är en selektiv GLP-1-receptoragonist. GLP-1-receptorn är målet för nativt GLP-1, ett endogent inkretinhormon som förstärker glukosberoende insulininsöndring från betacellerna i pankreas.

Lixisenatids verkan medieras genom en specifik interaktion med GLP-1-receptorer vilket leder till en ökning av intracellulärt cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). Lixisenatid stimulerar insulininsöndring när blodglukoset är förhöjt men inte vid normoglykemi, vilket begränsar riskerna för hypoglykemi.

Parallellt undertrycks glukagonsekretion. I fall av hypoglykemi bevaras glukagons räddningsmekanism.

Lixisenatid fördröjer magtömningen och minskar därmed hastigheten med vilken måltidsrelaterat glukos kommer ut i cirkulationen.

Farmakodynamisk effekt

Vid administrering en gång dagligen förbättrar lixisenatid glykemisk kontroll genom de omedelbara och fördröjda effekterna av att sänka både postprandiella och fastande glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes.

Effekten på postprandiellt glukos bekräftades i en 4-veckorsstudie mot liraglutid 1,8 mg en gång dagligen i kombination med metformin. Minskning från baseline av $AUC_{0:30-4:30h}$ för plasmaglukos efter en testmåltid var $-12.61 \text{ tim} \cdot \text{mmol/l}$ ($-227,25 \text{ tim} \cdot \text{mg/dl}$) i lixisenatidgruppen och $-4.04 \text{ tim} \cdot \text{mmol/l}$ ($-72,83 \text{ tim} \cdot \text{mg/dl}$) i liraglutidgruppen. Detta bekräftades även i en 8-veckorsstudie mot liraglutid, administrerat före frukost, i kombination med insulinglargin med eller utan metformin.

Klinisk effekt och säkerhet

Lyxumias kliniska effekt och säkerhet utvärderades i nio randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier. Dessa studier inkluderade 4508 patienter med typ 2-diabetes (2869 patienter randomiserade till lixisenatid), 47,5 % män och 52,5 % kvinnor och 517 var ≥ 65 år gamla.

Lyxumias effekt utvärderades även i två randomiserade öppna studier aktivt kontrollerade (gentemot exenatid eller gentemot insulinglargin) och i måltidsstudie (totalt 1067 patienter randomiserade till lixisenatid).

Lyxumias effekt och säkerhet hos patienter äldre än 70 år togs upp i en speciellt dedikerad placebokontrollerad studie (176 patienter randomiserade till lixisenatid, inklusive 62 patienter ≥ 75 år gamla).

En dubbelblind, placebokontrollerad studie angående kardiovaskulära effekter (ELIXA) inkluderade dessutom 6068 patienter med typ 2-diabetes och tidigare akut koronarsyndrom (3034 randomiserade till lixisenatid, inklusive 198 patienter ≥ 75 år gamla och 655 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion).

I de avslutade fas III-studierna observerades att ungefär 90 % av patienterna lyckades kvarstå på underhållsdosen om 20 mikrogram Lyxumia en gång dagligen vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor.

- Glykemisk kontroll

Tilläggsbehandling i kombination med orala antidiabetika

Lyxumia i kombination med metformin, en sulfonureid, pioglitazon eller kombination av dessa medel visade statistiskt signifikanta minskningar i HbA_{1c} , i fasteplasmaglukos och i postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor (tabell 2 och 3). Minskningen av HbA_{1c} var signifikant med administrering en gång dagligen, antingen administrerat morgon eller kväll.

Denna effekt på HbA_{1c} varade i upp till 76 veckor i långtidsstudier.

Tilläggsbehandling till enbart metformin

Tabell 2: Placebokontrollerade studier i kombination med metformin (24-veckorsresultat).

HbA_{1c} är angivet i DCCT.

Metformin som bakgrundsbehandling					
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatid 20 mikrogram		Placebo (N=170)
			Morgon (N=255)	Kväll (N=255)	
Medel HbA_{1c} (%)					
Baseline	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS #					
medelförändring från baseline	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Medelkroppsvikt (kg)					
Baseline	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS #					
medelförändring från baseline	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

minsta kvadratmetoden (least square)

I en aktivt kontrollerad studie visade Lyxumia en gång dagligen en minskning av HbA_{1c} (angivet i DCCT) på -0,79 % jämfört med -0,96 % för exenatid två gånger dagligen vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor med en medel behandlingsskillnad på 0,17 % (95 % konfidensintervall: 0,033, 0,297). En liknande procentandel patienter uppnådde ett HbA_{1c} mindre än 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) och i exenatidgruppen (49,8 %).

Förekomsten av illamående var 24,5 % i lixisenatidgruppen jämfört med 35,1 % i gruppen som behandlades med exenatid två gånger dagligen. Förekomsten av symtomatisk hypoglykemi var 2,5 % med lixisenatid under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor jämfört med 7,9 % i exenatidgruppen.

En 24-veckors öppen studie visade att lixisenatid som administreras innan dagens huvudmåltid inte var sämre än lixisenatid som administreras före frukost vad gäller minskning av HbA_{1c} (LS genomsnittlig förändring från baseline: -0,65 % mot -0,74 %). Liknande HbA_{1c} minskningar observerades oavsett vilken måltid som var huvudmåltid (frukost, lunch eller middag). Vid slutet av studien hade 43,6 % (huvudmåltidsgruppen) och 42,8 % (frukostgruppen) av patienterna uppnått ett HbA_{1c} mindre än 7%. Illamående rapporterades hos 14,7 % respektive 15,5 % av patienterna, och symtomatisk hypoglykemi hos 5,8 % respektive 2,2 % av patienterna i vardera grupp, huvudmåltid respektive frukost.

Tilläggsbehandling till en sulfonureid ensamt eller i kombination med metformin

Tabell 3: Placebokontrollerad studie i kombination med en sulfonureid (24-veckorsresultat)

HbA_{1c} är angivet i DCCT.

Sulfonureid som bakgrundsbehandling med eller utan metformin		
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=570)	Placebo (N=286)
Medel HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,28	8,22
LS # medelförändring från baseline	-0,85	-0,10
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	36,4	13,5
Medelkroppsvikt (kg)		
Baseline	82,58	84,52
LS # medelförändring från baseline	-1,76	-0,93

minsta kvadratmetoden (least square)

Tilläggsbehandling till pioglitazon ensamt eller i kombination med metformin

I en studie resulterade tillägget av lixisenatid till pioglitazon med eller utan metformin, hos patienter som inte kontrollerades tillräckligt med pioglitazon, i en minskning av HbA_{1c} från baseline på 0,90 % jämfört med en minskning från baseline på 0,34 % i placebogrupper vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor nådde 52,3 % av lixisenatidpatienterna ett HbA_{1c} mindre än 7 % jämfört med 26,4 % i placebogrupper.

Under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor rapporterades illamående hos 23,5 % i lixisenatidgruppen jämfört med 10,6 % i placebogrupper och symptomatisk hypoglykemi rapporterades hos 3,4 % av lixisenatidpatienterna jämfört med hos 1,2 % i placebogrupper.

Tilläggsbehandling i kombination med ett basinsulin

Lyxumia givet med enbart ett basinsulin, eller med en kombination av basinsulin och metformin, eller en kombination av basinsulin och en sulfonureid resulterade i statistiskt signifikanta minskningar av HbA_{1c} och av postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo.

Tabell 4: Placebokontrollerade studier i kombination med ett basinsulin (24-veckorsresultat)
HbA_{1c} är angivet i DCCT.

	Basinsulin som bakgrunds- behandling Ensam eller i kombination med metformin		Basinsulin som bakgrunds- behandling Ensam eller i kombination med en sulfonureid *	
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatid 20 mikrogram (N=154)	Placebo (N=157)
Medel HbA_{1c} (%)				
Baseline	8,39	8,38	8,53	8,53
LS # medelförändring från baseline	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Medel duration av behandling med basinsulin vid baseline (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Medelförändring i basinsulindos (U)				
Baseline	53,62	57,65	24,87	24,11
LS # medelförändring från baseline	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Medelkroppsvikt (kg)				
Baseline	87,39	89,11	65,99	65,60
LS # medelförändring från baseline	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* gjord på asiatisk population

minsta kvadratmetoden (least square)

En klinisk studie genomfördes hos insulinnaiva patienter som inte kontrollerades tillräckligt med orala antidiabetika. Studien bestod av en 12-veckors run-in period med introduktion och titrering av insulin glargin och en 24-veckors behandlingsperiod när patienterna fick antingen lixisenatid eller placebo i kombination med insulin glargin och metformin med eller utan tiazolidindioner. Insulin glargin titrerades regelbundet under denna period.

Under run-in perioden på 12-veckor resulterade tillägg och titrering av insulinglargin i en ungefärlig minskning av HbA_{1c} på 1 %. Tillägget av lixisenatid ledde till signifikant större minskning av HbA_{1c} på 0,71 % i lixisenatidgruppen jämfört med 0,40 % i placebogruppen. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor nådde 56,3 % av lixisenatidpatienterna ett HbA_{1c} mindre än 7 % jämfört med 38,5 % i placebogruppen.

Under behandlingsperioden på 24 veckor rapporterade 22,4 % av lixisenatidpatienterna minst en symtomatisk hypoglykemi jämfört med 13,5 % i placebogruppen. Förekomsten av hypoglykemi ökade mest i lixisenatidgruppen under de första 6 veckorna och därefter var förekomsten liknande som för placebogruppen.

Patienter med typ 2-diabetes med basinsulin kombinerad med 1-3 orala antidiabetika inkluderades i en öppen, randomiserad studie för insulinintensifiering. Efter 12 veckor med optimal insulin glargin titrering med eller utan metformin, randomiserades patienter som var otillräckligt kontrollerade till lixisenatid en gång dagligen eller insulin glulisin en gång dagligen (båda innan den största måltiden) eller insulin glulisin administrerat tre gånger dagligen i 26 veckor.

HbA_{1c}-nivån var jämförbar mellan grupperna (tabell 5).

I motsats till båda behandlingarna med insulin glulisin, reducerade lixisenatid kroppsvikt (tabell 5). Frekvensen av händelser av symtomatisk hypoglykemi var lägre med lixisenatid (36%) jämfört med insulin glulisin en gång dagligen och tre gånger dagligen (47% respektive 52%).

Tabell 5: Aktivt kontrollerad studie i kombination med basinsulin med eller utan metformin (26 veckors resultat) (MITT analys) och säkerhetspopulation.

	Lixisenatid	Insulin glulisin en gång dagligen	Insulin glulisin tre gånger dagligen
Medel HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS förändring från baseline	-0,63	-0,58	-0,84
LS medel förändring av lixisenatide jämfört med 95% konfidensintervall		-0,05 (0,059) (-0,170 till 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 till 0,328)
Medelkroppsvikt	N = 297	N = 298	N = 295
LS förändring från baseline	-0,63	+1,03	+1,37
LS medel förändring av lixisenatide jämfört med 95% konfidensintervall		-1,66 (0,305) (-2,257 till -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 till -1,396)*

*p<0.0001

- Fasteplasmaglukos

Minskningarna av fasteplasmaglukos uppnått med behandling med Lyxumia sträckte sig från 0,42 mmol/l till 1,19 mmol/l (7,6 till 21,4 mg/dl) från baseline vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i placebokontrollerade studier.

- Postprandiellt glukos

Behandling med Lyxumia resulterade i signifikant större minskningar av postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo oavsett bakgrundsbehandling. Minskningarna med Lyxumia varierade från 4,51 till 7,96 mmol/l (81,2 till 143,3 mg/dl) från baseline vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i alla studier i vilka postprandiellt glukos mättes; 26,2 % till 46,8 % av patienterna hade ett postprandiellt glukosvärde som var under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) efter 2 timmar.

- Kroppsvikt

Behandling med Lyxumia i kombination med metformin och/eller en sulfonureid resulterade i en från baseline hållbar viktförändring i alla kontrollerade studier. Viktförändringen varierade från -1,76 kg till -2,96 kg i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Viktförändring i ett intervall från -0,38 kg till -1,80 kg, mätt från baseline, observerades även hos lixisenatidpatienter som fick stabil basinsulindos enbart eller i kombination med metformin eller sulfonureid.

Hos patienter som nyligen började med insulin, var kroppsvikten nästan oförändrad i lixisenatidgruppen medan en ökning sågs i placebogruppen.

Viktneigången bibehölls i långtidsstudier upp till 76 veckor.

Reduktion av kroppsvikt är oberoende av förekomst av illamående och kräkningar.

- Betacellfunktion

Kliniska studier med Lyxumia tyder på förbättrad betacellfunktion mätt genom homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktion (HOMA-β).

Återställande av förstafas av insulininsöndring och förbättrad andrafas av insulininsöndring som svar på intravenös glukosbolus demonstrerades hos patienter med typ 2-diabetes (n=20) efter en singeldos Lyxumia.

- Kardiovaskulär bedömning

Ingen ökning i medelhjärtfrekvens hos patienter med typ 2-diabetes sågs i någon av alla placebokontrollerade fas III-studier.

Minskning av medelblodtrycket, systoliskt och diastoliskt, upp till 2,1 mm Hg respektive upp till 1,5 mm Hg observerades i placebokontrollerade fas III-studier.

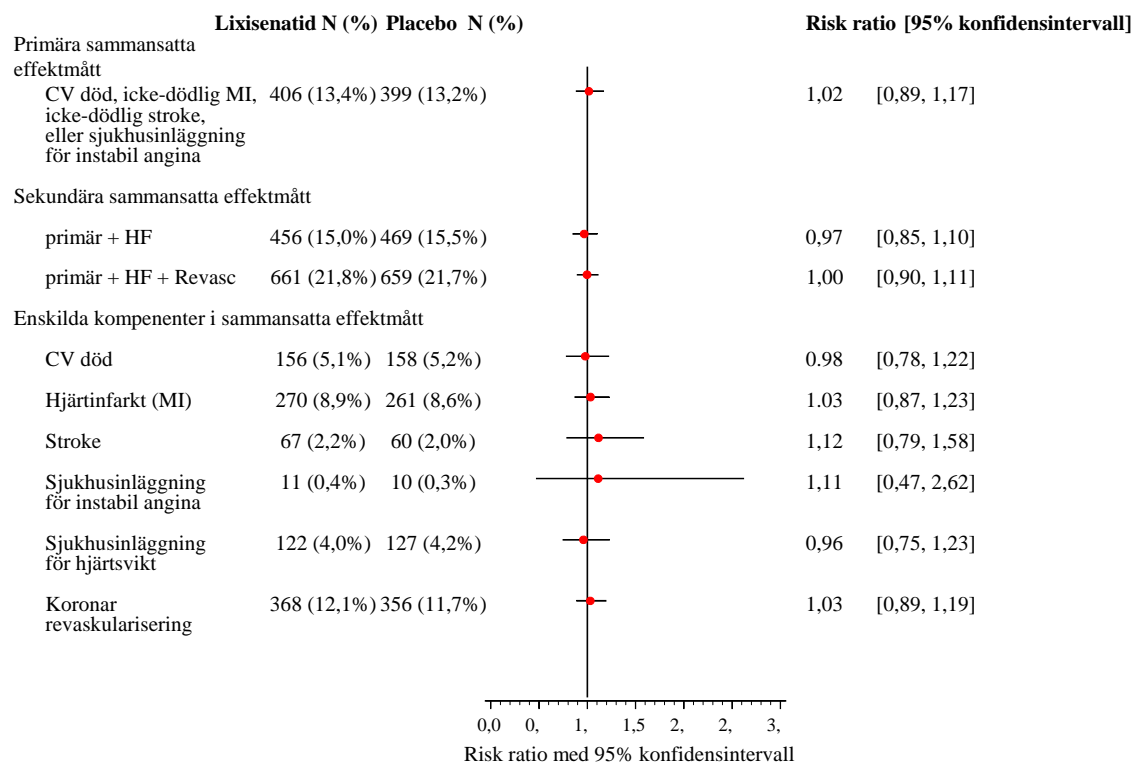
ELIXA-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multinationell studie som utvärderade kardiovaskulära effekter under behandling med lixisenatid hos patienter med typ 2-diabetes mellitus efter nyligen genomgången akut koronarsyndrom.

Totalt randomiserades 6068 patienter 1:1 till antingen placebo eller lixisenatid 20 mikrogram (efter en startdos på 10 mikrogram under de första två veckorna).

Nittiosex procent av patienterna i båda behandlingsgrupperna genomförde studien i enlighet med protokollet och vitala status var känt vid slutet av studien för 99,0 % av patienterna i lixisenatidgruppen och 98,6 % i placebogruppen. Median behandlingstid var 22,4 månader i lixisenatidgruppen och 23,3 månader i placebogruppen och median behandlingstid i studieuppföljningen var 25,8 respektive 25,7 månader. Medel HbA_{1c} (+SD) i lixisenatid- och placebogruppen var 7,72 (±1,32) % respektive 7,64 (±1,28) % vid baseline och 7,46 (±1,51) % respektive 7,61 (±1,48) % vid 24 månader.

Resultaten av primära och sekundära sammansatta effektmått och resultaten av alla enskilda komponenter i sammansatta effektmått visas i figur 1.

Figur 1: Forest plot: analys av varje individuell kardiovaskulär händelse -- ITT-populationen



CV: kardiovaskulär, MI: hjärtinfarkt, HF: sjukhusinläggning för hjärtsvikt, Revasc: koronar revaskularisering.

Äldre

Personer ≥ 70 år

Effekten och säkerheten av lixisenatid hos personer ≥ 70 år eller med typ 2-diabetes utvärderades i en

dubbelblind, placebokontrollerad studie på 24 veckor. Sköra patienter, inklusive patienter som löper risk för undernäring, patienter med nyligen genomgångna kardiovaskulära händelser och patienter med måttlig till svår kognitiv svikt exkluderades. Totalt 350 patienter randomiserades (randomisering förhållandet 1: 1). Totalt var 37% av patienterna ≥ 75 år (N=131) och 31% hade måttligt nedsatt njurfunktion (N=107). Patienterna fick stabil dos(er) av perorala antidiabetika och/eller basinsulin som bakgrundsterapi. Sulfonylurea och glinider användes inte med basinsulin som bakgrundsterapi.

Lixisenatid gav signifikant förbättring i HbA_{1c} (-0,64 % skillnad jämfört med placebo, 95 % konfidensintervall: -0,810 % till -0,464 %; $p < 0,0001$), från medel baseline HbA_{1c} 0,8 %.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lyxumia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering till patienter med typ 2-diabetes är lixisenatids absorptionshastighet hög och opåverkad av administrerad dos. Oavsett dos och huruvida lixisenatid administrerades som singeldos eller multipeldos är medel t_{max} 1 till 3,5 timmar hos patienter med typ 2-diabetes. Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i absorptionshastighet när lixisenatid administreras subkutant i buk, lår eller arm.

Distribution

Lixisenatid har en måttlig bindning (55 %) till humana proteiner. Den skenbara distributionsvolymen efter subkutan administrering av lixisenatid (V_z/F) är ca 100 l.

Metabolism och eliminering

Såsom en peptid elimineras lixisenatid genom glomerulär filtration, åtföljt av tubulär reabsorption och efterföljande metabolisk nedbrytning, resulterande i mindre peptider och aminosyror, som återinförs i proteinmetabolismen.

Efter administrering av multipla doser hos patienter med typ 2-diabetes, var genomsnittlig terminal halveringstid ca 3 timmar och genomsnittligt skenbart clearance (CL/F) ca 35 l/tim.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, beräknat med Cockcroft-Gaults formel, 60-90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) ökades AUC med 46 %, 51 % respektive 87 %.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom lixisenatid utsöndras huvudsakligen genom njurarna har ingen farmakokinetisk studie hos patienter med akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion utförts. Leverdysfunktion förväntas inte påverka lixisenatids farmakokinetik.

Kön

Kön har ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik.

Ras

Etniskt ursprung hade ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik baserat på farmakokinetiska studier hos kaukasiska, japanska och kinesiska försökspersoner.

Äldre

Ålder har ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik. I en farmakokinetisk studie hos äldre icke-diabetiska försökspersoner, resulterade administrering av 20 mikrogram lixisenatid i en genomsnittlig ökning av AUC för lixisenatid med 29 % hos den äldre populationen (11 försökspersoner i åldern 65-74 år och 7 försökspersoner ≥ 75 år) jämfört med 18 försökspersoner i åldern 18-45 år, sannolikt relaterat till minskad njurfunktion i gruppen med äldre.

Kroppsvikt

Kroppsvikt har ingen kliniskt relevant påverkan på AUC för lixisenatid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxikologi.

I 2-årsstudier över subkutan karcinogenicitet observerades icke-dödliga C-cellstyroidtumörer hos råttor och möss och anses orsakas av en icke-genotoxisk GLP-1-receptormedierad mekanism för vilken gnagare är särskilt känsliga. C-cellshyperplasi och adenom observerades vid alla dosnivåer hos råttor och NOAEL (no observed adverse effect level) kunde inte fastställas. Hos möss inträffade dessa nivåer vid över 9,3-faldigt exponeringsförhållanden jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos. Icke-C-cellskarcinom observerades hos möss och C-cellskarcinom observerades hos råttor med ca 900-faldigt exponeringsförhållanden jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos.

I 2-årsstudier över subkutan karcinogenicitet hos möss, observerades 3 fall av adenokarcinom i endometriet i medeldosgruppen med en statistiskt signifikant ökning, motsvarande ett 97-faldigt exponeringsförhållande. Ingen behandlingsrelaterad effekt observerades.

Djurstudier tydde inte på direkt skadliga effekter med hänsyn till manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor. Reversibla testikulära och epidermala lesioner observerades hos hundar behandlade med lixisenatid. Inga relaterade effekter på spermiebildning observerades hos friska män. I embryo-fetala utvecklingsstudier observerades missbildningar, tillväxthämning, hämning av benbildning och effekter på skelettet hos råttor vid alla doser lixisenatid (5-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa) och hos kaniner vid höga doser lixisenatid (32-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa). Hos båda arterna observerades viss maternell toxicitet bestående av låg matkonsumtion och minskad kroppsvikt. Neonatal tillväxt minskade hos råttor av hankön som exponerades för höga doser lixisenatid under sen gestation och digivning och en lätt ökning av mortalitet hos ungarna observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol 85 %
Natriumacetattrihydrat
Metionin
Metakresol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxidlösning (för pH-justering)
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första användning: 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Får ej frysas.
Förvara skyddat från frysfack.

Efter första användning:

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvara inte med fastsatt nål. Behåll skyddslocket på pennan. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampull av typ I-glas med en kolv i gummi (bromobutyl), flänsad kapsyl (aluminium) med infogade laminerade förslutningsskivor (bromobutyl-gummi på produktsidan och polyisopren på utsidan).

Varje cylinderampull är monterad i en engångspenna.

Varje grön förfylld penna innehåller 3 ml lösning och levererar 14 doser à 10 mikrogram.

Förpackningen innehåller 1 grön förfylld penna.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lyxumia får inte användas om det varit fryst.

Lyxumia kan användas med engångsnålar till pennor med 29-32 grovlek (gauge). Pennålar är inte inkluderade.

Patienten ska instrueras att slänga nålen efter varje användning enligt gällande anvisningar och att förvara pennan utan fastsatt nål. Detta hjälper till att förebygga kontaminering och potentiell blockering av nålen. Pennan ska användas till endast en patient.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/811/001 (1 förfylld penna)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 februari 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dos (0,2 ml) innehåller 20 mikrogram (μg) lixisenatid (100 mikrogram per ml).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dos innehåller 540 mikrogram metakresol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lyxumia är indicerat för behandling hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att uppnå glykemisk kontroll i kombination med orala glukossänkande läkemedel och/eller basinsulin när dessa i kombination med diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4 och 5.1 för tillgängliga data angående de olika kombinationerna).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos: behandlingen initieras med 10 mikrogram Lyxumia en gång dagligen i 14 dagar.

Underhållsdos: en fast underhållsdos på 20 mikrogram Lyxumia en gång dagligen startas dag 15.

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvätska, lösning finns tillgänglig för startdosen.

Lyxumia tas en gång dagligen, inom en timme före valfri måltid under dagen. När den lämpligaste måltiden för dosering har valts är det att föredra att den prandiella injektionen med Lyxumia tas före samma måltid varje dag. Om en dos Lyxumia missas ska den injiceras inom en timme innan nästa måltid.

När Lyxumia läggs till befintlig metforminbehandling kan metformindosen behållas oförändrad.

När Lyxumia läggs till befintlig sulfonureid- eller basinsulinbehandling, kan en minskning av dosen sulfonureid eller basinsulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi. Lyxumia ska inte ges i kombination med basinsulin och sulfonureid på grund av ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Användning av Lyxumia kräver ingen särskild blodglukoskontroll. När det används i kombination med sulfonureid eller basinsulin kan dock blodglukoskontroll eller egenkontroll av blodglukos bli nödvändigt för att justera sulfonureid- eller basinsulindosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs på grund av ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet och därför rekommenderas inte Lyxumia hos dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lixisenatid hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Lyxumia ska injiceras subkutant i låret, buken eller överarmen. Lyxumia ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av lixisenatid hos patienter med typ 1-diabetes mellitus och det ska därför inte användas hos dessa patienter. Lixisenatid ska inte användas för behandling av diabetesketoacidosis.

Akut pankreatit

Användning av glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister har associerats med risk att utveckla akut pankreatit. Det har förekommit några få rapporterade fall av akut pankreatit med lixisenatid även om ett orsakssamband inte har fastställts. Patienter bör informeras om de karaktäristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Vid misstänkt pankreatit ska behandling med lixisenatid avbrytas. Om akut pankreatit bekräftas ska behandling med lixisenatid inte återupptas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med pankreatit i anamnesen.

Svår gastrointestinal sjukdom

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara associerat med gastrointestinala biverkningar. Lixisenatid har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inklusive svår gastropares och därför rekommenderas inte lixisenatid hos dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet. Användning rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypoglykemi

Patienter som får Lyxumia med en sulfonureid eller ett basinsulin kan ha ökad risk för hypoglykemi. Minskning av dosen sulfonureid eller basinsulin kan övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2).

Lyxumia ska inte ges i kombination med basinsulin och sulfonureid på grund av ökad risk för hypoglykemi.

Samtidig användning av andra läkemedel

Fördröjningen av magtömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Lyxumia ska ges med försiktighet hos patienter som får oralt administrerade läkemedel som kräver snabb gastrointestinal absorption, noggrann klinisk övervakning eller som har snävt terapeutiskt index. Särskilda rekommendationer angående sådana läkemedel ges under avsnitt 4.5.

Populationer som inte studerats

Lixisenatid har inte studerats i kombination med dipeptidylpeptidas-4-hämmare.

Dehydrering

Patienter som behandlas med Lyxumia ska informeras om den potentiella risken för dehydrering i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller metakresol vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lixisenatid är en peptid och metaboliseras inte av cytokrom P450. I *in vitro*-studier påverkade inte lixisenatid aktiviteten hos cytokrom P450-enzymen eller humana transportproteiner som testades. Fördröjningen av magtömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Patienter som får läkemedel med antingen snävt terapeutiskt index eller läkemedel som kräver noggrann klinisk övervakning ska följas noggrant, särskilt vid initiering av behandling med lixisenatid. Dessa läkemedel ska tas på ett standardiserat sätt i förhållande till lixisenatid. Om sådana läkemedel ska ges med mat, ska patienterna rådas att om möjligt ta dem med en måltid då lixisenatid inte tas.

För orala läkemedel som är särskilt beroende av tröskelkoncentrationer för effekt, såsom antibiotika, ska patienter rådas att ta dessa läkemedel minst 1 timme innan eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Magsaftsresistenta beredningar som innehåller substanser som är känsliga för nedbrytning i magen, ska tas 1 timme före eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Paracetamol

Paracetamol användes som ett modelläkemedel för att utvärdera lixisenatids effekt på magtömning. Efter administrering av 1000 mg paracetamol var AUC och $t_{1/2}$ för paracetamol oförändrade oavsett tidpunkt för administrering (före eller efter lixisenatidinjektion). Vid administrering 1 eller 4 timmar efter injektion med 10 mikrogram lixisenatid, minskades C_{max} för paracetamol med 29 % respektive 31 % och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 2,0 respektive 1,75 timmar. En ytterligare fördröjning av t_{max} och minskning av C_{max} för paracetamol har förutsetts med underhållsdosen på 20 mikrogram. Ingen påverkan på C_{max} och t_{max} för paracetamol observerades då paracetamol administrerades 1 timme innan lixisenatid.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av paracetamol men fördröjningen av t_{max} observerad när paracetamol administreras 1-4 timmar efter lixisenatid ska beaktas när snabbt insättande av effekt krävs.

Orala preventivmedel

Efter administrering av en singeldos av ett oralt preventivläkemedel (etinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 timme före eller 11 timmar efter 10 mikrogram lixisenatid, var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ och t_{max} för etinylestradiol och levonorgestrel oförändrade.

Administrering av det orala preventivmedlet 1 eller 4 timmar efter lixisenatid påverkade inte AUC och $t_{1/2}$ för etinylestradiol och levonorgestrel, medan C_{max} för etinylestradiol minskade med 52 % respektive 39 % och C_{max} för levonorgestrel minskade med 46 % respektive 20 % och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 1 till 3 timmar.

Minskning av C_{max} har begränsad klinisk relevans och ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs.

Atorvastatin

När lixisenatid 20 mikrogram och atorvastatin 40 mg administrerades samtidigt på morgonen i 6 dagar, påverkades inte exponeringen av atorvastatin, medan C_{max} minskade med 31 % och t_{max} fördröjdes med 3,25 timmar.

Ingen sådan ökning av t_{max} observerades när atorvastatin administrerades på kvällen och lixisenatid på morgonen men AUC och C_{max} för atorvastatin ökade med 27 % respektive 66 %.

Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför krävs ingen dosjustering av atorvastatin när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Warfarin och andra kumarinderivat

Efter samtidig administrering av warfarin 25 mg med upprepad dosering av lixisenatid 20 mikrogram, påverkades inte AUC eller INR (International Normalised Ratio) medan C_{max} reducerades med 19 % och t_{max} fördröjdes med 7 timmar.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av warfarin när det administreras samtidigt med lixisenatid, INR rekommenderas dock att följas noga hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat vid initiering eller avslutande av behandling med lixisenatid.

Digoxin

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och digoxin 0,25 mg vid jämviktskoncentration, påverkades inte AUC för digoxin. t_{max} för digoxin fördröjdes med 1,5 timmar och C_{max} reducerades med 26 %.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av digoxin när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Ramipril

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och ramipril 5 mg under 6 dagar ökade AUC för ramipril med 21 % medan C_{max} minskade med 63 %. AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten (ramiprilat) påverkades inte. t_{max} för ramipril och ramiprilat fördröjdes med ca 2,5 timmar. Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av ramipril när det administreras samtidigt med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Lyxumia rekommenderas inte hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av Lyxumia hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa okänd. Lyxumia ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas i stället. Om en patient önskar bli gravid, eller blir gravid, ska Lyxumiabehandling avbrytas.

Amning

Det är inte känt huruvida Lyxumia utsöndras i bröstmjolk hos människa. Lyxumia ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkt skadliga effekter med avseende på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lyxumia har ingen eller mycket liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då det används i kombination med en sulfonureid eller basinsulin ska patienter rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Över 2600 patienter har fått Lyxumia antingen ensamt eller i kombination med metformin, en sulfonureid (med eller utan metformin) eller ett basinsulin (med eller utan metformin, eller med eller utan en sulfonureid) i 8 stora placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade fas III-studier.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under kliniska studier var illamående, kräkning och diarré. Dessa reaktioner var mestadels lindriga och övergående.

Dessutom förekom hypoglykemi (när Lyxumia användes i kombination med en sulfonureid och/eller ett basinsulin) samt huvudvärk.

Allergiska reaktioner har rapporterats hos 0,4 % av patienter behandlade med Lyxumia.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade och aktivt kontrollerade fas III-studier under hela behandlingsperioden presenteras i tabell 1. Tabellen presenterar biverkningar som inträffade med en incidens på >5 % om frekvensen var högre hos patienter behandlade med Lyxumia än hos patienter behandlade med alla jämförelseläkemedel. Tabellen inkluderar också biverkningar med en frekvens på $\geq 1\%$ i Lyxumiagrupperna om frekvensen var större än dubbla frekvensen för alla i gruppen av jämförelseläkemedel.

Frekvenser för biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje organklass presenteras biverkningar i fallande frekvensordning.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i placebo- och aktivt kontrollerade fas III-studier över hela behandlingsperioden (inklusive perioden utöver den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i studier med ≥ 76 veckors total behandling).

Organklass	Frekvens		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Influensa Övre luftvägsinfektion Cystit Viral infektion	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (i kombination med sulfonureid och/eller ett basinsulin)	Hypoglykemi (i kombination med metformin ensamt)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Somnolens	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkning Diarré	Dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad			Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Klåda vid injektionsstället	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Hos patienter som använder Lyxumia som monoterapi, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 1,7 % av patienter behandlade med lixisenatid och hos 1,6 % hos patienter behandlade med placebo. När

Lyxumia används i kombination med enbart metformin, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 7,0 % av lixisenatidpatienterna och hos 4,8 % av placebopatienterna under hela behandlingsperioden.

Hos patienter som tar Lyxumia i kombination med en sulfonureid och metformin, inträffade symtomatisk hypoglykemi hos 22,0 % av patienter behandlade med lixisenatid och hos 18,4 % hos patienter behandlade med placebo under hela behandlingsperioden (3,6 % absolut skillnad). När Lyxumia används i kombination med ett basinsulin med eller utan metformin, inträffade symtomatisk hypoglykemi hos 42,1 % av lixisenatidpatienter och hos 38,9 % hos placebopatienter under hela behandlingsperioden (3,2 % absolut skillnad).

Under hela behandlingsperioden, när Lyxumia gavs med en sulfonureid ensamt, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 22,7 % av lixisenatidbehandlade patienter gentemot 15,2 % med placebo (7,5 % absolut skillnad). När Lyxumia gavs med en sulfonureid och ett basinsulin, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 47,2 % av lixisenatidbehandlade patienter jämfört med 21,6 % hos placebo (25,6 % absolut skillnad).

Generellt var förekomsten av svår symtomatisk hypoglykemi ovanlig (0,4 % hos lixisenatidpatienter och 0,2 % hos placebopatienter) under hela behandlingsperioden i de placebokontrollerade fas III-studierna.

Gastrointestinala besvär

Illamående och kräkningar var de mest frekvent rapporterade biverkningarna under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Förekomsten av illamående var högre i lixisenatidgruppen (26,1 %) jämfört med placebogruppen (6,2 %) och förekomsten av kräkningar var högre i lixisenatidgruppen (10,5 %) än i placebogruppen (1,8 %). De var huvudsakligen lindriga och övergående och inträffade under de första 3 veckorna efter behandlingsstart. Därefter avtog de successivt under de efterföljande veckorna.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 3,9 % av patienterna som fick Lyxumia medan de rapporterades hos 1,4 % av patienterna som fick placebo under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Huvuddelen av reaktionerna var lindriga i intensitet och resulterade vanligtvis inte i avbrytande av behandlingen.

Immunogenicitet

I överensstämmelse med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider, kan patienter utveckla antikroppar mot lixisenatid vid behandling med Lyxumia och vid slutet av den huvudsakliga huvudbehandlingsperioden på 24 veckor i placebokontrollerade studier hade 69,8 % av lixisenatidpatienterna en positiv antikroppsstatus. Procentandelen patienter med positivt antikroppsstatus var liknande vid slutet av hela behandlingsperioden på 76 veckor. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor hade 32,2 % av patienterna med positivt antikroppsstatus en antikropps-koncentration som var över den lägre kvantifieringsgränsen och vid slutet av hela behandlingsperioden på 76 veckor hade 44,7 % av patienterna som utvecklat antikroppar en antikropps-koncentration som var över den lägre kvantifieringsgränsen. Efter att behandlingen avslutats, följdes få patienter med positiv antikroppsstatus upp angående antikroppsstatus, procenttalet minskade till ca 90 % inom tre månader och 30 % vid 6 månader eller längre.

Förändringen i HbA_{1c} (angivet i DCCT) från baseline var liknande oavsett antikroppsstatus (positiv eller negativ). Av lixisenatidbehandlade patienter med HbA_{1c} värde hade 79,3 % antingen en negativ antikroppsstatus eller en antikropps-koncentration under kvantifieringsgränsen, och de andra 20,7 % av patienterna hade en kvantifierad antikropps-koncentration. I subgruppen patienter (5,2 %) med de högsta antikropps-koncentrationerna var den genomsnittliga förbättringen i HbA_{1c} vid vecka 24 och vid vecka 76 i ett kliniskt relevant omfång, det fanns dock variabilitet i det glykemiska svaret och 1,9 % hade ingen sänkning i HbA_{1c}.

Antikroppsstatus (positivt eller negativt) är inte prediktivt för minskning av HbA_{1c} för en individuell patient.

Det var ingen skillnad i den generella säkerhetsprofilen hos patienter oavsett antikroppsstatus, med undantag för en ökning av förekomsten av reaktioner vid injektionsstället (4,7 % hos patienter med antikroppar jämfört med 2,5 % hos patienter utan antikroppar under hela behandlingsperioden). Huvuddelen av reaktioner vid injektionsstället var lindriga, oavsett antikroppsstatus.

Det fanns ingen korsreaktivitet gentemot vare sig glukagon eller endogent GLP-1.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner sannolikt associerade med lixisenatid (såsom anafylaktisk reaktion, angioödem och urtikaria) har rapporterats hos 0,4 % av lixisenatidpatienter medan sannolikt associerade allergiska reaktioner inträffade hos mindre än 0,1 % hos placebopatienter under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Anafylaktiska reaktioner rapporterades hos 0,2 % av lixisenatidbehandlade patienter jämfört med inga i placebogruppen. De flesta av dessa rapporterade allergiska reaktioner var milda i svårighetsgrad.

Ett fall av anafylaktisk reaktion rapporterades under klinisk prövning med lixisenatid.

Hjärtfrekvens

I en studie på friska frivilliga sågs en kortvarig ökning i hjärtfrekvens efter administrering av 20 mikrogram lixisenatid. Hjärtarytmier speciellt takykardi (0,8 % jämfört med <0,1 %) och palpitationer (1,5 % jämfört med 0,8 %) har rapporterats hos lixisenatidpatienter jämfört med placebopatienter.

Utsättning

Förekomsten av avbrytande av behandling på grund av biverkningar var 7,4 % för Lyxumia jämfört med 3,2 % i placebogruppen under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen i lixisenatidgruppen var illamående (3,1 %) och kräkningar (1,2 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Vid kliniska studier administrerades doser upp till 30 mikrogram lixisenatid två gånger dagligen till typ 2-diabetespatienter i en 13-veckors studie. En ökad förekomst av gastrointestinala besvär observerades.

I händelse av överdosering ska lämplig understödjande behandling initieras på grundval av patientens kliniska tecken och symtom och lixisenatiddosen ska reduceras till förskriften dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, GLP-1-analoger (glukagonlik peptid 1), ATC-kod: A10BJ03.

Verkningsmekanism

Lixisenatid är en selektiv GLP-1-receptoragonist. GLP-1-receptorn är målet för nativt GLP-1, ett endogent inkretinhormon som förstärker glukosberoende insulininsöndring från betacellerna i pankreas.

Lixisenatids verkan medieras genom en specifik interaktion med GLP-1-receptorer vilket leder till en ökning av intracellulärt cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). Lixisenatid stimulerar insulininsöndring när blodglukoset är förhöjt men inte vid normoglykemi, vilket begränsar riskerna för hypoglykemi.

Parallellt undertrycks glukagonsekretion. I fall av hypoglykemi bevaras glukagons räddningsmekanism.

Lixisenatid fördröjer magtömningen och minskar därmed hastigheten med vilken måltidsrelaterat glukos kommer ut i cirkulationen.

Farmakodynamisk effekt

Vid administrering en gång dagligen förbättrar lixisenatid glykemisk kontroll genom de omedelbara och fördröjda effekterna av att sänka både postprandiella och fastande glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes.

Effekten på postprandiellt glukos bekräftades i en 4-veckorsstudie mot liraglutid 1,8 mg en gång dagligen i kombination med metformin. Minskning från baseline av $AUC_{0:30-4:30h}$ för plasmaglukos efter en testmåltid var $-12.61 \text{ tim} \cdot \text{mmol/l}$ ($-227,25 \text{ tim} \cdot \text{mg/dl}$) i lixisenatidgruppen och $-4.04 \text{ tim} \cdot \text{mmol/l}$ ($-72,83 \text{ tim} \cdot \text{mg/dl}$) i liraglutidgruppen. Detta bekräftades även i en 8-veckorsstudie mot liraglutid, administrerat före frukost, i kombination med insulinglargin med eller utan metformin.

Klinisk effekt och säkerhet

Lyxumias kliniska effekt och säkerhet utvärderades i nio randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier. Dessa studier inkluderade 4508 patienter med typ 2-diabetes (2869 patienter randomiserade till lixisenatid), 47,5 % män och 52,5 % kvinnor och 517 var ≥ 65 år gamla.

Lyxumias effekt utvärderades även i två randomiserade öppna studier aktivt kontrollerade (gentemot exenatid eller gentemot insulinglargin) och i måltidsstudie (totalt 1067 patienter randomiserade till lixisenatid).

Lyxumias effekt och säkerhet hos patienter äldre än 70 år togs upp i en speciellt dedikerad placebokontrollerad studie (176 patienter randomiserade till lixisenatid, inklusive 62 patienter ≥ 75 år gamla).

En dubbelblind, placebokontrollerad studie angående kardiovaskulära effekter (ELIXA) inkluderade dessutom 6068 patienter med typ 2-diabetes och tidigare akut koronarsyndrom (3034 randomiserade till lixisenatid, inklusive 198 patienter ≥ 75 år gamla och 655 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion).

I de avslutade fas III-studierna observerades att ungefär 90 % av patienterna lyckades kvarstå på underhållsdosen om 20 mikrogram Lyxumia en gång dagligen vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor.

- Glykemisk kontroll

Tilläggsbehandling i kombination med orala antidiabetika

Lyxumia i kombination med metformin, en sulfonureid, pioglitazon eller kombination av dessa medel visade statistiskt signifikanta minskningar i HbA_{1c} , i fasteplasmaglukos och i postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor (tabell 2 och 3). Minskningen av HbA_{1c} var signifikant med administrering en gång dagligen, antingen administrerat morgon eller kväll.

Denna effekt på HbA_{1c} varade i upp till 76 veckor i långtidsstudier.

Tilläggsbehandling till enbart metformin

Tabell 2: Placebokontrollerade studier i kombination med metformin (24-veckorsresultat).

HbA_{1c} är angivet i DCCT.

Metformin som bakgrundsbehandling					
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatid 20 mikrogram		Placebo (N=170)
			Morgon (N=255)	Kväll (N=255)	
Medel HbA_{1c} (%)					
Baseline	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS #					
medelförändring från baseline	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Medelkroppsvikt (kg)					
Baseline	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS #					
medelförändring från baseline	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

minsta kvadratmetoden (least square)

I en aktivt kontrollerad studie visade Lyxumia en gång dagligen en minskning av HbA_{1c} (angivet i DCCT) på -0,79 % jämfört med -0,96 % för exenatid två gånger dagligen vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor med en medel behandlingsskillnad på 0,17 % (95 % konfidensintervall: 0,033, 0,297). En liknande procentandel patienter uppnådde ett HbA_{1c} mindre än 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) och i exenatidgruppen (49,8 %).

Förekomsten av illamående var 24,5 % i lixisenatidgruppen jämfört med 35,1 % i gruppen som behandlades med exenatid två gånger dagligen. Förekomsten av symtomatisk hypoglykemi var 2,5 % med lixisenatid under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor jämfört med 7,9 % i exenatidgruppen.

En 24-veckors öppen studie visade att lixisenatid som administreras innan dagens huvudmåltid inte var sämre än lixisenatid som administreras före frukost vad gäller minskning av HbA_{1c} (LS genomsnittlig förändring från baseline: -0,65 % mot -0,74 %). Liknande HbA_{1c} minskningar observerades oavsett vilken måltid som var huvudmåltid (frukost, lunch eller middag). Vid slutet av studien hade 43,6 % (huvudmåltidsgruppen) och 42,8 % (frukostgruppen) av patienterna uppnått ett HbA_{1c} mindre än 7 %. Illamående rapporterades hos 14,7 % respektive 15,5 % av patienterna, och symtomatisk hypoglykemi hos 5,8% respektive 2,2% av patienterna i vardera grupp, huvudmåltid respektive frukost.

Tilläggsbehandling till en sulfonureid ensamt eller i kombination med metformin

Tabell 3: Placebokontrollerad studie i kombination med en sulfonureid (24-veckorsresultat)

HbA_{1c} är angivet i DCCT.

Sulfonureid som bakgrundsbehandling med eller utan metformin		
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=570)	Placebo (N=286)
Medel HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,28	8,22
LS [#] medelförändring från baseline	-0,85	-0,10
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	36,4	13,5
Medelkroppsvikt (kg)		
Baseline	82,58	84,52
LS [#] medelförändring från baseline	-1,76	-0,93

[#] minsta kvadratmetoden (least square)

Tilläggsbehandling till pioglitazon ensamt eller i kombination med metformin

I en studie resulterade tillägget av lixisenatid till pioglitazon med eller utan metformin, hos patienter som inte kontrollerades tillräckligt med pioglitazon, i en minskning av HbA_{1c} från baseline på 0,90 % jämfört med en minskning från baseline på 0,34 % i placebogrupper vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor nådde 52,3 % av lixisenatidpatienterna ett HbA_{1c} mindre än 7 % jämfört med 26,4 % i placebogrupper.

Under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor rapporterades illamående hos 23,5 % i lixisenatidgruppen jämfört med 10,6 % i placebogrupper och symptomatisk hypoglykemi rapporterades hos 3,4 % av lixisenatidpatienterna jämfört med hos 1,2 % i placebogrupper.

Tilläggsbehandling i kombination med ett basinsulin

Lyxumia givet med enbart ett basinsulin, eller med en kombination av basinsulin och metformin, eller en kombination av basinsulin och en sulfonureid resulterade i statistiskt signifikanta minskningar av HbA_{1c} och av postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo.

Tabell 4: Placebokontrollerade studier i kombination med ett basinsulin (24-veckorsresultat)
HbA_{1c} är angivet i DCCT.

	Basinsulin som bakgrunds- behandling Ensam eller i kombination med metformin		Basinsulin som bakgrunds- behandling Ensam eller i kombination med en sulfonureid *	
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatid 20 mikrogram (N=154)	Placebo (N=157)
Medel HbA_{1c} (%)				
Baseline	8,39	8,38	8,53	8,53
LS # medelförändring från baseline	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Medel duration av behandling med basinsulin vid baseline (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Medelförändring i basinsulindos (U)				
Baseline	53,62	57,65	24,87	24,11
LS # medelförändring från baseline	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Medelkroppsvikt (kg)				
Baseline	87,39	89,11	65,99	65,60
LS # medelförändring från baseline	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* gjord på asiatisk population

minsta kvadratmetoden (least square)

En klinisk studie genomfördes hos insulinnaiva patienter som inte kontrollerades tillräckligt med orala antidiabetika. Studien bestod av en 12-veckors run-in period med introduktion och titrering av insulin glargin och en 24-veckors behandlingsperiod när patienterna fick antingen lixisenatid eller placebo i kombination med insulin glargin och metformin med eller utan tiazolidindioner. Insulin glargin titrerades regelbundet under denna period.

Under run-in perioden på 12-veckor resulterade tillägg och titrering av insulinglargin i en ungefärlig minskning av HbA_{1c} på 1 %. Tillägget av lixisenatid ledde till signifikant större minskning av HbA_{1c} på 0,71 % i lixisenatidgruppen jämfört med 0,40 % i placebogruppen. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor nådde 56,3 % av lixisenatidpatienterna ett HbA_{1c} mindre än 7 % jämfört med 38,5 % i placebogruppen.

Under behandlingsperioden på 24 veckor rapporterade 22,4 % av lixisenatidpatienterna minst en symtomatisk hypoglykemi jämfört med 13,5 % i placebogruppen. Förekomsten av hypoglykemi ökade mest i lixisenatidgruppen under de första 6 veckorna och därefter var förekomsten liknande som för placebogruppen.

Patienter med typ 2-diabetes med basinsulin kombinerad med 1-3 orala antidiabetika inkluderades i en öppen, randomiserad studie för insulinintensifiering. Efter 12 veckor med optimal insulin glargin titrering med eller utan metformin, randomiserades patienter som var otillräckligt kontrollerade till lixisenatid en gång dagligen eller insulin glulisin en gång dagligen (båda innan den största måltiden) eller insulin glulisin administrerat tre gånger dagligen i 26 veckor.

HbA_{1c}-nivån var jämförbar mellan grupperna (tabell 5).

I motsats till båda behandlingarna med insulin glulisin, reducerade lixisenatid kroppsvikt (tabell 5). Frekvensen av händelser av symtomatisk hypoglykemi var lägre med lixisenatid (36%) jämfört med insulin glulisin en gång dagligen och tre gånger dagligen (47% respektive 52%).

Tabell 5: Aktivt kontrollerad studie i kombination med basinsulin med eller utan metformin (26 veckors resultat) (MITT analys) och säkerhetspopulation.

	Lixisenatid	Insulin glulisin en gång dagligen	Insulin glulisin tre gånger dagligen
Medel HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS förändring från baseline	-0,63	-0,58	-0,84
LS medel förändring av lixisenatide jämfört med 95% konfidensintervall		-0,05 (0,059) (-0,170 till 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 till 0,328)
Medelkroppsvikt	N = 297	N = 298	N = 295
LS förändring från baseline	-0,63	+1,03	+1,37
LS medel förändring av lixisenatide jämfört med 95% konfidensintervall		-1,66 (0,305) (-2,257 till -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 till -1,396)*

*p<0.0001

- Fasteplasmaglukos

Minskningarna av fasteplasmaglukos uppnått med behandling med Lyxumia sträckte sig från 0,42 mmol/l till 1,19 mmol/l (7,6 till 21,4 mg/dl) från baseline vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i placebokontrollerade studier.

- Postprandiellt glukos

Behandling med Lyxumia resulterade i signifikant större minskningar av postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo oavsett bakgrundsbehandling. Minskningarna med Lyxumia varierade från 4,51 till 7,96 mmol/l (81,2 till 143,3 mg/dl) från baseline vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i alla studier i vilka postprandiellt glukos mättes; 26,2 % till 46,8 % av patienterna hade ett postprandiellt glukosvärde som var under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) efter 2 timmar.

- Kroppsvikt

Behandling med Lyxumia i kombination med metformin och/eller en sulfonureid resulterade i en från baseline hållbar viktförändring i alla kontrollerade studier. Viktförändringen varierade från -1,76 kg till -2,96 kg i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Viktförändring i ett intervall från -0,38 kg till -1,80 kg, mätt från baseline, observerades även hos lixisenatidpatienter som fick stabil basinsulindos enbart eller i kombination med metformin eller sulfonureid.

Hos patienter som nyligen började med insulin, var kroppsvikten nästan oförändrad i lixisenatidgruppen medan en ökning sågs i placebogruppen.

Viktneigången bibehölls i långtidsstudier upp till 76 veckor.

Reduktion av kroppsvikt är oberoende av förekomst av illamående och kräkningar.

- Betacellfunktion

Kliniska studier med Lyxumia tyder på förbättrad betacellfunktion mätt genom homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktion (HOMA-β).

Återställande av förstafas av insulininsöndring och förbättrad andrafas av insulininsöndring som svar på intravenös glukosbolus demonstrerades hos patienter med typ 2-diabetes (n=20) efter en singeldos Lyxumia.

- Kardiovaskulär bedömning

Ingen ökning i medelhjärtfrekvens hos patienter med typ 2-diabetes sågs i någon av alla placebokontrollerade fas III-studier.

Minskning av medelblodtrycket, systoliskt och diastoliskt, upp till 2,1 mm Hg respektive upp till 1,5 mm Hg observerades i placebokontrollerade fas III-studier.

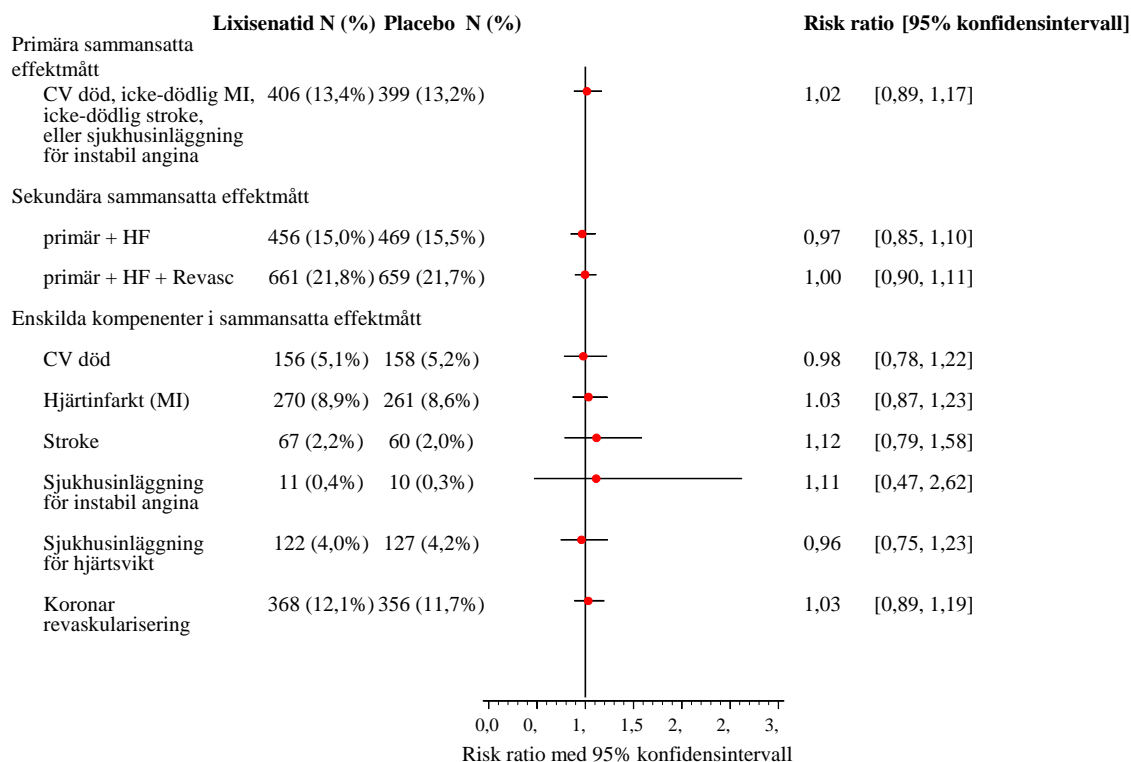
ELIXA-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multinationell studie som utvärderade kardiovaskulära effekter under behandling med lixisenatid hos patienter med typ 2-diabetes mellitus efter nyligen genomgången akut koronarsyndrom.

Totalt randomiserades 6068 patienter 1:1 till antingen placebo eller lixisenatid 20 mikrogram (efter en startdos på 10 mikrogram under de första två veckorna).

Nittiosex procent av patienterna i båda behandlingsgrupperna genomförde studien i enlighet med protokollet och vitala status var känt vid slutet av studien för 99,0 % av patienterna i lixisenatidgruppen och 98,6 % i placebogruppen. Median behandlingstid var 22,4 månader i lixisenatidgruppen och 23,3 månader i placebogruppen och median behandlingstid i studieuppföljningen var 25,8 respektive 25,7 månader. Medel HbA_{1c} (+SD) i lixisenatid- och placebogruppen var 7,72 (±1,32) % respektive 7,64 (±1,28) % vid baseline och 7,46 (±1,51) % respektive 7,61 (±1,48) % vid 24 månader.

Resultaten av primära och sekundära sammansatta effektmått och resultaten av alla enskilda komponenter i sammansatta effektmått visas i figur 1.

Figur 1: Forest plot: analys av varje individuell kardiovaskulär händelse -- ITT -populationen



CV: kardiovaskulär, MI: hjärtinfarkt, HF: sjukhusinläggning för hjärtsvikt, Revasc: koronar revaskularisering.

Äldre

Personer ≥ 70 år

Effekten och säkerheten av lixisenatid hos personer ≥ 70 år eller med typ 2-diabetes utvärderades i en

dubbelblind, placebokontrollerad studie på 24 veckor. Sköra patienter, inklusive patienter som löper risk för undernäring, patienter med nyligen genomgångna kardiovaskulära händelser och patienter med måttlig till svår kognitiv svikt exkluderades. Totalt 350 patienter randomiserades (randomisering förhållandet 1: 1). Totalt var 37% av patienterna ≥ 75 år (N=131) och 31% hade måttligt nedsatt njurfunktion (N=107). Patienterna fick stabil dos(er) av perorala antidiabetika och/eller basinsulin som bakgrundsterapi. Sulfonylurea och glinider användes inte med basinsulin som bakgrundsterapi.

Lixisenatid gav signifikant förbättring i HbA_{1c} (-0,64 % skillnad jämfört med placebo, 95 % konfidensintervall: -0,810 % till -0,464 %; $p < 0,0001$), från medel baseline HbA_{1c} 0,8 %.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lyxumia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering till patienter med typ 2-diabetes är lixisenatids absorptionshastighet hög och opåverkad av administrerad dos. Oavsett dos och huruvida lixisenatid administrerades som singeldos eller multipeldos är medel t_{max} 1 till 3,5 timmar hos patienter med typ 2-diabetes. Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i absorptionshastighet när lixisenatid administreras subkutant i buk, lår eller arm.

Distribution

Lixisenatid har en måttlig bindning (55 %) till humana proteiner. Den skenbara distributionsvolymen efter subkutan administrering av lixisenatid (V_z/F) är ca 100 l.

Metabolism och eliminering

Såsom en peptid elimineras lixisenatid genom glomerulär filtration, åtföljt av tubulär reabsorption och efterföljande metabolisk nedbrytning, resulterande i mindre peptider och aminosyror, som återinförs i proteinmetabolismen.

Efter administrering av multipla doser hos patienter med typ 2-diabetes, var genomsnittlig terminal halveringstid ca 3 timmar och genomsnittligt skenbart clearance (CL/F) ca 35 l/tim.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, beräknat med Cockcroft-Gaults formel, 60-90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) ökades AUC med 46 %, 51 % respektive 87 %.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom lixisenatid utsöndras huvudsakligen genom njurarna har ingen farmakokinetisk studie hos patienter med akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion utförts. Leverdysfunktion förväntas inte påverka lixisenatids farmakokinetik.

Kön

Kön har ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik.

Ras

Etniskt ursprung hade ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik baserat på farmakokinetiska studier hos kaukasiska, japanska och kinesiska försökspersoner.

Äldre

Ålder har ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik. I en farmakokinetisk studie hos äldre icke-diabetiska försökspersoner, resulterade administrering av 20 mikrogram lixisenatid i en genomsnittlig ökning av AUC för lixisenatid med 29 % hos den äldre populationen (11 försökspersoner i åldern 65-74 år och 7 försökspersoner ≥ 75 år) jämfört med 18 försökspersoner i åldern 18-45 år, sannolikt relaterat till minskad njurfunktion i gruppen med äldre.

Kroppsvikt

Kroppsvikt har ingen kliniskt relevant påverkan på AUC för lixisenatid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxikologi.

I 2-årsstudier över subkutan karcinogenicitet observerades icke-dödliga C-cellstyroidtumörer hos råttor och möss och anses orsakas av en icke-genotoxisk GLP-1-receptormedierad mekanism för vilken gnagare är särskilt känsliga. C-cellshyperplasi och adenom observerades vid alla dosnivåer hos råttor och NOAEL (no observed adverse effect level) kunde inte fastställas. Hos möss inträffade dessa nivåer vid över 9,3-faldigt exponeringsförhållanden jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos. Icke-C-cellskarcinom observerades hos möss och C-cellskarcinom observerades hos råttor med ca 900-faldigt exponeringsförhållanden jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos.

I 2-årsstudier över subkutan karcinogenicitet hos möss, observerades 3 fall av adenokarcinom i endometriet i medeldosgruppen med en statistiskt signifikant ökning, motsvarande ett 97-faldigt exponeringsförhållande. Ingen behandlingsrelaterad effekt observerades.

Djurstudier tydde inte på direkt skadliga effekter med hänsyn till manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor. Reversibla testikulära och epidermala lesioner observerades hos hundar behandlade med lixisenatid. Inga relaterade effekter på spermiebildning observerades hos friska män. I embryo-fetala utvecklingsstudier observerades missbildningar, tillväxthämning, hämning av benbildning och effekter på skelettet hos råttor vid alla doser lixisenatid (5-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa) och hos kaniner vid höga doser lixisenatid (32-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa). Hos båda arterna observerades viss maternell toxicitet bestående av låg matkonsumtion och minskad kroppsvikt. Neonatal tillväxt minskade hos råttor av hankön som exponerades för höga doser lixisenatid under sen gestation och digivning och en lätt ökning av mortalitet hos ungarna observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol 85 %
Natriumacetattrihydrat
Metionin
Metakresol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxidlösning (för pH-justering)
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första användning: 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Får ej frysas.
Förvara skyddat från frysfack.

Efter första användning:

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvara inte med fastsatt nål. Behåll skyddslocket på pennan. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampull av typ I-glas med en kolv i gummi (bromobutyl), flänsad kapsyl (aluminium) med infogade laminerade förslutningsskivor (bromobutyl-gummi på produktidan och polyisopren på utsidan).

Varje cylinderampull är monterad i en engångspenna.

Varje lila förfylld penna innehåller 3 ml lösning och levererar 14 doser à 20 mikrogram.

Förpackningar innehåller 1, 2 och 6 lila förfyllda pennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lyxumia får inte användas om det varit fryst.

Lyxumia kan användas med engångsnålar till pennor med 29-32 grovlek (gauge). Pennålar är inte inkluderade.

Patienten ska instrueras att slänga nålen efter varje användning enligt gällande anvisningar och att förvara pennan utan fastsatt nål. Detta hjälper till att förebygga kontaminering och potentiell blockering av nålen. Pennan ska användas till endast en patient.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/811/002 (1 förfylld penna)
EU/1/12/811/003 (2 förfyllda pennor)
EU/1/12/811/004 (6 förfyllda pennor)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 februari 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Startförpackning

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvätska, lösning

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dos (0,2 ml) innehåller 10 mikrogram (μg) lixisenatid (50 mikrogram per ml).

Varje dos (0,2 ml) innehåller 20 mikrogram (μg) lixisenatid (100 mikrogram per ml).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dos innehåller 540 mikrogram metakresol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lyxumia är indicerat för behandling hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 för att uppnå glykemisk kontroll i kombination med orala glukossänkande läkemedel och/eller basinsulin när dessa i kombination med diet och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4 och 5.1 för tillgängliga data angående de olika kombinationerna).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos: behandlingen initieras med 10 mikrogram Lyxumia en gång dagligen i 14 dagar.

Underhållsdos: en fast underhållsdos på 20 mikrogram Lyxumia en gång dagligen startas dag 15.

Lyxumia tas en gång dagligen, inom en timme före valfri måltid under dagen. När den lämpligaste måltiden för dosering har valts är det att föredra att den prandiella injektionen med Lyxumia tas före samma måltid varje dag. Om en dos Lyxumia missas ska den injiceras inom en timme innan nästa måltid.

När Lyxumia läggs till befintlig metforminbehandling kan metformindosen behållas oförändrad.

När Lyxumia läggs till befintlig sulfonureid- eller basinsulinbehandling, kan en minskning av dosen sulfonureid eller basinsulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi. Lyxumia ska inte ges i kombination med basinsulin och sulfonureid på grund av ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Användning av Lyxumia kräver ingen särskild blodglukoskontroll. När det används i kombination med sulfonureid eller basinsulin kan dock blodglukoskontroll eller egenkontroll av blodglukos bli nödvändigt för att justera sulfonureid- eller basinsulindosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs på grund av ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet och därför rekommenderas inte Lyxumia hos dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lixisenatid hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Lyxumia ska injiceras subkutant i låret, buken eller överarmen. Lyxumia ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av lixisenatid hos patienter med typ 1-diabetes mellitus och det ska därför inte användas hos dessa patienter. Lixisenatid ska inte användas för behandling av diabetesketoacidosis.

Akut pankreatit

Användning av glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister har associerats med risk att utveckla akut pankreatit. Det har förekommit några få rapporterade fall av akut pankreatit med lixisenatid även om ett orsakssamband inte har fastställts. Patienter bör informeras om de karaktäristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Vid misstänkt pankreatit ska behandling med lixisenatid avbrytas. Om akut pankreatit bekräftas ska behandling med lixisenatid inte återupptas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med pankreatit i anamnesen.

Svår gastrointestinal sjukdom

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara associerat med gastrointestinala biverkningar. Lixisenatid har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inklusive svår gastropares och därför rekommenderas inte lixisenatid hos dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet. Användning rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypoglykemi

Patienter som får Lyxumia med en sulfonureid eller ett basinsulin kan ha ökad risk för hypoglykemi. Minskning av dosen sulfonureid eller basinsulin kan övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2).

Lyxumia ska inte ges i kombination med basinsulin och sulfonureid på grund av ökad risk för hypoglykemi.

Samtidig användning av andra läkemedel

Fördröjningen av magtömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Lyxumia ska ges med försiktighet hos patienter som får oralt administrerade läkemedel som kräver snabb gastrointestinal absorption, noggrann klinisk övervakning eller som har snävt terapeutiskt index. Särskilda rekommendationer angående sådana läkemedel ges under avsnitt 4.5.

Populationer som inte studerats

Lixisenatid har inte studerats i kombination med dipeptidylpeptidas-4-hämmare.

Dehydrering

Patienter som behandlas med Lyxumia ska informeras om den potentiella risken för dehydrering i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller metakresol vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lixisenatid är en peptid och metaboliseras inte av cytokrom P450. I *in vitro*-studier påverkade inte lixisenatid aktiviteten hos cytokrom P450-enzymen eller humana transportproteiner som testades. Fördröjningen av magtömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Patienter som får läkemedel med antingen snävt terapeutiskt index eller läkemedel som kräver noggrann klinisk övervakning ska följas noggrant, särskilt vid initiering av behandling med lixisenatid. Dessa läkemedel ska tas på ett standardiserat sätt i förhållande till lixisenatid. Om sådana läkemedel ska ges med mat, ska patienterna rådas att om möjligt ta dem med en måltid då lixisenatid inte tas.

För orala läkemedel som är särskilt beroende av tröskelkoncentrationer för effekt, såsom antibiotika, ska patienter rådas att ta dessa läkemedel minst 1 timme innan eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Magsaftsresistenta beredningar som innehåller substanser som är känsliga för nedbrytning i magen, ska tas 1 timme före eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Paracetamol

Paracetamol användes som ett modellläkemedel för att utvärdera lixisenatids effekt på magtömning. Efter administrering av 1000 mg paracetamol var AUC och $t_{1/2}$ för paracetamol oförändrade oavsett tidpunkt för administrering (före eller efter lixisenatidinjektion). Vid administrering 1 eller 4 timmar efter injektion med 10 mikrogram lixisenatid, minskades C_{max} för paracetamol med 29 % respektive 31 % och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 2,0 respektive 1,75 timmar. En ytterligare fördröjning av t_{max} och minskning av C_{max} för paracetamol har förutsetts med underhållsdosen på 20 mikrogram. Ingen påverkan på C_{max} och t_{max} för paracetamol observerades då paracetamol administrerades 1 timme innan lixisenatid.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av paracetamol men fördröjningen av t_{max} observerad när paracetamol administreras 1-4 timmar efter lixisenatid ska beaktas när snabbt insättande av effekt krävs.

Orala preventivmedel

Efter administrering av en singeldos av ett oralt preventivläkemedel (etinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 timme före eller 11 timmar efter 10 mikrogram lixisenatid, var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ och t_{max} för etinylestradiol och levonorgestrel oförändrade.

Administrering av det orala preventivmedlet 1 eller 4 timmar efter lixisenatid påverkade inte AUC och $t_{1/2}$ för etinylestradiol och levonorgestrel, medan C_{max} för etinylestradiol minskade med 52 % respektive 39 % och C_{max} för levonorgestrel minskade med 46 % respektive 20 % och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 1 till 3 timmar.

Minskning av C_{max} har begränsad klinisk relevans och ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs.

Atorvastatin

När lixisenatid 20 mikrogram och atorvastatin 40 mg administrerades samtidigt på morgonen i 6 dagar, påverkades inte exponeringen av atorvastatin, medan C_{\max} minskade med 31 % och t_{\max} fördröjdes med 3,25 timmar.

Ingen sådan ökning av t_{\max} observerades när atorvastatin administrerades på kvällen och lixisenatid på morgonen men AUC och C_{\max} för atorvastatin ökade med 27 % respektive 66 %.

Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför krävs ingen dosjustering av atorvastatin när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Warfarin och andra kumarinderivat

Efter samtidig administrering av warfarin 25 mg med upprepad dosering av lixisenatid 20 mikrogram, påverkades inte AUC eller INR (International Normalised Ratio) medan C_{\max} reducerades med 19 % och t_{\max} fördröjdes med 7 timmar.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av warfarin när det administreras samtidigt med lixisenatid, INR rekommenderas dock att följas noga hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat vid initiering eller avslutande av behandling med lixisenatid.

Digoxin

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och digoxin 0,25 mg vid jämviktskoncentration, påverkades inte AUC för digoxin. T_{\max} för digoxin fördröjdes med 1,5 timmar och C_{\max} reducerades med 26 %.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av digoxin när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Ramipril

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och ramipril 5 mg under 6 dagar ökade AUC för ramipril med 21 % medan C_{\max} minskade med 63 %. AUC och C_{\max} för den aktiva metaboliten (ramiprilat) påverkades inte. T_{\max} för ramipril och ramiprilat fördröjdes med ca 2,5 timmar.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av ramipril när det administreras samtidigt med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Lyxumia rekommenderas inte hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av Lyxumia hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa okänd. Lyxumia ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas i stället. Om en patient önskar bli gravid, eller blir gravid, ska Lyxumiabehandling avbrytas.

Amning

Det är inte känt huruvida Lyxumia utsöndras i bröstmjolk hos människa. Lyxumia ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkt skadliga effekter med avseende på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lyxumia har ingen eller mycket liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då det används i kombination med en sulfonureid eller basinsulin ska patienter rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Över 2600 patienter har fått Lyxumia antingen ensamt eller i kombination med metformin, en sulfonureid (med eller utan metformin) eller ett basinsulin (med eller utan metformin, eller med eller utan en sulfonureid) i 8 stora placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade fas III-studier.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under kliniska studier var illamående, kräkning och diarré. Dessa reaktioner var mestadels lindriga och övergående.

Dessutom förekom hypoglykemi (när Lyxumia användes i kombination med en sulfonureid och/eller ett basinsulin) samt huvudvärk.

Allergiska reaktioner har rapporterats hos 0,4 % av patienter behandlade med Lyxumia.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade och aktivt kontrollerade fas III-studier under hela behandlingsperioden presenteras i tabell 1. Tabellen presenterar biverkningar som inträffade med en incidens på >5 % om frekvensen var högre hos patienter behandlade med Lyxumia än hos patienter behandlade med alla jämförelseläkemedel. Tabellen inkluderar också biverkningar med en frekvens på ≥ 1 % i Lyxumiagrupperna om frekvensen var större än dubbla frekvensen för alla i gruppen av jämförelseläkemedel.

Frekvenser för biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje organklass presenteras biverkningar i fallande frekvensordning.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i placebo- och aktivt kontrollerade fas III-studier över hela behandlingsperioden (inklusive perioden utöver den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i studier med ≥ 76 veckors total behandling).

Organklass	Frekvens		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Influensa Övre luftvägsinfektion Cystit Viral infektion	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (i kombination med sulfonureid och/eller ett basinsulin)	Hypoglykemi (i kombination med metformin ensamt)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Somnolens	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkning Diarré	Dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad			Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Klåda vid injektionsstället	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Hos patienter som använder Lyxumia som monoterapi, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 1,7 % av patienter behandlade med lixisenatid och hos 1,6 % hos patienter behandlade med placebo. När Lyxumia används i kombination med enbart metformin, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 7,0 % av lixisenatidpatienterna och hos 4,8 % av placebopatienterna under hela behandlingsperioden.

Hos patienter som tar Lyxumia i kombination med en sulfonureid och metformin, inträffade symtomatisk hypoglykemi hos 22,0 % av patienter behandlade med lixisenatid och hos 18,4 % hos patienter behandlade med placebo under hela behandlingsperioden (3,6 % absolut skillnad). När Lyxumia används i kombination med ett basinsulin med eller utan metformin, inträffade symtomatisk hypoglykemi hos 42,1 % av lixisenatidpatienter och hos 38,9 % hos placebopatienter under hela behandlingsperioden (3,2 % absolut skillnad).

Under hela behandlingsperioden, när Lyxumia gavs med en sulfonureid ensamt, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 22,7 % av lixisenatidbehandlade patienter gentemot 15,2 % med placebo (7,5 % absolut skillnad). När Lyxumia gavs med en sulfonureid och ett basinsulin, förekom symtomatisk hypoglykemi hos 47,2 % av lixisenatidbehandlade patienter jämfört med 21,6 % hos placebo (25,6 % absolut skillnad).

Generellt var förekomsten av svår symtomatisk hypoglykemi ovanlig (0,4 % hos lixisenatidpatienter och 0,2 % hos placebopatienter) under hela behandlingsperioden i de placebokontrollerade fas III-studierna.

Gastrointestinala besvär

Illamående och kräkningar var de mest frekvent rapporterade biverkningarna under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Förekomsten av illamående var högre i lixisenatidgruppen (26,1 %) jämfört med placebogrupperna (6,2 %) och förekomsten av kräkningar var högre i lixisenatidgruppen (10,5 %) än i placebogrupperna (1,8 %). De var huvudsakligen lindriga och övergående och inträffade under de första 3 veckorna efter behandlingsstart. Därefter avtog de successivt under de efterföljande veckorna.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 3,9 % av patienterna som fick Lyxumia medan de rapporterades hos 1,4 % av patienterna som fick placebo under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Huvuddelen av reaktionerna var lindriga i intensitet och resulterade vanligtvis inte i avbrytande av behandlingen.

Immunogenicitet

I överensstämmelse med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider, kan patienter utveckla antikroppar mot lixisenatid vid behandling med Lyxumia och vid slutet av den huvudsakliga huvudbehandlingsperioden på 24 veckor i placebokontrollerade studier hade 69,8 % av lixisenatidpatienterna en positiv antikroppsstatus. Procentandelen patienter med positiv antikroppsstatus var liknande vid slutet av hela behandlingsperioden på 76 veckor. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor hade 32,2 % av patienterna med positiv antikroppsstatus en antikroppskoncentration som var över den lägre kvantifieringsgränsen och vid slutet av hela behandlingsperioden på 76 veckor hade 44,7 % av patienterna som utvecklat antikroppar en antikroppskoncentration som var över den lägre kvantifieringsgränsen. Efter att behandlingen avslutats, följdes få patienter med positiv antikroppsstatus upp angående antikroppsstatus, procenttalet minskade till ca 90 % inom tre månader och 30 % vid 6 månader eller längre.

Förändringen i HbA_{1c} (angivet i DCCT) från baseline var liknande oavsett antikroppsstatus (positiv eller negativ). Av lixisenatidbehandlade patienter med HbA_{1c} värde hade 79,3 % antingen en negativ antikroppsstatus eller en antikroppskoncentration under kvantifieringsgränsen, och de andra 20,7 % av patienterna hade en kvantifierad antikroppskoncentration. I subgruppen patienter (5,2 %) med de högsta antikroppskoncentrationerna var den genomsnittliga förbättringen i HbA_{1c} vid vecka 24 och

vid vecka 76 i ett kliniskt relevant omfång, det fanns dock variabilitet i det glykemiska svaret och 1,9 % hade ingen sänkning i HbA_{1c}. Antikroppsstatus (positivt eller negativt) är inte prediktivt för minskning av HbA_{1c} för en individuell patient.

Det var ingen skillnad i den generella säkerhetsprofilen hos patienter oavsett antikroppsstatus, med undantag för en ökning av förekomsten av reaktioner vid injektionsstället (4,7 % hos patienter med antikroppar jämfört med 2,5 % hos patienter utan antikroppar under hela behandlingsperioden). Huvuddelen av reaktioner vid injektionsstället var lindriga, oavsett antikroppsstatus.

Det fanns ingen korsreaktivitet gentemot vare sig glukagon eller endogent GLP-1.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner sannolikt associerade med lixisenatid (såsom anafylaktisk reaktion, angioödem och urtikaria) har rapporterats hos 0,4 % av lixisenatidpatienter medan sannolikt associerade allergiska reaktioner inträffade hos mindre än 0,1 % hos placebopatienter under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Anafylaktiska reaktioner rapporterades hos 0,2 % av lixisenatidbehandlade patienter jämfört med inga i placebogruppen. De flesta av dessa rapporterade allergiska reaktioner var milda i svårighetsgrad.

Ett fall av anafylaktisk reaktion rapporterades under klinisk prövning med lixisenatid.

Hjärtfrekvens

I en studie på friska frivilliga sågs en kortvarig ökning i hjärtfrekvens efter administrering av 20 mikrogram lixisenatid. Hjärtarytmier speciellt takykardi (0,8 % jämfört med <0,1 %) och palpitationer (1,5 % jämfört med 0,8 %) har rapporterats hos lixisenatidpatienter jämfört med placebopatienter.

Utsättning

Förekomsten av avbrytande av behandling på grund av biverkningar var 7,4 % för Lyxumia jämfört med 3,2 % i placebogruppen under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen i lixisenatidgruppen var illamående (3,1 %) och kräkningar (1,2 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Vid kliniska studier administrerades doser upp till 30 mikrogram lixisenatid två gånger dagligen till typ 2-diabetespatienter i en 13-veckors studie. En ökad förekomst av gastrointestinala besvär observerades.

I händelse av överdosering ska lämplig understödande behandling initieras på grundval av patientens kliniska tecken och symtom och lixisenatiddosen ska reduceras till förskriften dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, GLP-1-analoger (glukagonlik peptid 1), ATC-kod: A10BJ03..

Verkningsmekanism

Lixisenatid är en selektiv GLP-1-receptoragonist. GLP-1-receptorn är målet för nativt GLP-1, ett endogent inkretinhormon som förstärker glukosberoende insulininsöndring från betacellerna i pankreas.

Lixisenatids verkan medieras genom en specifik interaktion med GLP-1-receptorer vilket leder till en ökning av intracellulärt cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). Lixisenatid stimulerar insulininsöndring när blodglukoset är förhöjt men inte vid normoglykemi, vilket begränsar riskerna för hypoglykemi. Parallellt undertrycks glukagonsekretion. I fall av hypoglykemi bevaras glukagons räddningsmekanism.

Lixisenatid fördröjer magtömningen och minskar därmed hastigheten med vilken måltidsrelaterat glukos kommer ut i cirkulationen.

Farmakodynamisk effekt

Vid administrering en gång dagligen förbättrar lixisenatid glykemisk kontroll genom de omedelbara och fördröjda effekterna av att sänka både postprandiella och fastande glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes.

Effekten på postprandiellt glukos bekräftades i en 4-veckorsstudie mot liraglutid 1,8 mg en gång dagligen i kombination med metformin. Minskning från baseline av $AUC_{0:30-4:30h}$ för plasmaglukos efter en testmåltid var -12,61 tim*mmol/l (-227,25 tim*mg/dl i lixisenatidgruppen och -4,04 tim*mmol/l (-72,83 tim*mg/dl) i liraglutidgruppen. Detta bekräftades även i en 8-veckorsstudie mot liraglutid, administrerat före frukost, i kombination med insulinglargin med eller utan metformin.

Klinisk effekt och säkerhet

Lyxumias kliniska effekt och säkerhet utvärderades i nio randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier. Dessa studier inkluderade 4508 patienter med typ 2-diabetes (2869 patienter randomiserade till lixisenatid), 47,5 % män och 52,5 % kvinnor och 517 var ≥ 65 år gamla.

Lyxumias effekt utvärderades även i två randomiserade öppna studier aktivt kontrollerade (gentemot exenatid eller gentemot insulinglargin) och i måltidsstudie (totalt 1067 patienter randomiserade till lixisenatid).

Lyxumias effekt och säkerhet hos patienter äldre än 70 år togs upp i en speciellt dedikerad placebokontrollerad studie (176 patienter randomiserade till lixisenatid, inklusive 62 patienter ≥ 75 år gamla).

En dubbelblind, placebokontrollerad studie angående kardiovaskulära effekter (ELIXA) inkluderade dessutom 6068 patienter med typ 2-diabetes och tidigare akut koronarsyndrom (3034 randomiserade till lixisenatid, inklusive 198 patienter ≥ 75 år gamla och 655 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion).

I de avslutade fas III-studierna observerades att ungefär 90 % av patienterna lyckades kvarstå på underhållsdosen om 20 mikrogram Lyxumia en gång dagligen vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor.

- Glykemisk kontroll

Tilläggsbehandling i kombination med orala antidiabetika

Lyxumia i kombination med metformin, en sulfonureid, pioglitazon eller kombination av dessa medel visade statistiskt signifikanta minskningar i HbA_{1c} , i fasteplasmaglukos och i postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor (tabell 2 och 3). Minskningen av HbA_{1c} var signifikant med administrering en gång dagligen, antingen administrerat morgon eller kväll.

Denna effekt på HbA_{1c} varade i upp till 76 veckor i långtidsstudier.

Tilläggsbehandling till enbart metformin

Tabell 2: Placebokontrollerade studier i kombination med metformin (24-veckorsresultat).

HbA_{1c} är angivet i DCCT.

Metformin som bakgrundsbehandling					
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatid 20 mikrogram		Placebo (N=170)
			Morgon (N=255)	Kväll (N=255)	
Medel HbA_{1c} (%)					
Baseline	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS #					
medelförändring från baseline	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Medelkroppsvikt (kg)					
Baseline	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS #					
medelförändring från baseline	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

minsta kvadratmetoden (least square)

I en aktivt kontrollerad studie visade Lyxumia en gång dagligen en minskning av HbA_{1c} (angivet i DCCT) på -0,79 % jämfört med -0,96 % för exenatid två gånger dagligen vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor med en medel behandlingsskillnad på 0,17 % (95 % konfidensintervall: 0,033, 0,297). En liknande procentandel patienter uppnådde ett HbA_{1c} mindre än 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) och i exenatidgruppen (49,8 %).

Förekomsten av illamående var 24,5 % i lixisenatidgruppen jämfört med 35,1 % i gruppen som behandlades med exenatid två gånger dagligen. Förekomsten av symtomatisk hypoglykemi var 2,5 % med lixisenatid under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor jämfört med 7,9 % i exenatidgruppen.

En 24-veckors öppen studie visade att lixisenatid som administreras innan dagens huvudmåltid inte var sämre än lixisenatid som administreras före frukost vad gäller minskning av HbA_{1c} (LS genomsnittlig förändring från baseline: -0,65 % mot -0,74 %). Liknande HbA_{1c} minskningar observerades oavsett vilken måltid som var huvudmåltid (frukost, lunch eller middag). Vid slutet av studien hade 43,6 % (huvudmåltidsgruppen) och 42,8 % (frukostgruppen) av patienterna uppnått ett HbA_{1c} mindre än 7 %. Illamående rapporterades hos 14,7 % respektive 15,5 % av patienterna, och symtomatisk hypoglykemi hos 5,8 % respektive 2,2 % av patienterna i vardera grupp, huvudmåltid respektive frukost.

Tilläggsbehandling till en sulfonureid ensamt eller i kombination med metformin

Tabell 3: Placebokontrollerad studie i kombination med en sulfonureid (24-veckorsresultat)

HbA_{1c} är angivet i DCCT.

Sulfonureid som bakgrundsbehandling med eller utan metformin		
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=570)	Placebo (N=286)
Medel HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,28	8,22
LS [#] medelförändring från baseline	-0,85	-0,10
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	36,4	13,5
Medelkroppsvikt (kg)		
Baseline	82,58	84,52
LS [#] medelförändring från baseline	-1,76	-0,93

[#] minsta kvadratmetoden (least square)

Tilläggsbehandling till pioglitazon ensamt eller i kombination med metformin

I en studie resulterade tillägget av lixisenatid till pioglitazon med eller utan metformin, hos patienter som inte kontrollerades tillräckligt med pioglitazon, i en minskning av HbA_{1c} från baseline på 0,90 % jämfört med en minskning från baseline på 0,34 % i placebogrupper vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor nådde 52,3 % av lixisenatidpatienterna ett HbA_{1c} mindre än 7 % jämfört med 26,4 % i placebogrupper.

Under den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor rapporterades illamående hos 23,5 % i lixisenatidgruppen jämfört med 10,6 % i placebogrupper och symptomatisk hypoglykemi rapporterades hos 3,4 % av lixisenatidpatienterna jämfört med hos 1,2 % i placebogrupper.

Tilläggsbehandling i kombination med ett basinsulin

Lyxumia givet med enbart ett basinsulin, eller med en kombination av basinsulin och metformin, eller en kombination av basinsulin och en sulfonureid resulterade i statistiskt signifikanta minskningar av HbA_{1c} och av postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo.

Tabell 4: Placebokontrollerade studier i kombination med ett basinsulin (24-veckorsresultat)
HbA_{1c} är angivet i DCCT.

	Basinsulin som bakgrunds- behandling Ensam eller i kombination med metformin		Basinsulin som bakgrunds- behandling Ensam eller i kombination med en sulfonureid *	
	Lixisenatid 20 mikrogram (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatid 20 mikrogram (N=154)	Placebo (N=157)
Medel HbA_{1c} (%)				
Baseline	8,39	8,38	8,53	8,53
LS # medelförändring från baseline	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} <7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Medel duration av behandling med basinsulin vid baseline (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Medelförändring i basinsulindos (U)				
Baseline	53,62	57,65	24,87	24,11
LS # medelförändring från baseline	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Medelkroppsvikt (kg)				
Baseline	87,39	89,11	65,99	65,60
LS # medelförändring från baseline	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* gjord på asiatisk population

minsta kvadratmetoden (least square)

En klinisk studie genomfördes hos insulinnaiva patienter som inte kontrollerades tillräckligt med orala antidiabetika. Studien bestod av en 12-veckors run-in period med introduktion och titrering av insulin glargin och en 24-veckors behandlingsperiod när patienterna fick antingen lixisenatid eller placebo i kombination med insulin glargin och metformin med eller utan tiazolidindioner. Insulin glargin titrerades regelbundet under denna period.

Under run-in perioden på 12-veckor resulterade tillägg och titrering av insulinglargin i en ungefärlig minskning av HbA_{1c} på 1 %. Tillägget av lixisenatid ledde till signifikant större minskning av HbA_{1c} på 0,71 % i lixisenatidgruppen jämfört med 0,40 % i placebogruppen. Vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor nådde 56,3 % av lixisenatidpatienterna ett HbA_{1c} mindre än 7 % jämfört med 38,5 % i placebogruppen.

Under behandlingsperioden på 24 veckor rapporterade 22,4 % av lixisenatidpatienterna minst en symtomatisk hypoglykemi jämfört med 13,5 % i placebogruppen. Förekomsten av hypoglykemi ökade mest i lixisenatidgruppen under de första 6 veckorna och därefter var förekomsten liknande som för placebogruppen.

Patienter med typ 2-diabetes med basinsulin kombinerad med 1-3 orala antidiabetika inkluderades i en öppen, randomiserad studie för insulinintensifiering. Efter 12 veckor med optimal insulin glargin titrering med eller utan metformin, randomiserades patienter som var otillräckligt kontrollerade till lixisenatid en gång dagligen eller insulin glulisin en gång dagligen (båda innan den största måltiden) eller insulin glulisin administrerat tre gånger dagligen i 26 veckor.

HbA_{1c}-nivån var jämförbar mellan grupperna (tabell 5).

I motsats till båda behandlingarna med insulin glulisin, reducerade lixisenatid kroppsvikt (tabell 5). Frekvensen av händelser av symtomatisk hypoglykemi var lägre med lixisenatid (36%) jämfört med insulin glulisin en gång dagligen och tre gånger dagligen (47% respektive 52%).

Tabell 5: Aktivt kontrollerad studie i kombination med basinsulin med eller utan metformin (26 veckors resultat) (MITT analys) och säkerhetspopulation.

	Lixisenatid	Insulin glulisin en gång dagligen	Insulin glulisin tre gånger dagligen
Medel HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS förändring från baseline	-0,63	-0,58	-0,84
LS medel förändring av lixisenatide jämfört med 95% konfidensintervall		-0,05 (0,059) (-0,170 till 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 till 0,328)
Medelkroppsvikt	N = 297	N = 298	N = 295
LS förändring från baseline	-0,63	+1,03	+1,37
LS medel förändring av lixisenatide jämfört med 95% konfidensintervall		-1,66 (0,305) (-2,257 till -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 till -1,396)*

*p<0.0001

- Fasteplasmaglukos

Minskningarna av fasteplasmaglukos uppnått med behandling med Lyxumia sträckte sig från 0,42 mmol/l till 1,19 mmol/l (7,6 till 21,4 mg/dl) från baseline vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i placebokontrollerade studier.

- Postprandiellt glukos

Behandling med Lyxumia resulterade i signifikant större minskningar av postprandiellt glukos 2 timmar efter en testmåltid jämfört med placebo oavsett bakgrundsbehandling. Minskningarna med Lyxumia varierade från 4,51 till 7,96 mmol/l (81,2 till 143,3 mg/dl) från baseline vid slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor i alla studier i vilka postprandiellt glukos mättes; 26,2 % till 46,8 % av patienterna hade ett postprandiellt glukosvärde som var under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) efter 2 timmar.

- Kroppsvikt

Behandling med Lyxumia i kombination med metformin och/eller en sulfonureid resulterade i en från baseline hållbar viktförändring i alla kontrollerade studier. Viktförändringen varierade från -1,76 kg till -2,96 kg i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden på 24 veckor. Viktförändring i ett intervall från -0,38 kg till -1,80 kg, mätt från baseline, observerades även hos lixisenatidpatienter som fick stabil basinsulindos enbart eller i kombination med metformin eller sulfonureid.

Hos patienter som nyligen började med insulin, var kroppsvikten nästan oförändrad i lixisenatidgruppen medan en ökning sågs i placebogruppen.

Viktneidgången bibehölls i långtidsstudier upp till 76 veckor.

Reduktion av kroppsvikt är oberoende av förekomst av illamående och kräkningar.

- Betacellfunktion

Kliniska studier med Lyxumia tyder på förbättrad betacellfunktion mätt genom homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktion (HOMA-β).

Återställande av förstafas av insulininsöndring och förbättrad andrafas av insulininsöndring som svar på intravenös glukosbolus demonstrerades hos patienter med typ 2-diabetes (n=20) efter en singeldos Lyxumia.

- Kardiovaskulär bedömning

Ingen ökning i medelhjärtfrekvens hos patienter med typ 2-diabetes sågs i någon av alla placebokontrollerade fas III-studier.

Minskning av medelblodtrycket, systoliskt och diastoliskt, upp till 2,1 mm Hg respektive upp till 1,5 mm Hg observerades i placebokontrollerade fas III-studier.

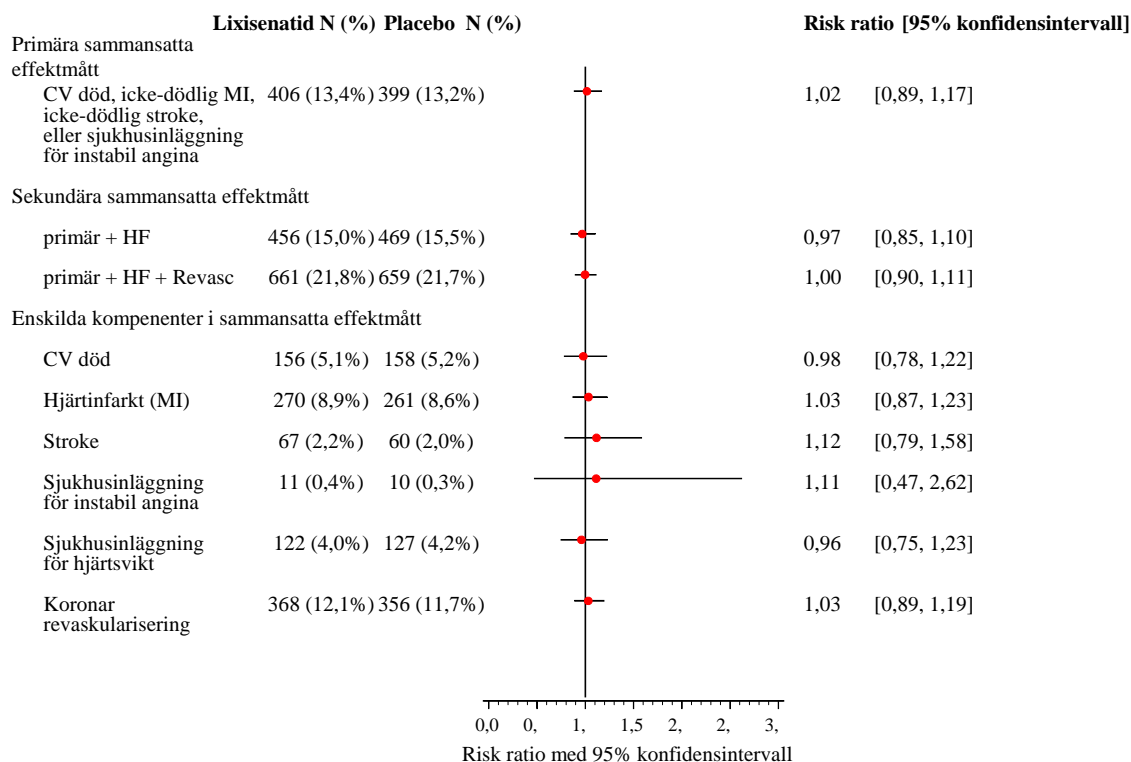
ELIXA-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multinationell studie som utvärderade kardiovaskulära effekter under behandling med lixisenatid hos patienter med typ 2-diabetes mellitus efter nyligen genomgången akut koronarsyndrom.

Totalt randomiserades 6068 patienter 1:1 till antingen placebo eller lixisenatid 20 mikrogram (efter en startdos på 10 mikrogram under de första två veckorna).

Nittiosex procent av patienterna i båda behandlingsgrupperna genomförde studien i enlighet med protokollet och vitala status var känt vid slutet av studien för 99,0 % av patienterna i lixisenatidgruppen och 98,6 % i placebogruppen. Median behandlingstid var 22,4 månader i lixisenatidgruppen och 23,3 månader i placebogruppen och median behandlingstid i studieuppföljningen var 25,8 respektive 25,7 månader. Medel HbA_{1c} (+SD) i lixisenatid- och placebogruppen var 7,72 (±1,32) % respektive 7,64 (±1,28) % vid baseline och 7,46 (±1,51) % respektive 7,61 (±1,48) % vid 24 månader.

Resultaten av primära och sekundära sammansatta effektmått och resultaten av alla enskilda komponenter i sammansatta effektmått visas i figur 1.

Figur 1: Forest plot: analys av varje individuell kardiovaskulär händelse -- ITT-populationen



CV: kardiovaskulär, MI: hjärtinfarkt, HF: sjukhusinläggning för hjärtsvikt, Revasc: koronar revaskularisering.

Äldre

Personer ≥ 70 år

Effekten och säkerheten av lixisenatid hos personer ≥ 70 år eller med typ 2-diabetes utvärderades i en

dubbelblind, placebokontrollerad studie på 24 veckor. Sköra patienter, inklusive patienter som löper risk för undernäring, patienter med nyligen genomgångna kardiovaskulära händelser och patienter med måttlig till svår kognitiv svikt exkluderades. Totalt 350 patienter randomiserades (randomisering förhållandet 1: 1). Totalt var 37% av patienterna ≥ 75 år (N=131) och 31% hade måttligt nedsatt njurfunktion (N=107). Patienterna fick stabil dos(er) av perorala antidiabetika och/eller basinsulin som bakgrundsterapi. Sulfonylurea och glinider användes inte med basinsulin som bakgrundsterapi.

Lixisenatid gav signifikant förbättring i HbA_{1c} (-0,64 % skillnad jämfört med placebo, 95 % konfidensintervall: -0,810 % till -0,464 %; $p < 0,0001$), från medel baseline HbA_{1c} 0,8 %.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lyxumia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering till patienter med typ 2-diabetes är lixisenatids absorptionshastighet hög och opåverkad av administrerad dos. Oavsett dos och huruvida lixisenatid administrerades som singeldos eller multipeldos är medel t_{max} 1 till 3,5 timmar hos patienter med typ 2-diabetes. Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i absorptionshastighet när lixisenatid administreras subkutant i buk, lår eller arm.

Distribution

Lixisenatid har en måttlig bindning (55 %) till humana proteiner. Den skenbara distributionsvolymen efter subkutan administrering av lixisenatid (V_z/F) är ca 100 l.

Metabolism och eliminering

Såsom en peptid elimineras lixisenatid genom glomerulär filtration, åtföljt av tubulär reabsorption och efterföljande metabolisk nedbrytning, resulterande i mindre peptider och aminosyror, som återinförs i proteinmetabolismen.

Efter administrering av multipla doser hos patienter med typ 2-diabetes, var genomsnittlig terminal halveringstid ca 3 timmar och genomsnittligt skenbart clearance (CL/F) ca 35 l/tim.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, beräknat med Cockcroft-Gaults formel, 60-90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) ökades AUC med 46 %, 51 % respektive 87 %.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom lixisenatid utsöndras huvudsakligen genom njurarna har ingen farmakokinetisk studie hos patienter med akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion utförts. Leverdysfunktion förväntas inte påverka lixisenatids farmakokinetik.

Kön

Kön har ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik.

Ras

Etniskt ursprung hade ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik baserat på farmakokinetiska studier hos kaukasiska, japanska och kinesiska försökspersoner.

Äldre

Ålder har ingen kliniskt relevant påverkan på lixisenatids farmakokinetik. I en farmakokinetisk studie hos äldre icke-diabetiska försökspersoner, resulterade administrering av 20 mikrogram lixisenatid i en genomsnittlig ökning av AUC för lixisenatid med 29 % hos den äldre populationen (11 försökspersoner i åldern 65-74 år och 7 försökspersoner ≥ 75 år) jämfört med 18 försökspersoner i åldern 18-45 år, sannolikt relaterat till minskad njurfunktion i gruppen med äldre.

Kroppsvikt

Kroppsvikt har ingen kliniskt relevant påverkan på AUC för lixisenatid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxikologi.

I 2-årsstudier över subkutan karcinogenicitet observerades icke-dödliga C-cellstyroidtumörer hos råttor och möss och anses orsakas av en icke-genotoxisk GLP-1-receptormedierad mekanism för vilken gnagare är särskilt känsliga. C-cellshyperplasi och adenom observerades vid alla dosnivåer hos råttor och NOAEL (no observed adverse effect level) kunde inte fastställas. Hos möss inträffade dessa nivåer vid över 9,3-faldigt exponeringsförhållanden jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos. Icke-C-cellskarcinom observerades hos möss och C-cellskarcinom observerades hos råttor med ca 900-faldigt exponeringsförhållanden jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos.

I 2-årsstudier över subkutan karcinogenicitet hos möss, observerades 3 fall av adenokarcinom i endometriet i medeldosgruppen med en statistiskt signifikant ökning, motsvarande ett 97-faldigt exponeringsförhållande. Ingen behandlingsrelaterad effekt observerades.

Djurstudier tydde inte på direkt skadliga effekter med hänsyn till manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor. Reversibla testikulära och epidermala lesioner observerades hos hundar behandlade med lixisenatid. Inga relaterade effekter på spermiebildning observerades hos friska män. I embryo-fetala utvecklingsstudier observerades missbildningar, tillväxthämning, hämning av benbildning och effekter på skelettet hos råttor vid alla doser lixisenatid (5-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa) och hos kaniner vid höga doser lixisenatid (32-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa). Hos båda arterna observerades viss maternell toxicitet bestående av låg matkonsumtion och minskad kroppsvikt. Neonatal tillväxt minskade hos råttor av hankön som exponerades för höga doser lixisenatid under sen gestation och digivning och en lätt ökning av mortalitet hos ungarna observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol 85 %
Natriumacetattrihydrat
Metionin
Metakresol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxidlösning (för pH-justering)
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första användning: 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Får ej frysas.
Förvara skyddat från frysack.

Efter första användning:

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvara inte med fastsatt nål. Behåll skyddslocket på pennan. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Startförpackning

Cylinderampull av typ I-glas med en kolv i gummi (bromobutyl), flänsad kapsyl (aluminium) med infogade laminerade förslutningsskivor (bromobutyl-gummi på produktsidan och polyisopren på utsidan).

Varje cylinderampull är monterad i en engångspenna.

Förpackningen innehåller 1 grön förfylld penna av Lyxumia 10 mikrogram och 1 lila förfylld penna av Lyxumia 20 mikrogram.

Varje grön förfylld penna innehåller 3 ml lösning och levererar 14 doser à 10 mikrogram.

Varje lila förfylld penna innehåller 3 ml lösning och levererar 14 doser à 20 mikrogram.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lyxumia får inte användas om det varit fryst.

Lyxumia kan användas med engångsnålar till pennor med 29-32 grovlek (gauge). Pennålar är inte inkluderade.

Patienten ska instrueras att slänga nålen efter varje användning enligt gällande anvisningar och att förvara pennan utan fastsatt nål. Detta hjälper till att förebygga kontaminering och potentiell blockering av nålen. Pennan ska användas till endast en patient.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/811/005 (1 förfylld penna + 1 förfylld penna)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 februari 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING (STARTFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lyxumia 10 mikrogram injektionsväska, lösning

lixisenatid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dos (0,2 ml) innehåller 10 mikrogram lixisenatid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycerol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol (se bipacksedel för ytterligare information), saltsyra för pH-justering, natriumhydroxidlösning för pH-justering, vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld penna (14 doser)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Släng pennan 14 dagar efter första användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan första användning

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvara skyddat från frysfack.

Efter första användning

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Behåll skyddslocket på pennan. Ljuskänsligt.

Förvara inte med fastsatt nål.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/811/001 - 1 penna

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lyxumia 10

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING (UNDERHÅLLSFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lyxumia 20 mikrogram injektionsväska, lösning

lixisenatid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dos (0,2 ml) innehåller 20 mikrogram lixisenatid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycerol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol (se bipacksedel för ytterligare information), saltsyra för pH-justering, natriumhydroxidlösning för pH-justering, vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld penna (14 doser)

2 förfyllda pennor (2x14 doser)

6 förfyllda pennor (6x14 doser)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Släng pennen 14 dagar efter första användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan första användning

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvara skyddat från frysfack.

Efter första användning

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Behåll skyddslocket på pennan. Ljuskänsligt.

Förvara inte med fastsatt nål.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/811/002 - 1 penna

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

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lyxumia 20

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING (28 DAGARS STARTFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lyxumia 10 mikrogram injektionsväska, lösning

Lyxumia 20 mikrogram injektionsväska, lösning

lixisenatid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dos (0,2 ml) innehåller 10 eller 20 mikrogram lixisenatid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycerol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol (se bipacksedel för ytterligare information), saltsyra för pH-justering, natriumhydroxidlösning för pH-justering, vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Startförpackning:

Varje förpackning med 2 förfyllda pennor för 4 veckors behandling innehåller:

1 förfylld penna med 14 doser à 10 mikrogram

1 förfylld penna med 14 doser à 20 mikrogram.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Tryckt på insidan:

Läs bruksanvisningen noggrant innan du använder dina Lyxumia pennor.

Du måste börja behandlingen med den gröna Lyxumia 10 mikrogram pennan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Släng pennan 14 dagar efter första användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGARInnan första användning

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvara skyddat från frysack.

Efter första användning

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Behåll skyddslocket på pennan. Ljuskänsligt.

Förvara inte med festsatt nål.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 Paris

Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Lyxumia

10

20

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

PENNETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lyxumia 10 mikrogram injektion
lixisenatid

Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml (14 doser)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

PENNETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lyxumia 20 mikrogram injektion
lixisenatid

Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml (14 doser)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

LYXUMIA 10 mikrogram injektionsvätska, lösning

LYXUMIA 20 mikrogram injektionsvätska, lösning

lixisenatid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lyxumia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Lyxumia
3. Hur du använder Lyxumia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lyxumia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lyxumia är och vad det används för

Lyxumia innehåller den aktiva substansen lixisenatid.

Lyxumia är ett läkemedel för injektion som används för att hjälpa kroppen kontrollera din blodsockernivå i de fall den är för hög. Det används hos vuxna med typ 2-diabetes.

Lyxumia används tillsammans med andra diabetesläkemedel när dessa inte är tillräckliga för att kontrollera dina blodsockernivåer. Dessa kan inkludera:

- orala diabetesläkemedel (såsom metformin, pioglitazon, sulfonureidläkemedel) och/eller
- ett basinsulin, en typ av insulin som verkar hela dagen

2. Vad du behöver veta innan du använder Lyxumia

Använd inte Lyxumia

- om du är allergisk mot lixisenatid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Lyxumia om:

- du har typ 1-diabetes eller diabetes ketoacidosis (en komplikation av diabetes som inträffar när kroppen inte kan bryta ner glukos eftersom det inte finns tillräckligt med insulin) eftersom detta läkemedel inte kommer vara rätt för dig
- du har eller har haft inflammation i bukspottskörteln (pankreatit)

- du har svåra problem med magen eller tarmen, såsom en sjukdom i magmuskeln kallat gastropares vilket leder till fördröjning av magtömningen
- du har svår njursjukdom eller om du får dialysbehandling, eftersom användning av detta läkemedel inte rekommenderas
- du också använder en sulfonureid eller ett basinsulin, då det kan ge upphov till lågt blodsocker (hypoglykemi). Läkaren kan vilja kontrollera din blodsockernivå och sedan besluta om dosen basinsulin eller sulfonureid ska minskas. Lyxumia ska inte användas med en kombination av både basinsulin och sulfonureid.
- du använder andra läkemedel, eftersom det finns andra läkemedel såsom antibiotika eller magsaftsresistenta tabletter eller kapslar som inte bör vara kvar i magsäcken för länge (se avsnitt Andra läkemedel och Lyxumia)
- du upplever vätskeförlust/dehydrering, t.ex. vid kräkningar, illamående och diarré. Det är viktigt att undvika dehydrering genom att dricka mycket, speciellt vid behandlingsstart med Lyxumia.
- du lider av hjärtproblem som kan orsaka andfäddhet eller svullna vrister, eftersom det finns begränsad erfarenhet från denna befolkningsgrupp.

Barn och ungdomar

Erfarenhet från behandling av barn och ungdomar under 18 år saknas och därför rekommenderas inte Lyxumia till denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Lyxumia

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Effekten av vissa läkemedel som du sväljer kan påverkas av Lyxumia. Vissa läkemedel såsom antibiotika eller magsaftsresistenta tabletter eller kapslar som inte bör vara kvar i magsäcken för länge kan behövas tas minst en timme före eller fyra timmar efter injektion med Lyxumia.

Graviditet och amning

Lyxumia ska inte användas under graviditet. Det är inte känt om Lyxumia kan skada ditt foster.

Lyxumia ska inte användas om du ammar. Det är inte känt om Lyxumia passerar över i bröstmjolk.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du använder Lyxumia med en sulfonureid eller ett basinsulin kan du få för lågt blodsocker (hypoglykemi). Detta kan försämra koncentrationsförmågan och du kan känna dig yr eller sömning. Om detta inträffar, kör inte bil eller använd inga vertyg eller maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Lyxumia

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är nästintill ”natriumfritt”. Detta läkemedel innehåller metakresol, som kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur du använder Lyxumia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket som ska injiceras

- Startdos är 10 mikrogram en gång dagligen under de första 14 dagarna – injicerat med den **gröna** pennan.

- Dosen därefter kommer att vara 20 mikrogram en gång dagligen – injicerat med den **lila** pennan.

När man ska injicera

Injicera Lyxumia inom en timme före valfri måltid under dagen. Bestäm dig för vilken måltid som passar dig bäst, injicera därefter Lyxumia helst före samma måltid varje dag.

Var man ska injicera

Injicera Lyxumia under huden (subkutant) i buken, övre delen av benet (låret) eller överarmen.

Lära sig hur man ska använda förfyllda pennor

Innan du använder Lyxumia för första gången kommer läkare eller sjuksköterska visa dig hur Lyxumia ska injiceras.

- **Läs alltid bruksanvisningen som finns i förpackningen.**
- **Använd alltid pennan enligt beskrivningen i bruksanvisningen.**

Annan viktig information angående användning av förfyllda pennor

Det finns mer information angående hur man ska använda pennorna i bruksanvisningen. De viktigaste punkterna är:

- Använd alltid en ny nål för varje injektion. Kassera nålarna efter varje användning.
- Använd endast nålar som är avsedda för användning tillsammans med Lyxumiapennan (se bruksanvisningen).
- **Du måste aktivera Lyxumiapennan innan du använder den för första gången.** Detta för att se till att den fungerar korrekt och att dosen för första injektionen är korrekt.
- Använd inte Lyxumiapennan om du tror att den är skadad, ta en ny istället. Försök inte laga pennan.

Om du använt för stor mängd av Lyxumia

Om du använt för stor mängd av Lyxumia, tala med läkare eller sjuksköterska omedelbart. För mycket Lyxumia kan få dig att må illa eller kräkas.

Om du har glömt att använda Lyxumia

Om du glömt att ta en dos Lyxumia kan du injicera Lyxumia inom en timme innan nästa måltid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Lyxumia

Sluta inte använda Lyxumia utan att tala med läkaren. Om du slutar använda Lyxumia kan dina blodsockernivåer öka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Några allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaktiska reaktioner) har rapporterats mycket sällsynt hos patienter som fått Lyxumia. Du bör kontakta läkare omedelbart om du får symtom som t.ex. svullnad i ansikte, tunga eller svalg vilket orsakar svårighet att andas.

Sluta använda Lyxumia och kontakta omedelbart läkare om du noterar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Svår och ihållande smärta i magtrakten som även kan kännas i ryggen, samt även illamående och kräkningar, eftersom det kan vara tecken på inflammerad bukpottskörtel (pankreatit)

De mest frekventa biverkningarna som rapporterades med Lyxumia kan påverka fler än 1 av 10 patienter (frekvens mycket vanliga) var illamående och kräkningar. Dessa biverkningar var mestadels milda och avtog vanligtvis med tiden hos de flesta patienter.

Andra mycket vanliga biverkningar rapporterades med Lyxumia:

- Diarré
 - Huvudvärk
 - Lågt blodsocker (hypoglykemi) speciellt när Lyxumia används med insulin eller en sulfonureid
- Varningstecknen på lågt blodsocker kan inkludera kallsvettningningar, blekhet, huvudvärk, dåsighet, svaghet, yrsel, förvirring eller irritation, hunger, hjärtklappning och darrighet. Läkaren kommer tala om för dig vad du ska göra om du får lågt blodsocker.
- Det är mer sannolikt att hypoglykemi inträffar om du tar en sulfonureid eller ett basinsulin. Läkaren kan minska dosen av dessa läkemedel innan du börjar använda Lyxumia.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter):

- Influensa
- Förkylning (infektion i övre luftvägarna)
- Yrsel
- Matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- Ryggsmärta
- Blåskatarr (cystit)
- Virusinfektioner
- Lågt blodsocker (när Lyxumia används med metformin)
- Sömnsvårigheter
- Reaktioner vid injektionsstället (såsom klåda)

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

- Nässelfeber (urtikaria)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lyxumia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på pennetiketten och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Innan första användning

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara skyddat från frysfack.

Under användning av pennan

Pennan kan användas i 14 dagar när den förvaras vid rumstemperatur vid högst 30°C. Får ej frysas. Förvara inte med fastsatt nål. När du inte använder pennan måste skyddslocket sättas tillbaks på pennan för att skydda mot ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lixisenatid.
- Varje dos Lyxumia 10 innehåller 10 mikrogram lixisenatid (50 mikrogram per ml).
- Varje dos Lyxumia 20 innehåller 20 mikrogram lixisenatid (100 mikrogram per ml).
- Övriga innehållsämnen är glycerol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxidlösning (för pH-justering) och vatten för injektion.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lyxumia är en klar och färglös lösning (injektionsvätska) fylld i glasampuller i en förfylld penna.

Varje grön penna Lyxumia innehåller 3 ml lösning och levererar 14 doser à 10 mikrogram för Lyxumia 10. Förpackningsstorlek är 1 förfylld penna.

Varje lila penna Lyxumia innehåller 3 ml lösning och levererar 14 doser à 20 mikrogram för Lyxumia 20. Förpackningsstorlekar är 1, 2 eller 6 förfyllda pennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

En startförpackning finns också tillgänglig för användning under de första 28 dagarna av behandlingen. Startförpackningen innehåller en grön penna av Lyxumia 10 mikrogram och en lila penna av Lyxumia 20 mikrogram.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 Paris

Frankrike

Tillverkare:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst - 65926 Frankfurt am Main

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"

Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvätska, lösning

lixisenatid

BRUKSANVISNING

Varje förfylld penna innehåller 14 doser, varje dos innehåller **10 mikrogram per 0,2 ml**.

Avsnitt 1 – VIKTIG INFORMATION

Läs denna bruksanvisning noggrant innan du börjar använda din Lyxumiapenna.

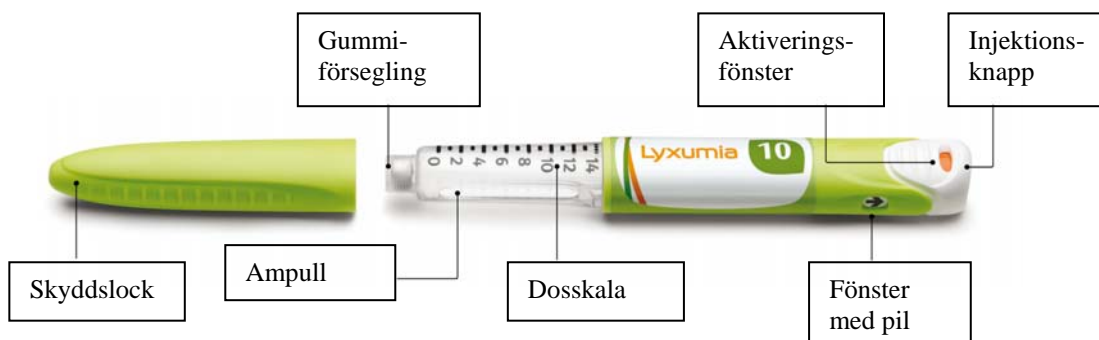
Spara denna bruksanvisning för framtida användning.

Information angående Lyxumiapennan

Lyxumia är en förfylld penna för injektion.

- **Injicera bara en dos per dag.**
- Varje Lyxumiapenna innehåller 14 doser som är förinställda. Det är alltså inte nödvändigt att ställa in varje dos.
- Innan du börjar använda Lyxumia, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska angående hur du ska injicera korrekt.
- Om du inte själv kan följa alla instruktioner eller om du inte kan hantera pennan (t.ex. om du har synsvårigheter), använd den bara om du har hjälp.

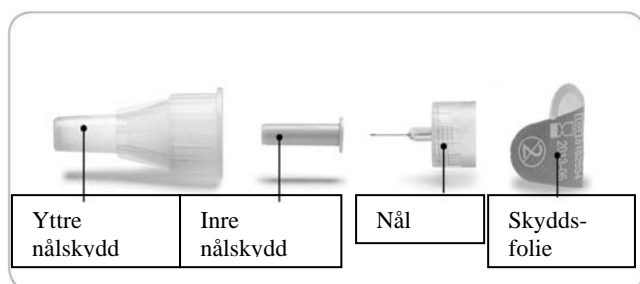
Angående Lyxumiapennan



Svart kolv
Kolven kommer flytta sig utmed dosskalan efter varje injektion. I exemplet ovan visar numreringen på dosskalan att det är 13 injektioner kvar.

- Denna penna är endast avsedd för en person. Ge den inte till någon annan.
- Kontrollera alltid etiketten för att säkerställa att du har korrekt Lyxumiapenna. Kontrollera också att utgångsdatumet inte har passerats. Användning av fel läkemedel kan skada din hälsa.
- Försök inte att få ut vätska ur ampullen med hjälp av en spruta.

Angående nålen (levereras separat)



- Använd endast nålar som är godkända att användas tillsammans med Lyxumia. Använd engångsnålar med 29-32 grovlek (gauge) med Lyxumiapennan. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vilken grovlek (gauge) och längd på nål som är bäst för dig.
- Om injektionen ges av en annan person ska särskild försiktighet beaktas av denna person för att undvika oavsiktlig nålskada och överföring av smitta.
- Använd alltid en ny nål vid varje injektion. Detta hjälper till att förebygga kontamination av Lyxumia eller eventuell blockering av nålen.

Avsnitt 2 – KOMMA IGÅNG

- **Aktivera pennan samma dag som första injektionen**

Aktivera först den nya pennan

- **Innan injektion av en dos** – innan du injicerar måste du först ta bort överflödigt vätska från den nya pennan. Detta görs en gång och kallas aktiveringsprocessen. Steg 1 till 5 nedan visar hur du ska göra detta.
- Aktivering görs för att se till att pennan fungerar korrekt och att dosen för första injektionen är korrekt.
- **Repetera inte** aktiveringsprocessen, då kommer inte Lyxumiapennan ge dig 14 doser.

Bilderna nedan visar hur aktiveringsfönstret på injektionsknappen på pennan ändras efter aktivering.

Ny penna
(orange fönster)



Penna klar för injektioner
(vitt fönster)



Pennan är aktiverad och klar för injektioner. Fönstret förblir vitt efter aktiveringen.

Hur du ska aktivera en ny Lyxumiapenna

Steg 1 Ta bort skyddslocket och kontrollera pennan



Kontrollera vätskan. Den ska vara klar och färglös utan några partiklar. Om inte, använd inte denna penna. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Kontrollera att aktiveringsfönstret är orange.

Steg 2 Sätt fast en nål och ta bort nålskydden



Använd alltid en **ny nål** för aktivering.
Ta bort skyddsfoliet från det yttre nålskyddet.
Håll nålen i rak linje med pennan. Håll den rakt när du skruvar på den.



Var försiktig så att du inte skadar dig när nålen exponeras.
Ta bort det yttre och inre nålskyddet. Spara det yttre nålskyddet – du kommer behöva det senare för att ta bort nålen.

Steg 3 Dra ut injektionsknappen



Dra ut injektionsknappen bestämt tills det tar stopp.



Pilen pekar nu mot nålen.

Steg 4 Tryck och håll injektionsknappen intryckt för att ta bort överflödig vätska



Rikta nålen mot en lämplig behållare (såsom en pappersmugg eller näsduk) för att fånga upp vätskan som sen ska kasseras.

Tryck injektionsknappen hela vägen in. Du kan känna eller höra ett klick.

Håll injektionsknappen intryckt och räkna sakta till 5 för att få ut de sista dropparna.



Om ingen vätska kommer ut, se avsnittet “Frågor och svar”.

Kontrollera att aktiveringsfönstret nu är vitt.

Steg 5 Pennan är nu aktiverad

Aktivera inte denna penna igen.

Du behöver **inte** byta ut nålen mellan aktiveringen och första injektionen.

För första injektionen gå direkt till avsnitt 3 – Steg C.

Vänd

Avsnitt 3 – DAGLIG ANVÄNDNING AV PENNAN

Följ endast detta avsnitt när aktiveringsfönstret är **vitt**.
Injicera endast **en** dos per dag.



Steg A. Ta bort skyddslocket och kontrollera penna



Kontrollera vätskan. Den ska vara klar och färglös utan några partiklar. Om inte, använd inte denna penna.

Vid luftbubblor se avsnittet “Frågor och svar”.

Kontrollera antal doser i penna. Detta visas av placeringen av den svarta kolven i dosskalan.

Kontrollera att aktiveringsfönstret är vitt. Om det är orange gå till avsnitt 2.

Kontrollera etiketten på penna för att säkerställa att du har rätt läkemedel.

Steg B. Sätt fast en ny nål och ta bort nålskydden



Använd alltid en **ny nål** för varje injektion.

Ta bort skyddsfoliet från det yttre nålskyddet.

Håll nålen i rak linje med penna. Håll den rakt när du skruvar på den.



Var försiktig så att du inte skadar dig när nålen exponeras.

Ta bort det yttre och inre nålskyddet. Spara det yttre nålskyddet – du kommer behöva det senare för att ta bort nålen.

Steg C. Dra ut injektionsknappen



Dra ut injektionsknappen bestämt tills det tar stopp.



Pilen pekar nu mot nålen.

Steg D. Tryck och håll in injektionsknappen för att injicera dosen



Ta tag i en bit av huden och stick in nålen (se avsnitt "Injektionsställen" angående var du ska injicera).

Tryck injektionsknappen hela vägen in. Du kan känna eller höra ett klick.

Håll injektionsknappen intryckt och räkna sakta till 5 för att få hela dosen.

Dosen har nu getts. Dra ut nålen från huden.

Steg E. Ta bort och kassera nålen efter varje injektion



Lägg det yttre nålskyddet på en plan yta. För in nålen i det yttre nålskyddet. Sätt på det yttre nålskyddet igen.



Kläm ihop det yttre nålskyddet för att få grepp om nålen och använd det för att skruva av nålen från pennan.



Fråga apotekspersonal hur du ska kassera nålar som inte längre används.
Sätt tillbaks skyddslocket.

Steg F. Upprepa alla steg i avsnitt 3 för varje injektion.

Kassera pennan 14 dagar efter aktivering. Gör detta även om det är lite läkemedel kvar i pennan.

Tabell över aktivering och destruktion

Skriv i tabellen datum för aktivering av pennan och datum när du ska slänga pennan 14 dagar senare.

Penna	Datum för aktivering	Datum för destruktion
1		

Förvaring

Allmän information

- Förvara Lyxumiapennor på ett säkert ställe utom syn- och räckhåll för barn.
- Skydda Lyxumiapennor mot damm och smuts.
- Sätt tillbaks skyddslocket efter varje användning för att skydda mot ljus.
- Används före utgångsdatum som anges på pennetiketten och på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före aktivering av pennan:

- Oanvända Lyxumiapennor förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Lyxumiapennor får ej frysas och får inte användas om de har varit frysta.
- Låt pennan bli varm i rumstemperatur innan användning.

Efter aktivering av pennan:

- När Lyxumiapennan har aktiverats ska den förvaras vid högst 30°C. Lyxumia får ej frysas när den har aktiverats.
- Förvara inte Lyxumiapennan med fastsatt nål. En fastsatt nål kan leda till kontaminering och eventuell införsel av luft vilket kan påverka noggrannheten av dosen.
- När Lyxumiapennan har aktiverats kan den användas upp till 14 dagar. Släng en använd Lyxumiapenna efter 14 dagar. Gör detta även om det är lite läkemedel kvar i pennan.

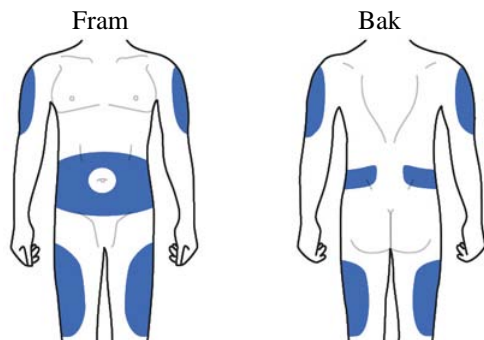
Destruktion

- Sätt tillbaks skyddslocket innan du kasserar Lyxumiapennan.
- Kassera Lyxumiapennan, fråga apotekspersonal hur du ska kassera läkemedel som du inte längre använder.

Underhåll

- Hantera Lyxumiapennan med försiktighet.
- Du kan rengöra utsidan av Lyxumiapennan med en fuktig trasa.
- Blötlägg, tvätta eller smörj inte Lyxumiapennan då detta kan skada den.
- Om du tror att Lyxumiapennan är skadad, använd den inte. Försök inte laga pennan.

Injektionsställen



Lyxumia måste injiceras under huden och kan injiceras i alla områden visat ovan i blått. Dessa områden är låret, buken eller överarmen. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska injicera korrekt.

Frågor och svar

Vad händer om jag glömmer att aktivera Lyxumiapennan eller injicerar innan aktivering?

Om du injicerar innan aktivering av pennan, korrigerar inte detta genom att ta en andra injektion. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för råd hur du ska kontrollera ditt blodsocker.

Vad händer om det är luftbubblor i behållaren?

Små luftbubblor i behållaren är normalt – de kommer inte skada dig. Din dos kommer vara korrekt och du kan fortsätta följa instruktionerna. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Vad händer om ingen vätska kommer ut under aktiveringen?

Nålen kan vara blockerad eller inte ordentligt fastskruvad. Ta bort nålen från pennan, sätt fast en ny och upprepa endast steg 4 och 5. Om vätska fortfarande inte kommer ut kan Lyxumiapennan vara skadad, använd inte denna Lyxumiaförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Vad händer om det är svårt att trycka injektionsknappen hela vägen in?

Nålen kan vara blockerad eller inte ordentligt fastskruvad. Dra ut nålen från huden och ta bort nålen från pennan. Sätt fast en ny nål och upprepa endast steg D och E. Om det fortfarande är svårt att trycka in injektionsknappen kan Lyxumiapennan vara skadad, använd inte denna Lyxumiaförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Om du har några frågor om Lyxumia eller om diabetes, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller ring det lokala sanofi-aventis numret i Lyxumia ”Bipacksedel: Information till användaren” (levereras separat i kartongen).

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvätska, lösning

lixisenatid

BRUKSANVISNING

Varje förfylld penna innehåller 14 doser, varje dos innehåller **20 mikrogram per 0,2 ml**.

Avsnitt 1 – VIKTIG INFORMATION

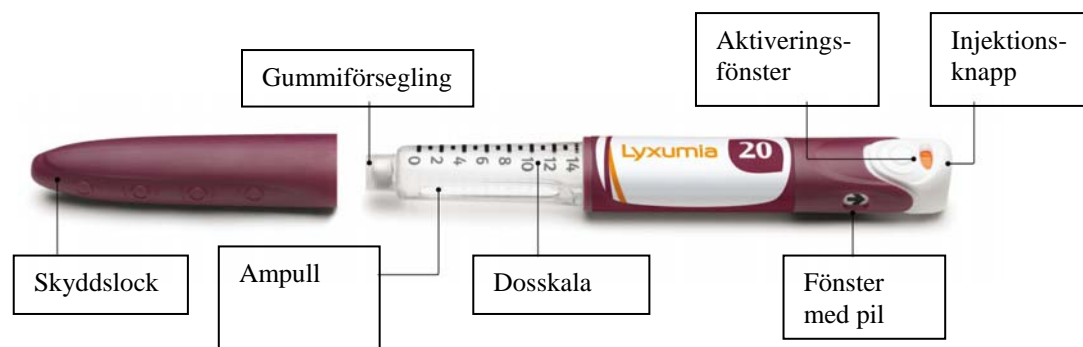
Läs denna bruksanvisning noggrant innan du börjar använda din Lyxumiapenna.
Spara denna bruksanvisning för framtida användning.

Information angående Lyxumiapennan

Lyxumia är en förfylld penna för injektion.

- **Injicera bara en dos per dag.**
- Varje Lyxumiapenna innehåller 14 doser som är förinställda. Det är alltså inte nödvändigt att ställa in varje dos.
- Innan du börjar använda Lyxumia, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska angående hur du ska injicera korrekt.
- Om du inte själv kan följa alla instruktioner eller om du inte kan hantera pennan (t.ex. om du har synsvårigheter), använd den bara om du har hjälp.

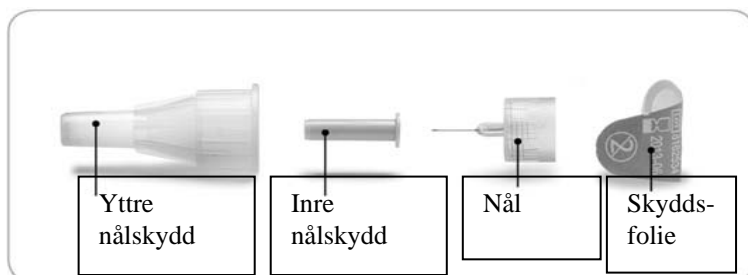
Angående Lyxumiapennan



Svart kolv
Kolven kommer flytta sig utmed dosskalan efter varje injektion. I exemplet ovan visar numreringen på dosskalan att det är 13 injektioner kvar.

- Denna penna är endast avsedd för en person. Ge den inte till någon annan.
- Kontrollera alltid etiketten för att säkerställa att du har korrekt Lyxumiapenna. Kontrollera också att utgångsdatumet inte har passerats. Användning av fel läkemedel kan skada din hälsa.
- Försök inte att få ut vätska ur ampullen med hjälp av en spruta.

Angående nålen (levereras separat)



- Använd endast nålar som är godkända att användas tillsammans med Lyxumia. Använd engångsnålar med 29-32 grovlek (gauge) med Lyxumiapennan. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vilken grovlek (gauge) och längd på nål som är bäst för dig.
- Om injektionen ges av en annan person ska särskild försiktighet beaktas av denna person för att undvika oavsiktlig nålskada och överföring av smitta.
- Använd alltid en ny nål vid varje injektion. Detta hjälper till att förebygga kontamination av Lyxumia eller eventuell blockering av nålen.

Avsnitt 2 – KOMMA IGÅNG

- **Aktivera pennen samma dag som första injektionen**

Aktivera först den nya pennen

- **Innan injektion av en dos** – innan du injicerar måste du först ta bort överflödigt vätska från den nya pennen. Detta görs en gång och kallas aktiveringsprocessen. Steg 1 till 5 nedan visar hur du ska göra detta.
- Aktivering görs för att se till att pennen fungerar korrekt och att dosen för första injektionen är korrekt.
- **Repetera inte** aktiveringsprocessen, då kommer inte Lyxumiapennen ge dig 14 doser.

Bilderna nedan visar hur aktiveringsfönstret på injektionsknappen på pennen ändras efter aktivering.

Ny penna (orange fönster)



Penna klar för injektioner (vitt fönster)



Pennen är aktiverad och klar för injektioner. Fönstret förblir vitt efter aktiveringen.

Hur du ska aktivera en ny Lyxumiapenna

Steg 1 Ta bort skyddslocket och kontrollera pennan



Kontrollera vätskan. Den ska vara klar och färglös utan några partiklar. Om inte, använd inte denna penna. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Kontrollera att aktiveringsfönstret är orange.

Steg 2 Sätt fast en nål och ta bort nålskydden



Använd alltid en **ny nål** för aktivering.
Ta bort skyddsfoliet från det yttre nålskyddet.
Håll nålen i rak linje med pennan. Håll den rakt när du skruvar på den.



Var försiktig så att du inte skadar dig när nålen exponeras.
Ta bort det yttre och inre nålskyddet. Spara det yttre nålskyddet – du kommer behöva det senare för att ta bort nålen.

Steg 3 Dra ut injektionsknappen



Dra ut injektionsknappen bestämt tills det tar stopp.



Pilen pekar nu mot nålen.

Steg 4 Tryck och håll injektionsknappen intryckt för att ta bort överflödig vätska



Rikta nålen mot en lämplig behållare (såsom en pappersmugg eller näsduk) för att fånga upp vätskan som senare ska kasseras.

Tryck injektionsknappen hela vägen in. Du kan känna eller höra ett klick.

Håll injektionsknappen intryckt och räkna sakta till 5 för att få ut de sista dropparna.



Om ingen vätska kommer ut, se avsnittet “Frågor och svar”.
Kontrollera att aktiveringsfönstret nu är vitt.

Steg 5 Pennan är nu aktiverad

Aktivera inte denna penna igen.

Du behöver **inte** byta ut nålen mellan aktiveringen och första injektionen.

För första injektionen gå direkt till avsnitt 3 – Steg C.

Vänd

Avsnitt 3 – DAGLIG ANVÄNDNING AV PENNAN

Följ endast detta avsnitt när aktiveringsfönstret är vitt.

Injicera endast en dos per dag.



Steg A. Ta bort skyddslocket och kontrollera pennan



Kontrollera vätskan. Den ska vara klar och färglös utan några partiklar. Om inte, använd inte denna penna.

Vid luftbubblor se avsnittet "Frågor och svar".

Kontrollera antal doser i pennan. Detta visas av placeringen av den svarta kolven i dosskalan.

Kontrollera att aktiveringsfönstret är vitt. Om det är orange gå till avsnitt 2.

Kontrollera etiketten på pennan för att säkerställa att du har rätt läkemedel.

Steg B. Sätt fast en ny nål och ta bort nålskydden



Använd alltid en **ny nål** för varje injektion.

Ta bort skyddsfoliet från det yttre nålskyddet.

Håll nålen i rak linje med pennan. Håll den rakt när du skruvar på den.



Var försiktig så att du inte skadar dig när nålen exponeras.

Ta bort det yttre och inre nålskyddet. Spara det yttre nålskyddet – du kommer behöva det senare för att ta bort nålen.

Steg C. Dra ut injektionsknappen



Dra ut injektionsknappen bestämt tills det tar stopp.



Pilen pekar nu mot nålen.

Steg D. Tryck och håll in injektionsknappen för att injicera dosen



Ta tag i en bit av huden och stick in nålen (se avsnitt “Injektionsställen” angående var du ska injicera).

Tryck injektionsknappen hela vägen in. Du kan känna eller höra ett klick.

Håll injektionsknappen intryckt och räkna sakta till 5 för att få hela dosen.

Dosen har nu getts. Dra ut nålen från huden.

Steg E. Ta bort och kassera nålen efter varje injektion



Lägg det yttre nålskyddet på en plan yta. För in nålen i det yttre nålskyddet. Sätt på det yttre nålskyddet igen.



Kläm ihop det yttre nålskyddet för att få grepp om nålen och använd det för att skruva av nålen från pennen.



Fråga apotekspersonal hur du ska kassera nålar som inte längre används. Sätt tillbaks skyddslocket.

Steg F. Upprepa alla steg i avsnitt 3 för varje injektion.

Kassera pennen 14 dagar efter aktivering. Gör detta även om det är lite läkemedel kvar i pennen.

Tabell över aktivering och destruktion

Skriv i tabellen datum för aktivering av pennan och datum när du ska slänga pennan 14 dagar senare.

Penna	Datum för aktivering	Datum för destruktion
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Förvaring

Allmän information

- Förvara Lyxumiapennor på ett säkert ställe utom syn- och räckhåll för barn.
- Skydda Lyxumiapennor mot damm och smuts.
- Sätt tillbaks skyddslocket efter varje användning för att skydda mot ljus.
- Används före utgångsdatum som anges på pennetiketten och på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före aktivering av pennan:

- Oanvända Lyxumiapennor förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Lyxumiapennor får ej frysas och får inte användas om de har varit frysta.
- Låt pennan bli varm i rumstemperatur innan användning.

Efter aktivering av pennan:

- När Lyxumiapennan har aktiverats ska den förvaras vid högst 30°C. Lyxumia får ej frysas när den har aktiverats.
- Förvara inte Lyxumiapennan med fastsatt nål. En fastsatt nål kan leda till kontaminering och eventuell införsel av luft vilket kan påverka noggrannheten av dosen.
- När Lyxumiapennan har aktiverats kan den användas upp till 14 dagar. Släng en använd Lyxumiapenna efter 14 dagar. Gör detta även om det är lite läkemedel kvar i pennan.

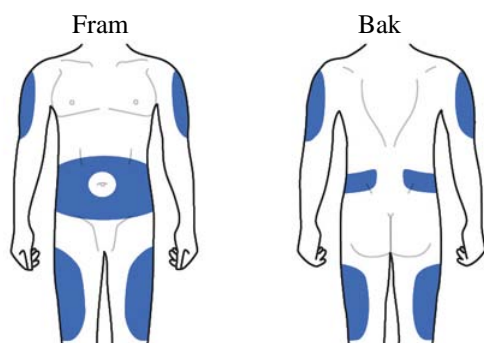
Destruktion

- Sätt tillbaks skyddslocket innan du kasserar Lyxumiapennan.
- Kassera Lyxumiapennan, fråga apotekspersonal hur du ska kassera läkemedel som du inte längre använder.

Underhåll

- Hantera Lyxumiapennan med försiktighet.
- Du kan rengöra utsidan av Lyxumiapennan med en fuktig trasa.
- Blötlägg, tvätta eller smörj inte Lyxumiapennan då detta kan skada den.
- Om du tror att Lyxumiapennan är skadad, använd den inte. Försök inte laga pennan.

Injektionsställen



Lyxumia måste injiceras under huden och kan injiceras i alla områden visat ovan i blått. Dessa områden är låret, buken eller överarmen. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska injicera korrekt.

Frågor och svar

Vad händer om jag glömmer att aktivera Lyxumiapennan eller injicerar innan aktivering?

Om du injicerar innan aktivering av pennan, korrigerar inte detta genom att ta en andra injektion. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för råd hur du ska kontrollera ditt blodsocker.

Vad händer om det är luftbubblor i behållaren?

Små luftbubblor i behållaren är normalt – de kommer inte skada dig. Din dos kommer vara korrekt och du kan fortsätta följa instruktionerna. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Vad händer om ingen vätska kommer ut under aktiveringen?

Nålen kan vara blockerad eller inte ordentligt fastskruvad. Ta bort nålen från pennan, sätt fast en ny och upprepa endast steg 4 och 5. Om vätska fortfarande inte kommer ut kan Lyxumiapennan vara skadad, använd inte denna Lyxumiaförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Vad händer om det är svårt att trycka injektionsknappen hela vägen in?

Nålen kan vara blockerad eller inte ordentligt fastskruvad. Dra ut nålen från huden och ta bort nålen från pennan. Sätt fast en ny nål och upprepa endast steg D och E. Om det fortfarande är svårt att trycka in injektionsknappen kan Lyxumiapennan vara skadad, använd inte denna Lyxumiaförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Om du har några frågor om Lyxumia eller om diabetes, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller ring det lokala sanofi-aventis numret i Lyxumia ”Bipacksedel: Information till användaren” (levereras separat i kartongen).

Lyxumia

lixisenatid

BRUKSANVISNING

Startförpackning – Innehåller två förfyllda pennor med **14** doser i varje.

En **10 mikrogram** penna, varje dos innehåller **10 mikrogram per 0,2 ml**.

En **20 mikrogram** penna, varje dos innehåller **20 mikrogram per 0,2 ml**.

Avsnitt 1 – VIKTIG INFORMATION

Läs denna bruksanvisning noggrant innan du börjar använda dina Lyxumiapennor.

Spara denna bruksanvisning för framtida användning.

Information angående Lyxumiapennan

- **Injicera bara en dos per dag.**
- Varje Lyxumiapenna innehåller 14 doser som är förinställda. Det är alltså inte nödvändigt att ställa in varje dos.
- Innan du börjar använda Lyxumia, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska angående hur du ska injicera korrekt.
- Om du inte själv kan följa alla instruktioner eller om du inte kan hantera pennan (t.ex. om du har synsvårigheter), använd den bara om du har hjälp.

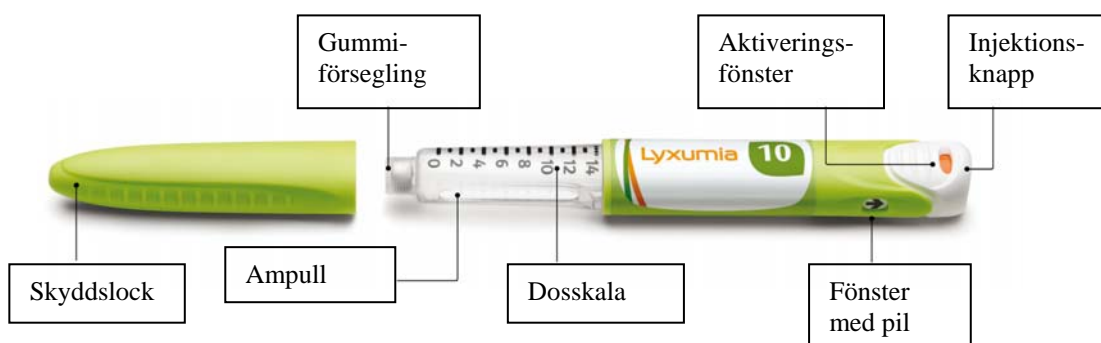
Angående startförpackning

Lyxumia startförpackning innehåller två pennor med olika färger. Varje penna innehåller olika styrkor av Lyxumia. Båda pennorna används på samma sätt.

- Den gröna pennan innehåller 14 doser som är förinställda, varje dos innehåller 10 mikrogram Lyxumia.
- Den lila pennan innehåller 14 doser som är förinställda, varje dos innehåller 20 mikrogram Lyxumia.

Du måste starta behandlingen med den gröna 10 mikrogram Lyxumiapennan. Du måste använda alla 14 doserna från denna penna. Sedan ska du använda den lila 20 mikrogram Lyxumiapennan.

Angående Lyxumiapennorna Grön 10 mikrogram Lyxumiapenna



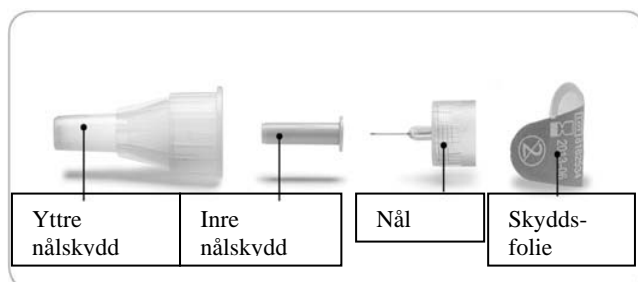
Lila 20 mikrogram Lyxumiapenna



Svart kolv
Kolven kommer flytta sig utmed dosskalan efter varje injektion. I exemplet ovan visar numreringen på dosskalan att det är 13 injektioner kvar.

- Dessa pennor är endast avsedda för en person. Ge dem inte till någon annan.
- Kontrollera alltid etiketten för att säkerställa att du har korrekt Lyxumiapenna. Kontrollera också att utgångsdatumet inte har passerats. Användning av fel läkemedel kan skada din hälsa.
- Försök inte att få ut vätska ur ampullen med hjälp av en spruta.

Angående nålen (levereras separat)



- Använd endast nålar som är godkända att användas tillsammans med Lyxumia. Använd engångsnålar med 29-32 grovlek (gauge) med Lyxumiapennan. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vilken grovlek (gauge) och längd på nål som är bäst för dig.

- Om injektionen ges av en annan person ska särskild försiktighet beaktas av denna person för att undvika oavsiktlig nålskada och överföring av smitta.
- Använd alltid en ny nål vid varje injektion. Detta hjälper till att förebygga kontamination av Lyxumia eller eventuell blockering av nålen.

Avsnitt 2 – KOMMA IGÅNG

Börja med en grön 10 mikrogram Lyxumiapenna.

- **Aktivera inte den lila 20 mikrogram Lyxumiapennan förrän du är klar med den gröna pennan.**
- **Aktivera pennan samma dag som första injektionen**

Aktivera först den nya pennan

- **Innan injektion av en dos** – innan du injicerar måste du först ta bort överflödig vätska från den nya pennan. Detta görs en gång och kallas aktiveringsprocessen. Steg 1 till 5 nedan visar hur du ska göra detta.
- Aktivering görs för att se till att pennan fungerar korrekt och att dosen för första injektionen är korrekt.
- **Repetera inte** aktiveringsprocessen, då kommer inte Lyxumiapennan ge dig 14 doser.

Bilderna nedan visar hur aktiveringsfönstret på injektionsknappen på pennan ändras efter aktivering.

Ny penna
(orange fönster)



Penna klar för injektioner
(vitt fönster)



Pennan är aktiverad och klar för injektioner. Fönstret förblir vitt efter aktiveringen.

Hur du ska aktivera en ny Lyxumiapenna

Steg 1 Ta bort skyddslocket och kontrollera pennan



Kontrollera vätskan. Den ska vara klar och färglös utan några partiklar. Om inte, använd inte denna startförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Kontrollera att aktiveringsfönstret är orange.

Steg 2 Sätt fast en nål och ta bort nålskydden



Använd alltid en **ny nål** för aktivering.
Ta bort skyddsfoliet från det yttre nålskyddet.
Håll nålen i rak linje med pennan. Håll den rakt när du skruvar på den.



Var försiktig så att du inte skadar dig när nålen exponeras.
Ta bort det yttre och inre nålskyddet. Spara det yttre nålskyddet – du kommer behöva det senare för att ta bort nålen.

Steg 3 Dra ut injektionsknappen



Dra ut injektionsknappen bestämt tills det tar stopp.



Pilen pekar nu mot nålen.

Steg 4 Tryck och håll injektionsknappen intryckt för att ta bort överflödig vätska



Rikta nålen mot en lämplig behållare (såsom en pappersmugg eller näsduk) för att fånga upp vätskan som sen ska kasseras.

Tryck injektionsknappen hela vägen in. Du kan känna eller höra ett klick.
Håll injektionsknappen intryckt och räkna sakta till 5 för att få ut de sista dropparna.



Om ingen vätska kommer ut, se avsnittet “Frågor och svar”.
Kontrollera att aktiveringsfönstret nu är vitt.

Steg 5 Pennan är nu aktiverad

Aktivera inte denna penna igen.

Du behöver **inte** byta ut nålen mellan aktiveringen och första injektionen.

För första injektionen gå direkt till avsnitt 3 – Steg C.

Vänd

Avsnitt 3 – DAGLIG ANVÄNDNING AV PENNAN

Följ endast detta avsnitt när aktiveringsfönstret är vitt.

Injicera endast en dos per dag.



Steg A. Ta bort skyddslocket och kontrollera pennen



Kontrollera vätskan. Den ska vara klar och färglös utan några partiklar. Om inte, använd inte denna startförpackning.

Vid luftbubblor se avsnittet “Frågor och svar”.

Kontrollera antal doser i pennen. Detta visas av placeringen av den svarta kolven i dosskalan.

Kontrollera att aktiveringsfönstret är vitt. Om det är orange gå till avsnitt 2.

Kontrollera etiketten på pennen för att säkerställa att du har rätt läkemedel.

Steg B. Sätt fast en ny nål och ta bort nålskydden



Använd alltid en **ny nål** för varje injektion.
Ta bort skyddsfoliet från det yttre nålskyddet.
Håll nålen i rak linje med pennan. Håll den rakt när du skruvar på den.



Var försiktig så att du inte skadar dig när nålen exponeras.
Ta bort det yttre och inre nålskyddet. Spara det yttre nålskyddet – du kommer behöva det senare för att ta bort nålen.

Steg C. Dra ut injektionsknappen



Dra ut injektionsknappen bestämt tills det tar stopp.



Pilen pekar nu mot nålen.

Steg D. Tryck och håll in injektionsknappen för att injicera dosen



Ta tag i en bit av huden och stick in nålen (se avsnitt “Injektionsställen” angående var du ska injicera).

Tryck injektionsknappen hela vägen in. Du kan känna eller höra ett klick.

Håll injektionsknappen intryckt och räkna sakta till 5 för att få hela dosen.

Dosen har nu getts. Dra ut nålen från huden.

Steg E. Ta bort och kassera nålen efter varje injektion



Lägg det yttre nålskyddet på en plan yta. För in nålen i det yttre nålskyddet. Sätt på det yttre nålskyddet igen.



Kläm ihop det yttre nålskyddet för att få grepp om nålen och använd det för att skruva av nålen från pennan.



Fråga apotekspersonal hur du ska kassera nålar som inte längre används. Sätt tillbaks skyddslocket.

Steg F. Upprepa alla steg i avsnitt 3 för varje injektion.

Kassera pennan 14 dagar efter aktivering. Gör detta även om det är lite läkemedel kvar i pennan.

När du har kasserat den gröna pennan fortsätt till **avsnitt 4** för att börja använda den lila pennan.

Avsnitt 4 – GÅ ÖVER TILL DEN LILA PENNAN

Avslutad användning av den gröna 10 mikrogram pennan



Den gröna 10 mikrogram Lyxumiapennan är tom när den svarta kolven har nått "0" på dosskalan och när injektionsknappen kan dras ut fullständigt.

När den gröna 10 mikrogram Lyxumiapennan är tom måste du fortsätta behandlingen med den lila 20 mikrogram Lyxumiapennan. Denna används på exakt samma sätt.

Användning av den lila 20 mikrogram penna



Aktivering av den lila 20 mikrogram penna

Den lila 20 mikrogram Lyxumiapennan måste också aktiveras innan användning. Följ alla steg i avsnitt 2.

Användning av den lila 20 mikrogram penna

För att injicera en dos med den lila 20 mikrogram Lyxumiapennan, följ alla steg i avsnitt 3. Upprepa avsnitt 3 för dina dagliga injektioner tills penna är tom.

Tabell över aktivering och destruktion

Skriv i tabellen datum för aktivering av penna och datum när du ska slänga penna 14 dagar senare.

Penna	Datum för aktivering	Datum för destruktion
10 mikrogram	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrogram	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Förvaring

Allmän information

- Förvara Lyxumiapennor på ett säkert ställe utom syn- och räckhåll för barn.
- Skydda Lyxumiapennor mot damm och smuts.
- Sätt tillbaks skyddslocket efter varje användning för att skydda mot ljus.
- Används före utgångsdatum som anges på pennetiketten och på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före aktivering av penna:

- Oanvända Lyxumiapennor förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Lyxumiapennor får ej frysas och ska inte användas om de har varit frysta.
- Låt penna bli varm i rumstemperatur innan användning.

Efter aktivering av penna:

- När Lyxumiapenna har aktiverats ska den förvaras vid högst 30°C. Lyxumia får ej frysas när den har aktiverats.
- Förvara inte Lyxumiapenna med fastsatt nål. En fastsatt nål kan leda till kontaminering och eventuell införsel av luft vilket kan påverka noggrannheten av dosen.
- När Lyxumiapenna har aktiverats kan den användas upp till 14 dagar. Släng en använd Lyxumiapenna efter 14 dagar. Gör detta även om det är lite läkemedel kvar i penna.

Destruktion

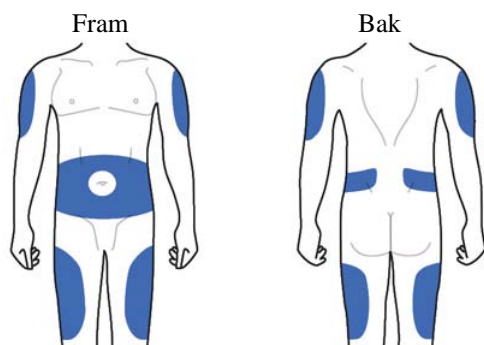
- Sätt tillbaks skyddslocket innan du kasserar Lyxumiapenna.
- Kassera Lyxumiapenna, fråga apotekspersonal hur du ska kassera läkemedel som du inte längre använder.

Underhåll

- Hantera Lyxumiapenna med försiktighet.
- Du kan rengöra utsidan av Lyxumiapenna med en fuktig trasa.

- Blötlägg, tvätta eller smörj inte Lyxumiapennan då detta kan skada den.
- Om du tror att Lyxumiapennan är skadad, använd den inte. Försök inte laga pennan.

Injektionsställen



Lyxumia måste injiceras under huden och kan injiceras i alla områden visat ovan i blått. Dessa områden är låret, buken eller överarmen. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska injicera korrekt.

Frågor och svar

Vad händer om jag glömmer att aktivera Lyxumiapennan eller injicerar innan aktivering?

Om du injicerar innan aktivering av pennan, korrigerar inte detta genom att ta en andra injektion. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för råd hur du ska kontrollera ditt blodsocker.

Vad händer om det är luftbubblor i behållaren?

Små luftbubblor i behållaren är normalt – de kommer inte skada dig. Din dos kommer vara korrekt och du kan fortsätta följa instruktionerna. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Vad händer om ingen vätska kommer ut under aktiveringen?

Nålen kan vara blockerad eller inte ordentligt fastskruvad. Ta bort nålen från pennan, sätt fast en ny och upprepa endast steg 4 och 5. Om det fortfarande är svårt att trycka in injektionsknappen kan Lyxumiapennan vara skadad, använd inte denna Lyxumiaförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Vad händer om det är svårt att trycka injektionsknappen hela vägen in?

Nålen kan vara blockerad eller inte ordentligt fastskruvad. Dra ut nålen från huden och ta bort nålen från pennan. Sätt fast en ny nål och upprepa endast steg D och E. Om vätska fortfarande inte kommer ut kan Lyxumiapennan vara skadad, använd inte denna Lyxumiaförpackning. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du behöver hjälp.

Om du har några frågor om Lyxumia eller om diabetes, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller ring det lokala sanofi-aventis numret i Lyxumia ”Bipacksedel: Information till användaren” (levereras separat i kartongen).