

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning
Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 10 mikrogram (μg (mikrog)) lixisenatid (50 μg per ml).

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 20 mikrogram (μg) lixisenatid (100 μg per ml).

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver dosis indeholder 540 mikrogram metacresol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lyxumia er indiceret til behandlingen af voksne med type 2-diabetes mellitus for at opnå glykæmisk kontrol i kombination med orale glucosesænkende lægemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diæt og motion, ikke giver en tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4 og 5.1 for tilgængelige data om de forskellige kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosis: Doseringen initieres ved 10 μg lixisenatid én gang dagligt i 14 dage.

Vedligeholdelsesdosis: En fast vedligeholdelsesdosis på 20 μg lixisenatid én gang dagligt startes på dag 15.

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske er tilgængelig som startdosis.

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske er tilgængelig som vedligeholdelsesdosis.

Når Lyxumia tilføjes til igangværende metforminbehandling, kan den aktuelle metformindosis fortsættes uændret.

Når Lyxumia tilføjes til igangværende sulfonylurinstofbehandling eller basalinsulin, kan det overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof eller basalinsulin for at reducere risikoen for hypoglykæmi.

Lyxumia bør ikke gives i kombination med basalinsulin og et sulfonylurinstof på grund af forøget risiko for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Brug af Lyxumia kræver ikke specifik blodsukkermonitorering. Når det bruges i kombination med et sulfonylurinstof eller basalinsulin, kan det dog være nødvendigt med blodsukkermonitorering for at justere doserne af sulfonylurinstof eller basalinsulin.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering på grund af alder er ikke nødvendig.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring med behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min.) eller terminal nyresygdom, og derfor anbefales det ikke at anvende lixisenatid til disse populationer (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Lixisenatids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

Lyxumia skal injiceres subkutant i låret, abdomen eller overarmen. Lyxumia bør ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Injektionen administreres én gang dagligt inden for en time før et vilkårligt måltid. Den prandiale injektion af Lyxumia bør tages før det samme måltid hver dag, når først det mest hensigtsmæssige måltid er valgt. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Lyxumia, bør den injiceres inden for en time før det næste måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der foreligger ingen terapeutisk erfaring med lixisenatid til patienter med type 1 diabetes mellitus, og det bør ikke anvendes til disse patienter. Lixisenatid bør ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose.

Akut pancreatitis

Brug af glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister har været forbundet med risiko for at udvikle akut pancreatitis. Der har været enkelte rapporter om akut pancreatitis ved brug af lixisenatid, men en kausal sammenhæng ikke er påvist. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pancreatitis: Vedvarende svære mavesmerter. Hvis der er mistanke om pancreatitis, bør lixisenatid seponeres og hvis akut pancreatitis bekræftes, må lixisenatidbehandling ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pancreatitis i anamnesen.

Svær gastrointestinal sygdom

Brug af GLP-1 receptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Lixisenatid er ikke undersøgt hos patienter med svær gastrointestinal sygdom, herunder svær gastroparese, og derfor anbefales brug af lixisenatid ikke til disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen terapeutisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min.) eller terminal nyresygdom. Brug kan ikke anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypoglykæmi

Patienter, der får Lyxumia sammen med et sulfonylurinstof eller basalinsulin, kan have en øget risiko for hypoglykæmi. Reduktion af dosis af sulfonylurinstof eller basalinsulin kan overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.2). Lixisenatid bør ikke gives i kombination med basalinsulin og et sulfonylurinstof på grund af risikoen for hypoglykæmi.

Samtidig brug af andre lægemidler

Den lixisenatid inducerede forsinkelse af tømningen af ventriklen kan reducere absorptionshastigheden for oralt administrerede lægemidler. Lixisenatid bør anvendes med forsigtighed til patienter, som får orale lægemidler, der kræver hurtig gastrointestinal absorption eller kræver omhyggelig klinisk monitorering eller har et smalt terapeutisk indeks. Særlige anbefalinger vedrørende indtagelse af sådanne lægemidler er givet i pkt. 4.5.

Ikke-undersøgte populationer

Lixisenatid er ikke undersøgt i kombination med dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmere.

Dehydrering

Patienter behandlet med lixisenatid bør informeres om den potentielle risiko for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og træffe foranstaltninger for at undgå væskemangel.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder metacresol, som kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis og er i det væsentligste ”natriumfrit”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lixisenatid er et peptid og metaboliseres ikke af cytochrom P450. Ved *in vitro* studier påvirkede lixisenatid ikke aktiviteten af cytochrom P450 isozymer eller testede humane transportører. Forsinkelsen af gastrisk tømning med lixisenatid kan reducere absorptionshastigheden af oralt administrerede lægemidler. Patienter som får lægemidler med et smalt terapeutisk indeks eller lægemidler som kræver omhyggelig klinisk monitorering, bør følges tæt, særligt ved opstart af lixisenatidbehandling. Disse lægemidler bør tages på en standardiseret måde i forhold til lixisenatid. Hvis sådanne lægemidler skal tages med mad, bør patienterne rådes til, om muligt, at tage dem til et måltid, hvor lixisenatid ikke gives.

For orale lægemidler, hvis effekt er særlig afhængig af tærskelkoncentrationer, så som antibiotika, bør patienterne rådes til at tage disse lægemidler mindst 1 time før eller 4 timer efter injektion af lixisenatid.

Gastro-resistente formuleringer, der indeholder stoffer, som er følsomme over for nedbrydning i mavesækken, bør administreres 1 time før eller 4 timer efter injektion af lixisenatid.

Paracetamol

Paracetamol blev anvendt som model-lægemiddel til evaluering af effekten af lixisenatid på gastrisk tømning. Efter administration af en enkelt dosis paracetamol 1.000 mg, var paracetamol AUC og $t_{1/2}$ uændrede uanset tidspunktet for administrationen (før eller efter lixisenatidinjektionen). Ved administration 1 eller 4 timer efter 10 µg lixisenatid sænkedes C_{max} for paracetamol med henholdsvis 29 % og 31 %, og median t_{max} blev forsinket med henholdsvis 2,0 og 1,75 timer. Yderligere forsinkelse af t_{max} og reduceret C_{max} for paracetamol forudses for 20 µg lixisenatid vedligeholdelsesdosis.

Der observeredes ingen indvirkninger på C_{max} og t_{max} , når paracetamol blev administreret 1 time før lixisenatid.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for paracetamol, men den forsinkede t_{max} som blev observeret, når paracetamol blev administreret 1-4 timer efter lixisenatid, skal tages i betragtning, når der er behov for hurtig indsættende effekt.

Orale kontrceptiva

Efter administration af en enkelt dosis af et oralt kontrceptiva (ethinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 time før eller 11 timer efter 10 µg lixisenatid var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ og t_{max} for ethinylestradiol og levonorgestrel uændrede.

Administration af det orale kontrceptiva 1 time før eller 4 timer efter lixisenatid påvirkede ikke AUC og $t_{1/2}$ for ethinylestradiol og levonorgestrel, mens C_{max} for ethinylestradiol sænkedes med henholdsvis 52 % og 39 %, og C_{max} for levonorgestrel sænkedes med henholdsvis 46 % og 20 %, og median t_{max} blev forsinket med 1 til 3 timer.

Reduktionen af C_{\max} har begrænset klinisk relevans, og dosisjustering for orale kontraktiva er ikke påkrævet.

Atorvastatin

Når lixisenatid 20 µg og atorvastatin 40 mg blev indgivet samtidig om morgenen i 6 dage, påvirkede det ikke eksponeringen for atorvastatin, mens C_{\max} sænkedes med 31 % og t_{\max} forsinkedes med 3,25 timer.

Ingen sådan forøgelse af t_{\max} observeredes, når atorvastatin blev administreret om aftenen og lixisenatid om morgenen, men AUC og C_{\max} for atorvastatin øgedes med henholdsvis 27 % og 66 %. Disse ændringer er ikke klinisk relevante, og derfor kræves ingen dosisjustering for atorvastatin ved samtidig administration af lixisenatid.

Warfarin og andre coumarinderivater

Efter samtidig administration af warfarin 25 mg med gentagen dosering af lixisenatid 20 µg var der ingen indvirkninger på AUC eller INR (International Normalised Ratio), mens C_{\max} blev reduceret med 19 % og t_{\max} forsinkedes 7 timer.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for warfarin ved administration samtidig med lixisenatid, men hyppig monitorering af INR hos patienter i behandling med warfarin og/eller coumarin-derivater anbefales ved initiering eller ophør af lixisenatidbehandling.

Digoxin

Efter samtidig administration af lixisenatid 20 µg og digoxin 0,25 mg ved steady state påvirkedes AUC for digoxin ikke. t_{\max} for digoxin blev forsinket 1,5 time og C_{\max} reduceredes med 26 %.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for digoxin ved administration samtidig med lixisenatid.

Ramipril

Efter samtidig administration af lixisenatid 20 µg og ramipril 5 mg i 6 dage øgedes AUC for ramipril med 21 %, mens C_{\max} sænkedes med 63 %. AUC og C_{\max} for den aktive metabolit (ramiprilat) påvirkedes ikke. t_{\max} for ramipril og ramiprilat forsinkedes cirka 2,5 time.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for ramipril ved administration samtidig med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Lyxumia bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraktion.

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra brug af Lyxumia til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Lyxumia må ikke anvendes under graviditeten. Brug af insulin anbefales i stedet. Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis der forekommer graviditet, bør behandling med Lyxumia seponeres.

Amning

Det er ukendt, om Lyxumia udskilles i human mælk. Lyxumia må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige virkninger med hensyn til fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lixisenatid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved brug i kombination med et sulfonylurinstof eller basalinsulin bør patienterne tilrådes at træffe foranstaltninger for at undgå hypoglykæmi ved brug af motorkøretøj og maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

Over 2.600 patienter har fået Lyxumia enten som monoterapi eller i kombination med metformin, et sulfonylurinstof (med eller uden metformin) eller basalinsulin (med eller uden metformin, eller med eller uden et sulfonylurinstof) i otte store placebo- eller aktivt-kontrollerede fase III-studier.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under de kliniske studier var kvalme, opkastning og diarré.

Disse bivirkninger var i reglen milde og forbigående.

Desuden forekom der hypoglykæmi (når Lyxumia anvendtes i kombination med et sulfonylurinstof og/eller basalinsulin) samt hovedpine.

Allergiske reaktioner er rapporteret hos 0,4 % af Lyxumia-patienterne.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret fra placebo- og aktivt-kontrollerede fase III-studier over hele behandlingsperioden er præsenteret i Tabel 1. Tabellen præsenterer bivirkninger, der forekom med en incidens på > 5 %, dersom frekvensen var højere blandt Lyxumia-behandlede patienter end blandt patienter behandlet med alle komparatorpræparater. Tabellen omfatter også bivirkninger med en frekvens på ≥ 1 % i Lyxumia-gruppen, dersom frekvensen var større end to gange frekvensen for gruppen af alle komparatorpræparater.

Bivirkningsfrekvenserne er defineret som: meget almindelig: $\geq 1/10$; almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$; sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$; meget sjælden: $< 1/10.000$.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende frekvens.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i placebo- og aktivt-kontrollerede fase III-studier i hele behandlingsperioden (inklusive perioden udover den 24-ugers behandlingsperiode i studier med ≥ 76 ugers samlet behandling).

Systemorganklasse	Hyppighed af bivirkning			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Influenza Øvre luftvejsinfektion Cystitis Virusinfektion		
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion	
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (i kombination med et sulfonylurinstof og/eller basalinsulin)	Hypoglykæmi (i kombination med metformin alene)		
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning Diarré	Dyspepsi		Forsinket gastrisk tømning
Lever og galdeveje			Kolelithiasis Kolecystitis	
Hud og subkutane væv			Urticaria	
Knogler, led, muskler		Rygsmærter		

og bindevæv				
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pruritus på injektionsstedet		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hos patienter, der tog Lyxumia som monoterapi, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 1,7 % af lixisenatidbehandlede patienter og hos 1,6 % af placebobehandlede patienter. Når Lyxumia anvendtes i kombination med metformin alene, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 7,0 % af lixisenatidpatienterne og hos 4,8 % af placebo-patienterne under hele behandlingsperioden.

Hos patienter, der tog Lyxumia i kombination med et sulfonylurinstof og metformin, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 22,0 % af de Lyxumia-behandlede patienter og hos 18,4 % af de placebobehandlede patienter under hele behandlingsperioden (3,6 % absolut forskel). Når Lyxumia anvendtes i kombination med basalinsulin med eller uden metformin, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 42,1 % af lixisenatidpatienterne og hos 38,9 % af placebo-patienterne under hele behandlingsperioden (3,2 % absolut forskel).

Når Lyxumia blev givet i kombination med et sulfonylurinstof alene, forekom der symptomatisk hypoglykæmi hos 22,7 % af de lixisenatidbehandlede patienter *versus* 15,2 % ved placebo (7,5 % absolut forskel) under hele behandlingsperioden. Når Lyxumia blev givet sammen med et sulfonylurinstof og basalinsulin, forekom der symptomatisk hypoglykæmi hos 47,2 % af de lixisenatidbehandlede patienter sammenlignet med 21,6 % ved placebo (25,6 % absolut forskel).

Alt i alt var forekomsten af svær symptomatisk hypoglykæmi ikke almindelig (0,4 % hos lixisenatidpatienter og 0,2 % hos placebo-patienter) under hele behandlingsperioden i de placebokontrollerede fase-III studier.

Mave-tarm-kanalen

Kvalme og opkastning var de hyppigst rapporterede bivirkninger under den 24-ugers behandlingsperiode. Forekomsten af kvalme var højere i lixisenatidgruppen (26,1 %) end i placebo-gruppen (6,2 %), og forekomsten af opkastning var højere i lixisenatidgruppen (10,5 %) end i placebo-gruppen (1,8 %). Bivirkningerne var som oftest milde og forbigående og forekom i de første 3 uger efter påbegyndt behandling. Derefter faldt de progressivt i de efterfølgende uger.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret hos 3,9 % af de patienter, der fik Lyxumia, mens de blev rapporteret hos 1,4 % af de patienter, der fik placebo under den 24-ugers behandlingsperiode. Hovedparten af reaktionerne var af mild intensitet og resulterede som regel ikke i behandlingsophør.

Immunogenicitet

I overensstemmelse med de potentielt immunogene egenskaber ved lægemidler, der indeholder proteiner eller peptider, kan patienterne udvikle anti-lixisenatid antistoffer efter behandling med Lyxumia, og i slutningen af den 24-ugers behandlingsperiode i de placebokontrollerede studier havde 69,8 % af lixisenatidpatienterne en positiv antistofstatus. En tilsvarende andel af patienter var antistofpositive efter den samlede 76-ugers behandlingsperiode. I slutningen af den 24-ugers behandlingsperiode havde 32,2 % af de patienter, der havde en positiv antistofstatus, en antistofkoncentration over den nedre grænse for kvantificering, og efter hele den 76-ugers behandlingsperiode havde 44,7 % af patienterne en antistofkoncentration over den nedre grænse for kvantificering. Efter behandlingsophør blev nogle få antistofpositive patienter fulgt op med hensyn til antistofstatus; andelen faldt til omtrent 90 % indenfor tre måneder, og 30 % efter seks måneder og derover.

Ændringen af HbA_{1c} fra *baseline* var den samme, uanset antistofstatus (positiv eller negativ).

Af de lixisenatidbehandlede patienter med HbA_{1c}-måling, havde 79,3 % enten en negativ antistofstatus eller en antistofkoncentration under den nedre kvantificeringsgrænse, og de resterende

20,7 % af patienterne havde en kvantificeret antistofkoncentration. I den del af patienter, (5,2 %) der havde den højeste antistofkoncentration, var den gennemsnitlige forbedring i HbA_{1c} i uge 24 og uge 76 i et klinisk relevant niveau. Der var imidlertid variabilitet i det glykæmiske respons, og 1,9 % havde ikke reduktion af HbA_{1c}.

Antistofstatus (positiv eller negativ) er ikke prædikativ for reduktionen af HbA_{1c} for den enkelte patient.

Der var ingen forskel i den samlede bivirkningsprofil hos patienterne, uanset antistofstatus, med undtagelse af en øget forekomst af reaktioner på injektionsstedet (4,7 % hos antistofpositive patienter sammenlignet med 2,5 % hos antistofnegative patienter under hele behandlingsperioden). Hovedparten af reaktionerne på injektionsstedet var milde, uanset antistofstatus.

Der var ingen krydsreaktivitet hverken i forhold til naturligt forekommende glucagon eller endogent GLP-1.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner muligvis associeret med lixisenatid (så som anafylaktisk reaktion, angioødem og urticaria) er rapporteret hos 0,4 % af lixisenatidpatienterne, mens muligt associerede allergiske reaktioner forekom hos mindre end 0,1 % af placebopatienterne under den 24-ugers behandlingsperiode. Anafylaktiske reaktioner blev rapporteret hos 0,2 % af lixisenatidpatienterne *versus* ingen i placebogruppen. De fleste af de rapporterede allergiske reaktioner var af mild intensitet. Der blev rapporteret ét tilfælde af anafylaktoid reaktion under de kliniske studier med lixisenatid.

Hjertefrekvens

Et studium hos raske frivillige, viste en forbigående stigning i hjertefrekvens efter administration af lixisenatid 20 µg. Kardielle arytmier, især takykardi (0,8 % vs <1 %) og palpitationer (1,5 % vs 0,8 %), er rapporteret hos lixisenatidpatienter sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Behandlingsophør

Forekomsten af behandlingsophør på grund af bivirkninger var 7,4 % for Lyxumia sammenlignet med 3,2 % i placebogruppen under den 24-ugers behandlingsperiode. De mest almindelige bivirkninger, der førte til behandlingsophør i lixisenatidgruppen, var kvalme (3,1 %) og opkastning (1,2 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er givet doser på op til 30 µg lixisenatid to gange dagligt til type 2-diabetespatienter i et 13-ugers studium. Der observeredes en øget forekomst af gastrointestinale gener.

I tilfælde af overdosering bør der indledes passende understøttende behandling svarende til patientens kliniske symptomer, og lixisenatiddosis bør reduceres til den ordinerede dosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt i diabetes, glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1) analog, ATC-kode: A10BJ03.

Virkningsmekanisme

Lixisenatid er en selektiv GLP-1 receptoragonist. GLP-1-receptoren er mål for naturligt forekommende GLP-1, et endogent inkretinhormon, som potenserer glucose-afhængig insulinsekretion

fra pancreas' betaceller.

Lixisenatids virkning medieres via en specifik interaktion med GLP-1-receptorer, som medfører en forøgelse af intracellulært cyklisk adenosinmonophosphat (cAMP). Lixisenatid stimulerer insulinsekretionen, når blodglucose er forhøjet, men ikke ved normoglykæmi, hvilket begrænser risikoen for hypoglykæmi. Samtidig undertrykkes glukagonsekretionen. I tilfælde af hypoglykæmi bevares glukagonsekretionens redningsmekanisme.

Lixisenatid forsinker ventrikeltømmningen, og reducerer dermed den hastighed, hvormed måltidsrelateret glucose forekommer i kredsløbet.

Farmakodynamisk virkning

Ved administration én gang dagligt forbedrer lixisenatid den glykæmiske kontrol via umiddelbar og vedvarende sænkning af både postprandiale og fastende glucosekoncentrationer hos patienter med type 2-diabetes.

Denne virkning på postprandial glucose blev bekræftet i et 4-ugers studie *versus* liraglutid 1,8 mg én gang dagligt i kombination med metformin. Reduktion fra *baseline* i $AUC_{0:30-4:30}$ for plasmagluose efter et testmåltid var: -12,61 t·mmol/l (-227,25 t·mg/dl) i lixisenatidgruppen og -4,04 t·mmol/l (-72,83 t·mg/dl) i liraglutid-gruppen. Dette blev også bekræftet i et 8-ugers studie *versus* liraglutid administreret før morgenmaden, i kombination med insulin glargin med eller uden metformin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lyxumias kliniske virkning og sikkerhed blev evalueret i ni randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede kliniske studier, som inkluderede 4.508 patienter med type 2-diabetes (2.869 patienter randomiseret til lixisenatid, 47,5 % mænd og 52,5 % kvinder, og 517 var ≥ 65 år).

Lyxumias virkning blev også vurderet i to randomiserede, åbne, aktivt kontrollerede studier (versus exenatid eller versus insulin glulisin) og i et måltidsstudium (totalt 1.067 patienter randomiseret til lixisenatid).

Virkning og sikkerhed af Lyxumia hos patienter ældre end 70 år blev undersøgt i et specifikt målrettet placebokontrolleret studium (176 patienter randomiseret til lixisenatid, som inkluderede 62 patienter ≥ 75 år).

Endvidere, et dobbeltblindet, placebokontrolleret kardiovaskulært endepunktsstudium (ELIXA) omfattende 6.068 patienter med type 2-diabetes med tidligere akut koronarsyndrom (3.034 randomiseret til lixisenatid, som inkluderede 198 patienter ≥ 75 år og 655 patienter med moderat nedsat nyrefunktion).

I de afsluttede fase III-studier observeredes det, at omtrent 90 % af patienterne kunne forblive på vedligeholdelsesdosis 20 μ g Lyxumia én gang dagligt ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode.

- Glykæmisk kontrol

Tillægsbehandling i kombination med orale antidiabetika

Lyxumia i kombination med metformin, et sulfonylurinstof, pioglitazon eller en kombination af disse midler viste statistisk signifikant reduktion i HbA_{1c} , i fastende plasmagluose og i 2-timers postprandial glucose efter et testmåltid sammenlignet med placebo ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode (tabel 2 og 3). HbA_{1c} -reduktionen var signifikant ved administration én gang dagligt, uanset om Lyxumia blev givet morgen eller aften.

Denne effekt på HbA_{1c} blev opretholdt i langtidsstudier i op til 76 uger.

Tabel 2: Placebokontrollerede studier i kombination med metformin (24-ugers resultater).

	Metformin som baggrundsbehandling				
	Lixisenatid 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatid 20 µg		Placebo (N= 170)
			Morgen (N= 255)	Aften (N= 255)	
Gennemsnitlig HbA_{1c} (%)					
<i>Baseline</i>	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
MK*-middelændring fra <i>baseline</i>	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Patienter (%) som opnåede HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)					
<i>Baseline</i>					
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

*MK = beregnet ved mindste kvadraters metode

I et aktivt kontrolleret klinisk studium medførte behandling med Lyxumia én gang dagligt en HbA_{1c}-reduktion på -0,79 % sammenlignet med -0,96 % med exenatid to gange dagligt ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode (med en gennemsnitlig behandlingsforskel på 0,17 % (95 % CI: 0,033; 0,297) og en sammenlignelig del af patienterne opnåede en HbA_{1c} på mindre end 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) og i exenatidgruppen (49,8 %).

Forekomsten af kvalme var 24,5 % i lixisenatidgruppen sammenlignet med 35,1 % i exenatid to gange dagligt-gruppen, og forekomsten af symptomatisk hypoglykæmi med lixisenatid var 2,5 % i den 24-ugers behandlingsperiode sammenlignet med 7,9 % i exenatidgruppen.

I et 24-ugers åbent studium var lixisenatid, administreret før det daglige hovedmåltid, non-inferiørt til lixisenatid, administreret før morgenmaden, med hensyn til HbA_{1c}-reduktion (middelændring fra *baseline* beregnet ved mindste kvadraters metode: -0,65 % *versus* -0,74 %). Sammenlignelige HbA_{1c}-reduktioner blev observeret uanset hvilket måltid, der var hovedmåltidet (morgenmad, frokost eller aftensmad). Ved studiets afslutning opnåede 43,6 % af patienterne (hovedmåltidsgruppen) og 42,8 % af patienterne (morgenmadsgruppen) en HbA_{1c} på mindre end 7 %. Kvalme blev rapporteret hos 14,7 % og 15,5 % af patienterne, og symptomatisk hypoglykæmi hos 5,8 % og 2,2 % af patienterne i henholdsvis hovedmåltidsgruppen og morgenmadsgruppen.

Tillægsbehandling til et sulfonylurinstof alene eller i kombination med metformin

Tabel 3: Placebokontrollerede studier i kombination med et sulfonylurinstof (24-ugers resultater)

	Sulfonylurinstof som baggrundsbehandling med eller uden metformin	
	Lixisenatid 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Gennemsnitligt HbA_{1c} (%)		
<i>Baseline</i>	8,28	8,22
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-0,85	-0,10
Patienter (%) som opnåede HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i>	82,58	84,52
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-1,76	-0,93

Tillægsbehandling til pioglitazon alene eller i kombination med metformin

I et klinisk studium medførte tillæg af lixisenatid til pioglitazon med eller uden metformin en HbA_{1c}-reduktion fra *baseline* på 0,90 %, sammenlignet med 0,34 % i placebogruppen ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode, hos patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med pioglitazon. Ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode havde 52,3 % af lixisenatidpatienterne opnået HbA_{1c} på under 7 % sammenlignet med 26,4 % i placebogruppen.

I løbet af den 24-ugers behandlingsperiode blev kvalme rapporteret hos 23,5 % af lixisenatidgruppen sammenlignet med 10,6 % i placebogruppen, og symptomatisk hypoglykæmi blev rapporteret hos 3,4 % af lixisenatidpatienterne sammenlignet med 1,2 % i placebogruppen.

Tillægsbehandling til basalinsulin

Lyxumia givet sammen med basalinsulin alene, eller med en kombination af basalinsulin og metformin, eller en kombination af basalinsulin og et sulfonylurinstof, resulterede i statistisk signifikant reduktion i HbA_{1c} og i 2-timers postprandial glucose efter et testmåltid sammenlignet med placebo.

Tabel 4: Placebokontrollerede studier i kombination med basalinsulin (24-ugers resultater)

	Basalinsulin som baggrundsbehandling. Alene eller i kombination med metformin		Basalinsulin som baggrundsbehandling. Alene eller i kombination med sulfonylurinstof *	
	Lixisenatid 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatid 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
Gennemsnitlig HbA_{1c} (%)				
<i>Baseline</i>	8,39	8,38	8,53	8,53
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Patienter (%) som opnåede HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Gennemsnitlig behandlingstid med basalinsulin ved <i>baseline</i> (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Gennemsnitlig ændring i basalinsulindosis (E)				
<i>Baseline</i>	53,62	57,65	24,87	24,11
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)				
<i>Baseline</i>	87,39	89,11	65,99	65,60
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*udført i asiatisk population

Et klinisk studium blev udført i insulin-naive patienter som var utilstrækkeligt kontrolleret med orale antidiabetika. Dette studium bestod af en 12-ugers run-in periode med initiering og titrering af insulin glargin, og en 24-ugers behandlingsperiode under hvilken patienterne enten fik lixisenatid eller placebo i kombination med insulin glargin og metformin med eller uden thiazolidinedioner. Insulin glargin blev vedvarende titreret i denne periode.

I løbet af den 12-ugers run-in periode medførte tillæg og titrering af insulin glargin en omtrentlig HbA_{1c} reduktion på 1 %. Tillæg af lixisenatid førte til en signifikant større HbA_{1c}-reduktion på 0,71 % i lixisenatidgruppen sammenlignet med 0,4 % i placebogruppen. Ved afslutningen af den 24-ugers behandlingsperiode havde 56,3 % af lixisenatidpatienterne opnået et HbA_{1c} på under 7 % sammenlignet med 38,5 % i placebogruppen.

I løbet af den 24-ugers behandlingsperiode rapporterede 22,4 % af lixisenatidpatienterne mindst et symptomatisk hypoglykæmitilfælde sammenlignet med 13,5 % i placebogruppen. Forekomsten af hypoglykæmi var især øget i lixisenatidgruppen i de første 6 uger af behandlingen og herefter svarede den til placebogruppen.

Patienter med type 2-diabetes, der tager basalinsulin kombineret med 1-3 orale antidiabetika, blev inkluderet i et åbent randomiseret studie for intensivning af insulin. Efter 12-ugers titrering til optimalt insulin glargin med eller uden metformin blev de patienter, som var utilstrækkeligt kontrollerede, randomiseret til tillæg i 26 uger af en enkelt dosis lixisenatid eller en enkelt dosis insulin glulisin (begge taget før hovedmåltidet) eller insulin glulisin administreret tre gange daglig.

Niveaueet for reduktion i HbA_{1c} var sammenligneligt grupperne imellem (tabel 5).

I modsætning til de 2 behandlingsregimer med insulin glulisin reducerede lixisenatid legemsvægten (tabel 5). Antal tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi var lavere med lixisenatid (36 %) sammenlignet med insulin glulisin administreret en gang daglig og tre gange daglig (henholdsvis 47 %

og 52 %).

Tabel 5: Aktivt-kontrolleret studie ved kombination med basalinsulin med eller uden metformin (26 ugers resultater) – (mITT) og sikkerhedspopulation

	Lixisenatid	Insulin glulisin En gang daglig	Insulin glulisin Tre gange daglig
Gennemsnitlig HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
MK-ændring fra <i>baseline</i>	-0,63	-0,58	-0,84
MK-middelændring fra <i>baseline</i> af lixisenatid <i>versus</i>		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % konfidensinterval		(-0,170 til 0,064)	(0,095 til 0,328)
Gennemsnitlig legemsvægt	N = 297	N = 298	N = 295
MK-ændring fra <i>baseline</i>	-0,63	+1,03	+1,37
MK-middelændring fra <i>baseline</i> af lixisenatid <i>versus</i>		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % konfidensinterval		(-2,257 til -1,062)	(-2,593 til -1,396)*

*p<0,0001

- Fasteplasmagluose

Reduktionen i fasteplasmagluose opnået med Lyxumia-behandling lå mellem 0,42 mmol/l og 1,19 mmol/l (7,6 og 21,4 mg/dl) fra *baseline* ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode i placebokontrollerede studier.

- Postprandial glucose

Behandling med Lyxumia medførte statistisk større reduktion i 2-timers postprandial glucose efter et testmåltid i forhold til placebo, uanset baggrundsbehandlingen.

Reduktionen med Lyxumia lå mellem 4,51 og 7,96 mmol/l (81,2 og 143,3 mg/dl) fra *baseline* ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode på tværs af alle studier hvor postprandial glucose blev målt og 26,2 % til 46,8 % af patienterne havde en 2-timers postprandial glucose på under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Legemsvægt

Behandling med Lyxumia i kombination med metformin og/eller et sulfonylurinstof medførte en vedvarende ændring af legemsvægten fra *baseline* i alle kontrollerede studier på mellem -1,76 kg og -2,96 kg ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode.

Der blev også observeret ændring af legemsvægt fra *baseline* på mellem -0,38 kg og -1,80 kg hos lixisenatidpatienter, der fik stabil dosis af basalinsulin alene eller i kombination med metformin eller et sulfonylurinstof.

Hos patienter nyligt startet med insulin forblev legemsvægten næsten uændret i lixisenatidgruppen, hvorimod der sås en øgning i placebogruppen.

Reduktionen i legemsvægt blev fastholdt i langtidsstudier på op til 76 uger.

Reduktionen af legemsvægt er uafhængig af forekomsten af kvalme og opkastning.

- Betacelle-funktion

Kliniske studier med Lyxumia indikerer forbedret betacelle-funktion ved brug af Homeostasis Model Assessment for β -celle-funktion (HOMA- β).

Retablering af første fase insulinsekretion og forbedret anden fase insulinsekretion efter intravenøs bolus af glucose blev påvist efter en enkelt dosis Lyxumia hos patienter med type 2-diabetes (n=20).

- Kardiovaskulær evaluering

Der sås ingen stigning i gennemsnitlig hjertefrekvens hos patienter med type 2-diabetes i alle placebokontrollerede fase III-studier.

Gennemsnitlig reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på op til henholdsvis 2,1 mmHg og 1,5 mmHg observeredes i fase III placebokontrollerede studier.

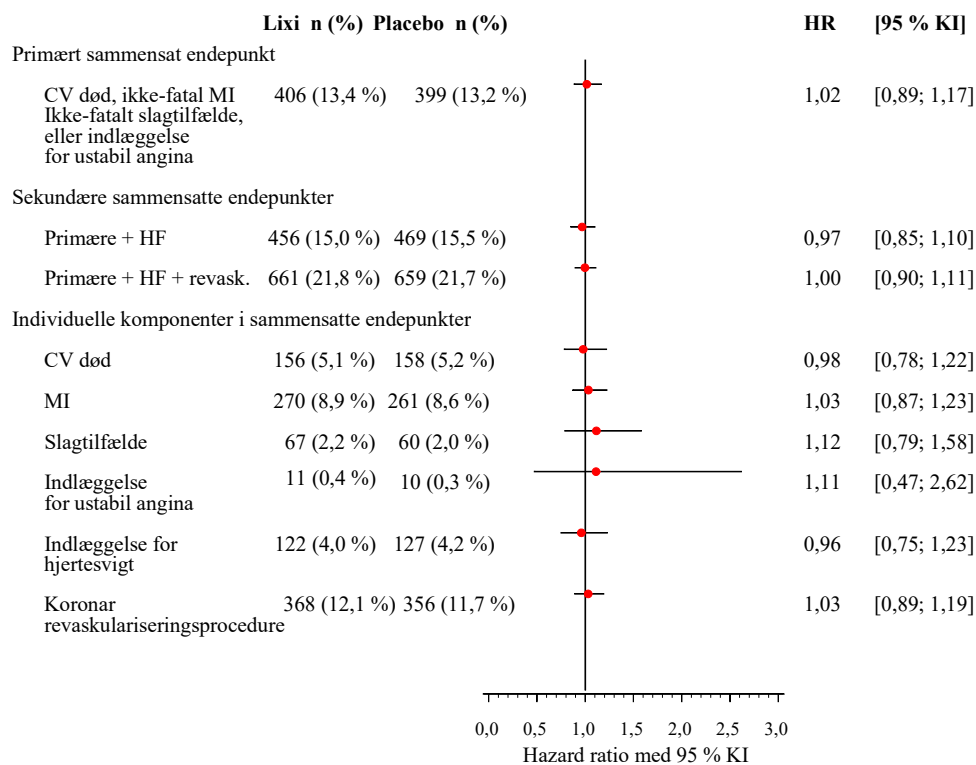
ELIXA-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt studium, der evaluerede kardiovaskulære (CV) hændelser under behandling med lixisenatid hos patienter med type 2-diabetes mellitus efter nyligt akut koronarsyndrom.

Totalt blev 6068 patienter randomiseret 1:1 til enten placebo eller lixisenatid 20 µg (efter en startdosis på 10 µg i løbet af de første 2 uger).

96 % af patienterne i begge behandlingsgrupper gennemførte studiet i overensstemmelse med protokollen og den vitale status var kendt i afslutningen af studiet for 99,0 % og 98,6 % af patienterne i hhv. lixisenatid- og placebogruppen. Gennemsnitlig behandlingsvarighed var 22,4 måneder i lixisenatidgruppen og 23,3 måneder i placebogruppen, og gennemsnitlig varighed af studieopfølgning var henholdsvis 25,8 og 25,7 måneder. Gennemsnitlig HbA_{1c} (±SD) i lixisenatid- og placebogrupperne var 7,72 (±1,32) % og 7,64 (±1,28) % ved baseline og 7,46 (±1,51) % og 7,61 (±1,48) % efter 24 måneder.

Resultaterne af de primære og sekundære sammensatte endepunkter for virkningen, og resultaterne af alle de individuelle komponenter af de sammensatte endepunkter, er vist i Figur 1.

Figur 1: Forest plot: Analyse af hver individuel kardiovaskulær hændelse – ITT population



CV: kardiovaskulær, MI: myokardieinfarkt, HF: Indlæggelse for hjertesvigt, Revasc: koronar revaskulariseringsprocedure, HR: risikoratio, KI: konfidensinterval.

Ældre

Personer ≥ 70 år

Effekten og sikkerheden af lixisenatid hos personer ≥ 70 år med type 2-diabetes blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret studium af 24 ugers varighed. Skrøbelige patienter, inklusiv patienter i risiko for fejlernæring, patienter med nylige kardiovaskulære hændelser og patienter med moderat til svær kognitiv svækkelse blev udelukket. Totalt blev 350 patienter randomiseret (randomiseringsratio 1:1). Samlet var 37 % af patienterne ≥75 år (N=131) og 31 % havde moderat nedsat nyrefunktion (N=107). Patienterne fik fast/-e dose(r) af orale antidiabetika (OAD) og/eller basalinsulin som baggrundsbehandling. Sulfonylurinstoffer eller glinider blev ikke brugt med basalinsulin som baggrundsbehandling.

Lixisenatid medførte signifikante forbedringer i HbA1c (-0,64 % ændring sammenlignet med placebo; 95 % KI: -0,810 % til -0,464 %; $p < 0,0001$), fra en gennemsnitlig baseline HbA1c på 8,0 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har givet afkald på kravet om at fremlægge resultater af studier med Lyxumia i alle undergrupper af den pædiatriske population i type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan administration til patienter med type 2-diabetes er hastigheden af lixisenatidabsorption hurtig og påvirkes ikke af den administrerede dosis. Uanset dosis og hvorvidt lixisenatid blev administreret som enkelt eller multiple doser, er middel t_{max} på 1 til 3,5 timer hos patienter med type 2-diabetes. Der er ingen kliniske relevante forskelle i absorptionshastigheden, om lixisenatid administreres subkutan i abdomen, låret eller armen.

Fordeling

Lixisenatid har et moderat bindingsniveau (55 %) til humane proteiner. Det tilsyneladende distributionsvolumen efter subkutan administration af lixisenatid (V_z/F) er cirka 100 L.

Biotransformation og elimination

Som peptid udskilles lixisenatid ved glomerulær filtration fulgt af tubulær reabsorption og efterfølgende metabolisk nedbrydning, hvilket resulterer i mindre peptider og aminosyrer, der reintroduceres i proteinstofskiftet.

Efter multipel dosisadministration til patienter med type 2-diabetes var den gennemsnitlige halveringstid cirka 3 timer, og den gennemsnitlige clearance (CL/F) omkring 35 l/h.

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos forsøgspersoner med let (kreatinin-clearance beregnet efter Cockcroft-Gault formelen 60-90 mL/min.), moderat (kreatinin-clearance 30-60 mL/min.) og svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 mL/min.) var AUC øget med henholdsvis 46 %, 51 % og 87 %.

Patienter med nedsat leverfunktion

Da lixisenatid primært udskilles via nyrerne, er der ikke udført et farmakokinetisk studium på patienter med akut eller kronisk nedsat leverfunktion. Leverdysfunktion forventes ikke at påvirke farmakokinetikken for lixisenatid.

Køn

Køn har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for lixisenatid.

Race

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for lixisenatid baseret på resultaterne af farmakokinetiske studier af kaukasiske, japanske og kinesiske forsøgspersoner.

Ældre personer

Alder har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for lixisenatid.

I et farmakokinetisk studium i ældre ikke-diabetiske forsøgspersoner medførte administration af lixisenatid 20 µg en gennemsnitlig øgning af lixisenatid AUC på 29 % i den ældre population (11 forsøgspersoner mellem 65 og 74 år, og 7 forsøgspersoner i alderen ≥ 75 år) sammenlignet med 18 forsøgspersoner i alderen 18 til 45 år, sandsynligvis relateret til nedsat nyrefunktion i den ældre aldersgruppe.

Kropsvægt

Kropsvægt har ingen klinisk relevant indvirkning på AUC for lixisenatid.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksikologi.

I 2-årige subkutane karcinogenicitetsstudier blev ikke-dødelige C-celle-thyroideakarcinomer set hos rotter og mus, og anses at være forårsaget af en ikke-genotoksisk GLP-1 receptor-medieret mekanisme, som gnavere er specielt følsomme overfor. C-cellehyperplasi og adenomer sås hos rotter og mus uanset dosisniveau og nul-bivirknings-niveauet (NOAEL) kunne ikke defineres. Hos mus forekom disse hændelser med en eksponeringsratio på mere end 9,3 fold sammenlignet med human eksponering ved terapeutiske doser. Der sås ingen C-celle-karcinomer hos mus, og C-celle-karcinomer forekom hos rotter med en eksponeringsratio relativt til eksponering ved humane terapeutiske doser på cirka 900-fold. I 2-årige subkutane karcinogenicitetsstudier hos mus sås 3 tilfælde af adenokarcinomer i endometriet i middeldosis-gruppen med en signifikant stigning svarende til eksponeringsratio på 97-fold. Der blev ikke påvist behandlingsrelateret effekt.

Dyrestudier indikerede ikke direkte skadelige virkninger på fertiliteten hos han- og hunrotter.

Reversible testikulære og epididymale skader sås hos hunde som blev behandlet med lixisenatid. Der sås ingen påvirkning af spermatogenesis hos raske mænd.

I embryo-føtale udviklingsstudier sås misdannelser, væksthæmning, forsinket ossifikation og skeletale påvirkninger i rotter ved alle doser (5 gange eksponeringsratio sammenlignet med humaneksponering) og hos kaniner ved høje doser (32 gange eksponeringsratio sammenlignet med humaneksponering) af lixisenatid. Hos begge arter var der en beskeden maternel toksicitet resulterende i nedsat fødeindtagelse og reduceret kropsvægt. Den neonatale vækst var reduceret hos hanrotter, der blev eksponeret for høje doser af lixisenatid under den sene drægtighedsperiode og laktationen, og der observeredes en let forhøjet mortalitet blandt ungerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Glycerol 85 %

Natriumacetattrihydrat

Methionin

Metacresol

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxidopløsning (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter anbrud: 14 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares på afstand af fryseelementer.

Efter anbrud

Opbevares under 30 °C. Må ikke nedfryses.
Må ikke opbevares med en nål påsat. Behold hættten på pennen for at beskytte produktet mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cylinderampul af type I glas med et (brombutyl) gummistempel, beskyttelsehætte (aluminium) med indsatte laminerede tætningsskiver (brombutylgummi på indersiden og polyisopren på ydersiden). Hver cylinderampul er monteret i en engangspen.

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Hver enkelt grøn, fyldt pen indeholder 3 ml injektionsvæske, og doserer 14 doser af 10 µg.
Pakning indeholdende 1 grøn, fyldt pen.

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Hver enkelt lilla, fyldt pen indeholder 3 ml injektionsvæske, og doserer 14 doser af 20 µg.
Pakninger indeholdende 1, 2 og 6 lilla, fyldte penne.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lyxumia må ikke anvendes, hvis lægemidlet har været frosset.

Lyxumia kan bruges med 29 til 32 gauge engangs-pennåle. Pennåle medfølger ikke.
Patienten bør instrueres om at kassere nålen efter hver brug i overensstemmelse med lokale krav samt at opbevare pennen uden nålen påsat. Dette medvirker til at forebygge kontaminering og potentiel tilstopning af nålen. Pennen må kun bruges til én patient.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning

EU/1/12/811/001 (1 fyldt pen)

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

EU/1/12/811/002 (1 fyldt pen)

EU/1/12/811/003 (2 fyldte penne)

EU/1/12/811/004 (6 fyldte penne)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. februar 2013

Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere informationer om dette produkt findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Behandlingsopstartspakning

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 10 mikrogram (μg) lixisenatid (50 μg per ml).

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 20 mikrogram (μg) lixisenatid (100 μg per ml).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver dosis indeholder 540 mikrogram metacresol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lyxumia er indiceret til behandlingen af voksne med type 2-diabetes mellitus for at opnå glykæmisk kontrol i kombination med orale glucosesænkende lægemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diæt og motion, ikke giver en tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4 og 5.1 for tilgængelige data om de forskellige kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosis: Doseringen initieres ved 10 μg lixisenatid én gang dagligt i 14 dage.

Vedligeholdelsesdosis: En fast vedligeholdelsesdosis på 20 μg lixisenatid én gang dagligt startes på dag 15.

Når Lyxumia tilføjes til igangværende metforminbehandling, kan den aktuelle metformindosis fortsættes uændret.

Når Lyxumia tilføjes til igangværende sulfonylurinstofbehandling eller basalinsulin, kan det overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof eller basalinsulin for at reducere risikoen for hypoglykæmi.

Lyxumia bør ikke gives i kombination med basalinsulin og et sulfonylurinstof på grund af forøget risiko for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Brug af Lyxumia kræver ikke specifik blodsukkermonitorering. Når det bruges i kombination med et sulfonylurinstof eller basalinsulin, kan det dog være nødvendigt med blodsukkermonitorering for at justere doserne af sulfonylurinstof eller basalinsulin.

Særlige populationer

Eldre

Dosisjustering på grund af alder er ikke nødvendig.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring med behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min.) eller terminal nyresygdom, og derfor anbefales det ikke at anvende lixisenatid til disse populationer (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Lixisenatids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

Lyxumia skal injiceres subkutant i låret, abdomen eller overarmen. Lyxumia bør ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Injektionen administreres én gang dagligt inden for en time før et vilkårligt måltid. Den prandiale injektion af Lyxumia bør tages før det samme måltid hver dag, når først det mest hensigtsmæssige måltid er valgt. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Lyxumia, bør den injiceres inden for en time før det næste måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der foreligger ingen terapeutisk erfaring med lixisenatid til patienter med type 1 diabetes mellitus, og det bør ikke anvendes til disse patienter. Lixisenatid bør ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose.

Akut pancreatitis

Brug af glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister har været forbundet med risiko for at udvikle akut pancreatitis. Der har været enkelte rapporter om akut pancreatitis ved brug af lixisenatid, men en kausal sammenhæng ikke er påvist. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pancreatitis: Vedvarende svære mavesmerter. Hvis der er mistanke om pancreatitis, bør lixisenatid seponeres og hvis akut pancreatitis bekræftes, må lixisenatidbehandling ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pancreatitis i anamnesen.

Svær gastrointestinal sygdom

Brug af GLP-1 receptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Lixisenatid er ikke undersøgt hos patienter med svær gastrointestinal sygdom, herunder svær gastroparese, og derfor anbefales brug af lixisenatid ikke til disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen terapeutisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min.) eller terminal nyresygdom. Brug kan ikke anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypoglykæmi

Patienter, der får Lyxumia sammen med et sulfonylurinstof eller basalinsulin, kan have en øget risiko for hypoglykæmi. Reduktion af dosis af sulfonylurinstof eller basalinsulin kan overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.2). Lixisenatid bør ikke gives i kombination med basalinsulin og et sulfonylurinstof på grund af risikoen for hypoglykæmi.

Samtidig brug af andre lægemidler

Den lixisenatid inducerede forsinkelse af tømningen af ventriklen kan reducere absorptionshastigheden for oralt administrerede lægemidler. Lixisenatid bør anvendes med forsigtighed til patienter, som får orale lægemidler, der kræver hurtig gastrointestinal absorption eller kræver omhyggelig klinisk monitorering eller har et smalt terapeutisk indeks. Særlige anbefalinger vedrørende indtagelse af sådanne lægemidler er givet i pkt. 4.5.

Ikke-undersøgte populationer

Lixisenatid er ikke undersøgt i kombination med dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmere.

Dehydrering

Patienter behandlet med lixisenatid bør informeres om den potentielle risiko for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og træffe foranstaltninger for at undgå væskemangel.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder metacresol, som kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis og er i det væsentligste ”natriumfrit”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lixisenatid er et peptid og metaboliseres ikke af cytochrom P450. Ved *in vitro* studier påvirkede lixisenatid ikke aktiviteten af cytochrom P450 isozymer eller testede humane transportører. Forsinkelsen af gastrisk tømning med lixisenatid kan reducere absorptionshastigheden af oralt administrerede lægemidler. Patienter som får lægemidler med et smalt terapeutisk indeks eller lægemidler som kræver omhyggelig klinisk monitorering, bør følges tæt, særligt ved opstart af lixisenatidbehandling. Disse lægemidler bør tages på en standardiseret måde i forhold til lixisenatid. Hvis sådanne lægemidler skal tages med mad, bør patienterne rådes til, om muligt, at tage dem til et måltid, hvor lixisenatid ikke gives.

For orale lægemidler, hvis effekt er særlig afhængig af tærskelkoncentrationer, så som antibiotika, bør patienterne rådes til at tage disse lægemidler mindst 1 time før eller 4 timer efter injektion af lixisenatid.

Gastro-resistente formuleringer, der indeholder stoffer, som er følsomme over for nedbrydning i mavesækken, bør administreres 1 time før eller 4 timer efter injektion af lixisenatid.

Paracetamol

Paracetamol blev anvendt som model-lægemiddel til evaluering af effekten af lixisenatid på gastrisk tømning. Efter administration af en enkelt dosis paracetamol 1.000 mg, var paracetamol AUC og $t_{1/2}$ uændrede uanset tidspunktet for administrationen (før eller efter lixisenatidinjektionen). Ved administration 1 eller 4 timer efter 10 µg lixisenatid sænkedes C_{max} for paracetamol med henholdsvis 29 % og 31 %, og median t_{max} blev forsinket med henholdsvis 2,0 og 1,75 timer. Yderligere forsinkelse af t_{max} og reduceret C_{max} for paracetamol forudses for 20 µg lixisenatid vedligeholdelsesdosis.

Der observeredes ingen indvirkninger på C_{max} og t_{max} , når paracetamol blev administreret 1 time før lixisenatid.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for paracetamol, men den forsinkede t_{max} som blev observeret, når paracetamol blev administreret 1-4 timer efter lixisenatid, skal tages i betragtning, når der er behov for hurtig indsættende effekt.

Orale kontrceptiva

Efter administration af en enkelt dosis af et oralt kontrceptiva (ethinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 time før eller 11 timer efter 10 µg lixisenatid var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ og t_{max} for ethinylestradiol og levonorgestrel uændrede.

Administration af det orale kontrceptiva 1 time før eller 4 timer efter lixisenatid påvirkede ikke AUC og $t_{1/2}$ for ethinylestradiol og levonorgestrel, mens C_{max} for ethinylestradiol sænkedes med henholdsvis 52 % og 39 %, og C_{max} for levonorgestrel sænkedes med henholdsvis 46 % og 20 %, og median t_{max} blev forsinket med 1 til 3 timer.

Reduktionen af C_{\max} har begrænset klinisk relevans, og dosisjustering for orale kontraktiva er ikke påkrævet.

Atorvastatin

Når lixisenatid 20 µg og atorvastatin 40 mg blev indgivet samtidig om morgenen i 6 dage, påvirkede det ikke eksponeringen for atorvastatin, mens C_{\max} sænkedes med 31 % og t_{\max} forsinkedes med 3,25 timer.

Ingen sådan forøgelse af t_{\max} observeredes, når atorvastatin blev administreret om aftenen og lixisenatid om morgenen, men AUC og C_{\max} for atorvastatin øgedes med henholdsvis 27 % og 66 %. Disse ændringer er ikke klinisk relevante, og derfor kræves ingen dosisjustering for atorvastatin ved samtidig administration af lixisenatid.

Warfarin og andre coumarinderivater

Efter samtidig administration af warfarin 25 mg med gentagen dosering af lixisenatid 20 µg var der ingen indvirkninger på AUC eller INR (International Normalised Ratio), mens C_{\max} blev reduceret med 19 % og t_{\max} forsinkedes 7 timer.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for warfarin ved administration samtidig med lixisenatid, men hyppig monitorering af INR hos patienter i behandling med warfarin og/eller coumarin-derivater anbefales ved initiering eller ophør af lixisenatidbehandling.

Digoxin

Efter samtidig administration af lixisenatid 20 µg og digoxin 0,25 mg ved steady state påvirkedes AUC for digoxin ikke. t_{\max} for digoxin blev forsinket 1,5 time og C_{\max} reduceredes med 26 %.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for digoxin ved administration samtidig med lixisenatid.

Ramipril

Efter samtidig administration af lixisenatid 20 µg og ramipril 5 mg i 6 dage øgedes AUC for ramipril med 21 %, mens C_{\max} sænkedes med 63 %. AUC og C_{\max} for den aktive metabolit (ramiprilat) påvirkedes ikke. t_{\max} for ramipril og ramiprilat forsinkedes cirka 2,5 time.

Baseret på disse resultater kræves der ingen dosisjustering for ramipril ved administration samtidig med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Lyxumia bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraktion.

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra brug af Lyxumia til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Lyxumia må ikke anvendes under graviditeten. Brug af insulin anbefales i stedet. Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis der forekommer graviditet, bør behandling med Lyxumia seponeres.

Amning

Det er ukendt, om Lyxumia udskilles i human mælk. Lyxumia må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige virkninger med hensyn til fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lixisenatid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved brug i kombination med et sulfonylurinstof eller basalinsulin bør patienterne tilrådes at træffe foranstaltninger for at undgå hypoglykæmi ved brug af motorkøretøj og maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

Over 2.600 patienter har fået Lyxumia enten som monoterapi eller i kombination med metformin, et sulfonylurinstof (med eller uden metformin) eller basalinsulin (med eller uden metformin, eller med eller uden et sulfonylurinstof) i otte store placebo- eller aktivt-kontrollerede fase III-studier.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under de kliniske studier var kvalme, opkastning og diarré. Disse bivirkninger var i reglen milde og forbigående.

Desuden forekom der hypoglykæmi (når Lyxumia anvendtes i kombination med et sulfonylurinstof og/eller basalinsulin) samt hovedpine.

Allergiske reaktioner er rapporteret hos 0,4 % af Lyxumia-patienterne.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret fra placebo- og aktivt-kontrollerede fase III-studier over hele behandlingsperioden er præsenteret i Tabel 1. Tabellen præsenterer bivirkninger, der forekom med en incidens på > 5 %, dersom frekvensen var højere blandt Lyxumia-behandlede patienter end blandt patienter behandlet med alle komparatorpræparater. Tabellen omfatter også bivirkninger med en frekvens på ≥ 1 % i Lyxumia-gruppen, dersom frekvensen var større end to gange frekvensen for gruppen af alle komparatorpræparater.

Bivirkningsfrekvenserne er defineret som: meget almindelig: $\geq 1/10$; almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$; sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$; meget sjælden: $< 1/10.000$). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende frekvens. Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i placebo- og aktivt-kontrollerede fase III-studier i hele behandlingsperioden (inklusive perioden udover den 24-ugers behandlingsperiode i studier med ≥ 76 ugers samlet behandling).

Systemorganklasse	Hyppighed af bivirkning			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Influenza Øvre luftvejsinfektion Cystitis Virusinfektion		
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion	
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (i kombination med et sulfonylurinstof og/eller basalinsulin)	Hypoglykæmi (i kombination med metformin alene)		
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning Diarré	Dyspepsi		Forsinket gastrisk tømning
Lever og galdeveje			Kolelithiasis Kolecystitis	
Hud og subkutane væv			Urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmærter		
Almene symptomer og reaktioner på		Pruritus på injektionsstedet		

administrationsstedet			
------------------------------	--	--	--

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hos patienter, der tog Lyxumia som monoterapi, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 1,7 % af lixisenatidbehandlede patienter og hos 1,6 % af placebobehandlede patienter. Når Lyxumia anvendtes i kombination med metformin alene, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 7,0 % af lixisenatidpatienterne og hos 4,8 % af placebopatienterne under hele behandlingsperioden.

Hos patienter, der tog Lyxumia i kombination med et sulfonylurinstof og metformin, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 22,0 % af de Lyxumia-behandlede patienter og hos 18,4 % af de placebobehandlede patienter under hele behandlingsperioden (3,6 % absolut forskel). Når Lyxumia anvendtes i kombination med basalinsulin med eller uden metformin, forekom symptomatisk hypoglykæmi hos 42,1 % af lixisenatidpatienterne og hos 38,9 % af placebopatienterne under hele behandlingsperioden (3,2 % absolut forskel).

Når Lyxumia blev givet i kombination med et sulfonylurinstof alene, forekom der symptomatisk hypoglykæmi hos 22,7 % af de lixisenatidbehandlede patienter *versus* 15,2 % ved placebo (7,5 % absolut forskel) under hele behandlingsperioden. Når Lyxumia blev givet sammen med et sulfonylurinstof og basalinsulin, forekom der symptomatisk hypoglykæmi hos 47,2 % af de lixisenatidbehandlede patienter sammenlignet med 21,6 % ved placebo (25,6 % absolut forskel).

Alt i alt var forekomsten af svær symptomatisk hypoglykæmi ikke almindelig (0,4 % hos lixisenatidpatienter og 0,2 % hos placebopatienter) under hele behandlingsperioden i de placebokontrollerede fase-III studier.

Mave-tarm-kanalen

Kvalme og opkastning var de hyppigst rapporterede bivirkninger under den 24-ugers behandlingsperiode. Forekomsten af kvalme var højere i lixisenatidgruppen (26,1 %) end i placebogruppen (6,2 %), og forekomsten af opkastning var højere i lixisenatidgruppen (10,5 %) end i placebogruppen (1,8 %). Bivirkningerne var som oftest milde og forbigående og forekom i de første 3 uger efter påbegyndt behandling. Derefter faldt de progressivt i de efterfølgende uger.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret hos 3,9 % af de patienter, der fik Lyxumia, mens de blev rapporteret hos 1,4 % af de patienter, der fik placebo under den 24-ugers behandlingsperiode. Hovedparten af reaktionerne var af mild intensitet og resulterede som regel ikke i behandlingsophør.

Immunogenicitet

I overensstemmelse med de potentielt immunogene egenskaber ved lægemidler, der indeholder proteiner eller peptider, kan patienterne udvikle anti-lixisenatid antistoffer efter behandling med Lyxumia, og i slutningen af den 24-ugers behandlingsperiode i de placebokontrollerede studier havde 69,8 % af lixisenatidpatienterne en positiv antistofstatus. En tilsvarende andel af patienter var antistofpositive efter den samlede 76-ugers behandlingsperiode. I slutningen af den 24-ugers behandlingsperiode havde 32,2 % af de patienter, der havde en positiv antistofstatus, en antistofkoncentration over den nedre grænse for kvantificering, og efter hele den 76-ugers behandlingsperiode havde 44,7 % af patienterne en antistofkoncentration over den nedre grænse for kvantificering. Efter behandlingsophør blev nogle få antistofpositive patienter fulgt op med hensyn til antistofstatus; andelen faldt til omtrent 90 % indenfor tre måneder, og 30 % efter seks måneder og derover.

Ændringen af HbA_{1c} fra *baseline* var den samme, uanset antistofstatus (positiv eller negativ).

Af de lixisenatidbehandlede patienter med HbA_{1c}-måling, havde 79,3 % enten en negativ antistofstatus eller en antistofkoncentration under den nedre kvantificeringsgrænse, og de resterende 20,7 % af patienterne havde en kvantificeret antistofkoncentration. I den del af patienter, (5,2 %) der havde den højeste antistofkoncentration, var den gennemsnitlige forbedring i HbA_{1c} i uge 24 og uge 76 i et klinisk relevant niveau. Der var imidlertid variabilitet i det glykæmiske respons, og 1,9 % havde

ikke reduktion af HbA_{1c}.

Antistofstatus (positiv eller negativ) er ikke prædiktativ for reduktionen af HbA_{1c} for den enkelte patient.

Der var ingen forskel i den samlede bivirkningsprofil hos patienterne, uanset antistofstatus, med undtagelse af en øget forekomst af reaktioner på injektionsstedet (4,7 % hos antistofpositive patienter sammenlignet med 2,5 % hos antistofnegative patienter under hele behandlingsperioden). Hovedparten af reaktionerne på injektionsstedet var milde, uanset antistofstatus.

Der var ingen krydsreaktivitet hverken i forhold til naturligt forekommende glucagon eller endogent GLP-1.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner muligvis associeret med lixisenatid (så som anafylaktisk reaktion, angioødem og urticaria) er rapporteret hos 0,4 % af lixisenatidpatienterne, mens muligt associerede allergiske reaktioner forekom hos mindre end 0,1 % af placebopatienterne under den 24-ugers behandlingsperiode. Anafylaktiske reaktioner blev rapporteret hos 0,2 % af lixisenatidpatienterne *versus* ingen i placebogruppen. De fleste af de rapporterede allergiske reaktioner var af mild intensitet. Der blev rapporteret ét tilfælde af anafylaktoid reaktion under de kliniske studier med lixisenatid.

Hjertefrekvens

Et studium hos raske frivillige, viste en forbigående stigning i hjertefrekvens efter administration af lixisenatid 20 µg. Kardielle arytmier, især takykardi (0,8 % vs <1 %) og palpitationer (1,5 % vs 0,8 %), er rapporteret hos lixisenatidpatienter sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Behandlingsophør

Forekomsten af behandlingsophør på grund af bivirkninger var 7,4 % for Lyxumia sammenlignet med 3,2 % i placebogruppen under den 24-ugers behandlingsperiode. De mest almindelige bivirkninger, der førte til behandlingsophør i lixisenatidgruppen, var kvalme (3,1 %) og opkastning (1,2 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er givet doser på op til 30 µg lixisenatid to gange dagligt til type 2-diabetespatienter i et 13-ugers studium. Der observeredes en øget forekomst af gastrointestinale gener.

I tilfælde af overdosering bør der indledes passende understøttende behandling svarende til patientens kliniske symptomer, og lixisenatiddosis bør reduceres til den ordinerede dosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt i diabetes, glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1) analog, ATC-kode: A10BJ03.

Virkningsmekanisme

Lixisenatid er en selektiv GLP-1 receptoragonist. GLP-1-receptoren er mål for naturligt forekommende GLP-1, et endogent inkretinhormon, som potenserer glucose-afhængig insulinsekretion fra pancreas' betaceller.

Lixisenatids virkning medieres via en specifik interaktion med GLP-1-receptorer, som medfører en forøgelse af intracellulært cyklisk adenosinmonophosphat (cAMP). Lixisenatid stimulerer

insulinsekretionen, når blodglucose er forhøjet, men ikke ved normoglykæmi, hvilket begrænser risikoen for hypoglykæmi. Samtidig undertrykkes glukagonsekretionen. I tilfælde af hypoglykæmi bevares glukagonsekretionens redningsmekanisme.

Lixisenatid forsinker ventrikeltømmningen, og reducerer dermed den hastighed, hvormed måltidsrelateret glucose forekommer i kredsløbet.

Farmakodynamisk virkning

Ved administration én gang dagligt forbedrer lixisenatid den glykæmiske kontrol via umiddelbar og vedvarende sænkning af både postprandiale og fastende glucosekoncentrationer hos patienter med type 2-diabetes.

Denne virkning på postprandial glucose blev bekræftet i et 4-ugers studie *versus* liraglutid 1,8 mg én gang dagligt i kombination med metformin. Reduktion fra *baseline* i $AUC_{0:30-4:30}$ for plasmagluose efter et testmåltid var: -12,61 t·mmol/l (-227,25 t·mg/dl) i lixisenatidgruppen og -4,04 t·mmol/l (-72,83 t·mg/dl) i liraglutid-gruppen. Dette blev også bekræftet i et 8-ugers studie *versus* liraglutid administreret før morgenmaden, i kombination med insulin glargin med eller uden metformin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lyxumias kliniske virkning og sikkerhed blev evalueret i ni randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede kliniske studier, som inkluderede 4.508 patienter med type 2-diabetes (2.869 patienter randomiseret til lixisenatid, 47,5 % mænd og 52,5 % kvinder, og 517 var ≥ 65 år).

Lyxumias virkning blev også vurderet i to randomiserede, åbne, aktivt kontrollerede studier (versus exenatid eller versus insulin glulisin) og i et måltidsstudium (totalt 1.067 patienter randomiseret til lixisenatid).

Virkning og sikkerhed af Lyxumia hos patienter ældre end 70 år blev undersøgt i et specifikt målrettet placebokontrolleret studium (176 patienter randomiseret til lixisenatid, som inkluderede 62 patienter ≥ 75 år).

Endvidere, et dobbeltblindet, placebokontrolleret kardiovaskulært endepunktsstudium (ELIXA) omfattende 6.068 patienter med type 2-diabetes med tidligere akut koronarsyndrom (3.034 randomiseret til lixisenatid, som inkluderede 198 patienter ≥ 75 år og 655 patienter med moderat nedsat nyrefunktion).

I de afsluttede fase III-studier observeredes det, at omtrent 90 % af patienterne kunne forblive på vedligeholdelsesdosis 20 µg Lyxumia én gang dagligt ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode.

- Glykæmisk kontrol

Tillægsbehandling i kombination med orale antidiabetika

Lyxumia i kombination med metformin, et sulfonylurinstof, pioglitazon eller en kombination af disse midler viste statistisk signifikant reduktion i HbA_{1c} , i fastende plasmagluose og i 2-timers postprandial glucose efter et testmåltid sammenlignet med placebo ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode (tabel 2 og 3). HbA_{1c} -reduktionen var signifikant ved administration én gang dagligt, uanset om Lyxumia blev givet morgen eller aften.

Denne effekt på HbA_{1c} blev opretholdt i langtidsstudier i op til 76 uger.

Tabel 2: Placebokontrollerede studier i kombination med metformin (24-ugers resultater).

	Metformin som baggrundsbehandling				
	Lixisenatid 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatid 20 µg		Placebo (N= 170)
			Morgen (N= 255)	Aften (N= 255)	
Gennemsnitlig HbA_{1c} (%)					
<i>Baseline</i>	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
MK*-middelændring fra <i>baseline</i>	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Patienter (%) som opnåede HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)					
<i>Baseline</i>					
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	90,30 -2,63	87,86 -1,63	90,14 -2,01	89,01 -2,02	90,40 -1,64

*MK = beregnet ved mindste kvadraters metode

I et aktivt kontrolleret klinisk studium medførte behandling med Lyxumia én gang dagligt en HbA_{1c}-reduktion på -0,79 % sammenlignet med -0,96 % med exenatid to gange dagligt ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode (med en gennemsnitlig behandlingsforskel på 0,17 % (95 % CI: 0,033; 0,297) og en sammenlignelig del af patienterne opnåede en HbA_{1c} på mindre end 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) og i exenatidgruppen (49,8 %).

Forekomsten af kvalme var 24,5 % i lixisenatidgruppen sammenlignet med 35,1 % i exenatid to gange dagligt-gruppen, og forekomsten af symptomatisk hypoglykæmi med lixisenatid var 2,5 % i den 24-ugers behandlingsperiode sammenlignet med 7,9 % i exenatidgruppen.

I et 24-ugers åbent studium var lixisenatid, administreret før det daglige hovedmåltid, non-inferiørt til lixisenatid, administreret før morgenmaden, med hensyn til HbA_{1c}-reduktion (middelændring fra *baseline* beregnet ved mindste kvadraters metode: -0,65 % *versus* -0,74 %). Sammenlignelige HbA_{1c}-reduktioner blev observeret uanset hvilket måltid, der var hovedmåltidet (morgenmad, frokost eller aftensmad). Ved studiets afslutning opnåede 43,6 % af patienterne (hovedmåltidsgruppen) og 42,8 % af patienterne (morgenmadsgruppen) en HbA_{1c} på mindre end 7 %. Kvalme blev rapporteret hos 14,7 % og 15,5 % af patienterne, og symptomatisk hypoglykæmi hos 5,8 % og 2,2 % af patienterne i henholdsvis hovedmåltidsgruppen og morgenmadsgruppen.

Tillægsbehandling til et sulfonylurinstof alene eller i kombination med metformin

Tabel 3: Placebokontrollerede studier i kombination med et sulfonylurinstof (24-ugers resultater)

	Sulfonylurinstof som baggrundsbehandling med eller uden metformin	
	Lixisenatid 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Gennemsnitligt HbA_{1c} (%)		
<i>Baseline</i>	8,28	8,22
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-0,85	-0,10
Patienter (%) som opnåede HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i>	82,58	84,52
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-1,76	-0,93

Tillægsbehandling til pioglitazon alene eller i kombination med metformin

I et klinisk studium medførte tillæg af lixisenatid til pioglitazon med eller uden metformin en HbA_{1c}-reduktion fra *baseline* på 0,90 %, sammenlignet med 0,34 % i placebogruppen ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode, hos patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med pioglitazon. Ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode havde 52,3 % af lixisenatidpatienterne opnået HbA_{1c} på under 7 % sammenlignet med 26,4 % i placebogruppen.

I løbet af den 24-ugers behandlingsperiode blev kvalme rapporteret hos 23,5 % af lixisenatidgruppen sammenlignet med 10,6 % i placebogruppen, og symptomatisk hypoglykæmi blev rapporteret hos 3,4 % af lixisenatidpatienterne sammenlignet med 1,2 % i placebogruppen.

Tillægsbehandling til basalinsulin

Lyxumia givet sammen med basalinsulin alene, eller med en kombination af basalinsulin og metformin, eller en kombination af basalinsulin og et sulfonylurinstof, resulterede i statistisk signifikant reduktion i HbA_{1c} og i 2-timers postprandial glucose efter et testmåltid sammenlignet med placebo.

Tabel 4: Placebokontrollerede studier i kombination med basalinsulin (24-ugers resultater)

	Basalinsulin som baggrundsbehandling. Alene eller i kombination med metformin		Basalinsulin som baggrundsbehandling. Alene eller i kombination med sulfonylurinstof *	
	Lixisenatid 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatid 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
Gennemsnitlig HbA_{1c} (%)				
<i>Baseline</i>	8,39	8,38	8,53	8,53
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Patienter (%) som opnåede HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Gennemsnitlig behandlingstid med basalinsulin ved <i>baseline</i> (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Gennemsnitlig ændring i basalinsulindosis (E)				
<i>Baseline</i>	53,62	57,65	24,87	24,11
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)				
<i>Baseline</i>	87,39	89,11	65,99	65,60
MK-middelændring fra <i>baseline</i>	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*udført i asiatisk population

Et klinisk studium blev udført i insulin-naive patienter som var utilstrækkeligt kontrolleret med orale antidiabetika. Dette studium bestod af en 12-ugers run-in periode med initiering og titrering af insulin glargin, og en 24-ugers behandlingsperiode under hvilken patienterne enten fik lixisenatid eller placebo i kombination med insulin glargin og metformin med eller uden thiazolidinedioner. Insulin glargin blev vedvarende titreret i denne periode.

I løbet af den 12-ugers run-in periode medførte tillæg og titrering af insulin glargin en omtrentlig HbA_{1c} reduktion på 1 %. Tillæg af lixisenatid førte til en signifikant større HbA_{1c}-reduktion på 0,71 % i lixisenatidgruppen sammenlignet med 0,4 % i placebogruppen. Ved afslutningen af den 24-ugers behandlingsperiode havde 56,3 % af lixisenatidpatienterne opnået et HbA_{1c} på under 7 % sammenlignet med 38,5 % i placebogruppen.

I løbet af den 24-ugers behandlingsperiode rapporterede 22,4 % af lixisenatidpatienterne mindst et symptomatisk hypoglykæmitilfælde sammenlignet med 13,5 % i placebogruppen. Forekomsten af hypoglykæmi var især øget i lixisenatidgruppen i de første 6 uger af behandlingen og herefter svarede den til placebogruppen.

Patienter med type 2-diabetes, der tager basalinsulin kombineret med 1-3 orale antidiabetika, blev inkluderet i et åbent randomiseret studie for intensivning af insulin. Efter 12-ugers titrering til optimalt insulin glargin med eller uden metformin blev de patienter, som var utilstrækkeligt kontrollerede, randomiseret til tillæg i 26 uger af en enkelt dosis lixisenatid eller en enkelt dosis insulin glulisin (begge taget før hovedmåltidet) eller insulin glulisin administreret tre gange daglig.

Niveaueet for reduktion i HbA_{1c} var sammenligneligt grupperne imellem (tabel 5).

I modsætning til de 2 behandlingsregimer med insulin glulisin reducerede lixisenatid legemsvægten (tabel 5). Antal tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi var lavere med lixisenatid (36 %) sammenlignet med insulin glulisin administreret en gang daglig og tre gange daglig (henholdsvis 47 %

og 52 %).

Tabel 5: Aktivt-kontrolleret studie ved kombination med basalinsulin med eller uden metformin (26 ugers resultater) – (mITT) og sikkerhedspopulation

	Lixisenatid	Insulin glulisin En gang daglig	Insulin glulisin Tre gange daglig
Gennemsnitlig HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
MK-ændring fra <i>baseline</i>	-0,63	-0,58	-0,84
MK-middelændring fra <i>baseline</i> af lixisenatid <i>versus</i>		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % konfidensinterval		(-0,170 til 0,064)	(0,095 til 0,328)
Gennemsnitlig legemsvægt	N = 297	N = 298	N = 295
MK-ændring fra <i>baseline</i>	-0,63	+1,03	+1,37
MK-middelændring fra <i>baseline</i> af lixisenatid <i>versus</i>		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % konfidensinterval		(-2,257 til -1,062)	(-2,593 til -1,396)*

*p<0,0001

- Fasteplasmagluucose

Reduktionen i fasteplasmagluucose opnået med Lyxumia-behandling lå mellem 0,42 mmol/l og 1,19 mmol/l (7,6 og 21,4 mg/dl) fra *baseline* ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode i placebokontrollerede studier.

- Postprandial glucose

Behandling med Lyxumia medførte statistisk større reduktion i 2-timers postprandial glucose efter et testmåltid i forhold til placebo, uanset baggrundsbehandlingen.

Reduktionen med Lyxumia lå mellem 4,51 og 7,96 mmol/l (81,2 og 143,3 mg/dl) fra *baseline* ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode på tværs af alle studier hvor postprandial glucose blev målt og 26,2 % til 46,8 % af patienterne havde en 2-timers postprandial glucose på under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Legemsvægt

Behandling med Lyxumia i kombination med metformin og/eller et sulfonylurinstof medførte en vedvarende ændring af legemsvægten fra *baseline* i alle kontrollerede studier på mellem -1,76 kg og -2,96 kg ved afslutning af den 24-ugers behandlingsperiode.

Der blev også observeret ændring af legemsvægt fra *baseline* på mellem -0,38 kg og -1,80 kg hos lixisenatidpatienter, der fik stabil dosis af basalinsulin alene eller i kombination med metformin eller et sulfonylurinstof.

Hos patienter nyligt startet med insulin forblev legemsvægten næsten uændret i lixisenatidgruppen, hvorimod der sås en øgning i placebogruppen.

Reduktionen i legemsvægt blev fastholdt i langtidsstudier på op til 76 uger.

Reduktionen af legemsvægt er uafhængig af forekomsten af kvalme og opkastning.

- Betacelle-funktion

Kliniske studier med Lyxumia indikerer forbedret betacelle-funktion ved brug af Homeostasis Model Assessment for β -celle-funktion (HOMA- β).

Retablering af første fase insulinsekretion og forbedret anden fase insulinsekretion efter intravenøs bolus af glucose blev påvist efter en enkelt dosis Lyxumia hos patienter med type 2-diabetes (n=20).

- Kardiovaskulær evaluering

Der sås ingen stigning i gennemsnitlig hjertefrekvens hos patienter med type 2-diabetes i alle placebokontrollerede fase III-studier.

Gennemsnitlig reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på op til henholdsvis 2,1 mmHg og

1,5 mmHg observeredes i fase III placebokontrollerede studier.

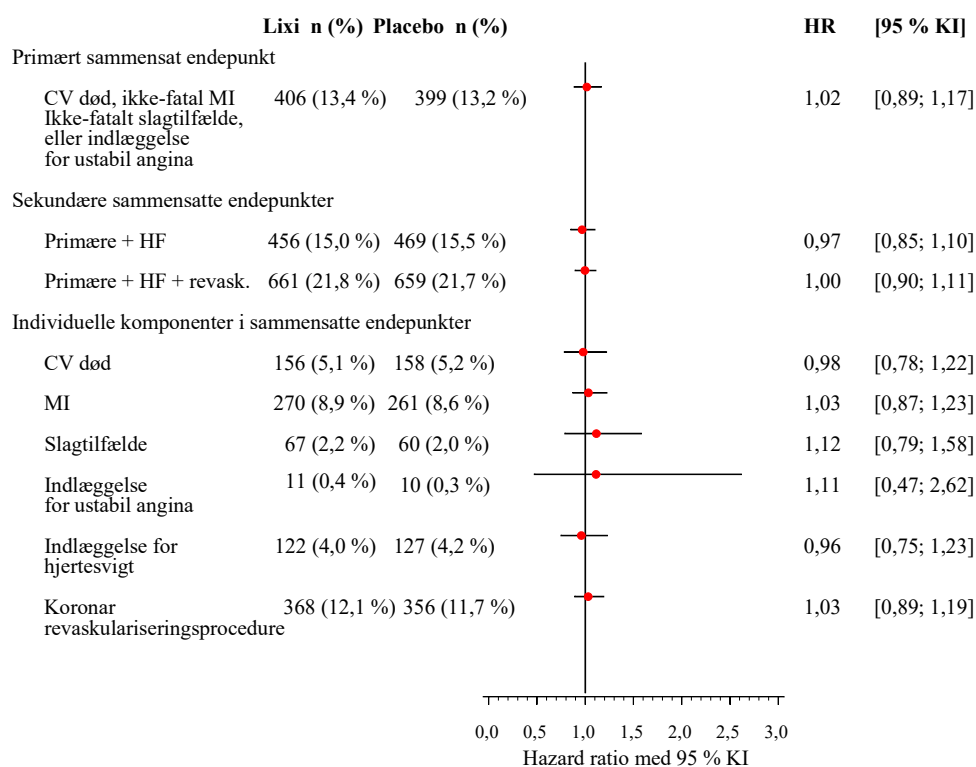
ELIXA-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt studium, der evaluerede kardiovaskulære (CV) hændelser under behandling med lixisenatid hos patienter med type 2-diabetes mellitus efter nyligt akut koronarsyndrom.

Totalt blev 6068 patienter randomiseret 1:1 til enten placebo eller lixisenatid 20 µg (efter en startdosis på 10 µg i løbet af de første 2 uger).

96 % af patienterne i begge behandlingsgrupper gennemførte studiet i overensstemmelse med protokollen og den vitale status var kendt i afslutningen af studiet for 99,0 % og 98,6 % af patienterne i hhv. lixisenatid- og placebogruppen. Gennemsnitlig behandlingsvarighed var 22,4 måneder i lixisenatidgruppen og 23,3 måneder i placebogruppen, og gennemsnitlig varighed af studieopfølgning var henholdsvis 25,8 og 25,7 måneder. Gennemsnitlig HbA_{1c} (±SD) i lixisenatid- og placebogrupperne var 7,72 (±1,32) % og 7,64 (±1,28) % ved baseline og 7,46 (±1,51) % og 7,61 (±1,48) % efter 24 måneder.

Resultaterne af de primære og sekundære sammensatte endepunkter for virkningen, og resultaterne af alle de individuelle komponenter af de sammensatte endepunkter, er vist i Figur 1.

Figur 1: Forest plot: Analyse af hver individuel kardiovaskulær hændelse – ITT population



CV: kardiovaskulær, MI: myokardieinfarkt, HF: Indlæggelse for hjertesvigt, Revasc: koronar revaskulariseringsprocedure, HR: risikoratio, KI: konfidensinterval.

Eldre

Personer ≥ 70 år

Effekten og sikkerheden af lixisenatid hos personer ≥ 70 år med type 2-diabetes blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret studium af 24 ugers varighed. Skrøbelige patienter, inklusiv patienter i risiko for fejlernæring, patienter med nylige kardiovaskulære hændelser og patienter med moderat til svær kognitiv svækkelse blev udelukket. Totalt blev 350 patienter randomiseret (randomiseringsratio 1:1). Samlet var 37 % af patienterne ≥75 år (N=131) og 31 % havde moderat nedsat nyrefunktion (N=107). Patienterne fik fast/-e dose(r) af orale antidiabetika (OAD) og/eller

basalinsulin som baggrundsbehandling. Sulfonylurinstoffer eller glinider blev ikke brugt med basalinsulin som baggrundsbehandling.

Lixisenatid medførte signifikante forbedringer i HbA1c (-0,64 % ændring sammenlignet med placebo; 95 % KI: -0,810 % til -0,464 %; $p < 0,0001$), fra en gennemsnitlig baseline HbA1c på 8,0 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har givet afkald på kravet om at fremlægge resultater af studier med Lyxumia i alle undergrupper af den pædiatriske population i type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan administration til patienter med type 2-diabetes er hastigheden af lixisenatidabsorption hurtig og påvirkes ikke af den administrerede dosis. Uanset dosis og hvorvidt lixisenatid blev administreret som enkelt eller multiple doser, er middel t_{max} på 1 til 3,5 timer hos patienter med type 2-diabetes. Der er ingen kliniske relevante forskelle i absorptions-hastigheden, om lixisenatid administreres subkutant i abdomen, låret eller armen.

Fordeling

Lixisenatid har et moderat bindingsniveau (55 %) til humane proteiner. Det tilsyneladende distributionsvolumen efter subkutan administration af lixisenatid (V_z/F) er cirka 100 L.

Biotransformation og elimination

Som peptid udskilles lixisenatid ved glomerulær filtration fulgt af tubulær reabsorption og efterfølgende metabolisk nedbrydning, hvilket resulterer i mindre peptider og aminosyrer, der reintroduceres i proteinstofskiftet.

Efter multipel dosisadministration til patienter med type 2-diabetes var den gennemsnitlige halveringstid cirka 3 timer, og den gennemsnitlige clearance (CL/F) omkring 35 l/h.

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos forsøgspersoner med let (kreatinin-clearance beregnet efter Cockcroft-Gault formlen 60-90 mL/min.), moderat (kreatinin-clearance 30-60 mL/min.) og svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 mL/min.) var AUC øget med henholdsvis 46 %, 51 % og 87 %.

Patienter med nedsat leverfunktion

Da lixisenatid primært udskilles via nyrerne, er der ikke udført et farmakokinetisk studium på patienter med akut eller kronisk nedsat leverfunktion. Leverdysfunktion forventes ikke at påvirke farmakokinetikken for lixisenatid.

Køn

Køn har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for lixisenatid.

Race

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for lixisenatid baseret på resultaterne af farmakokinetiske studier af kaukasiske, japanske og kinesiske forsøgspersoner.

Ældre personer

Alder har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for lixisenatid.

I et farmakokinetisk studium i ældre ikke-diabetiske forsøgspersoner medførte administration af lixisenatid 20 µg en gennemsnitlig øgning af lixisenatid AUC på 29 % i den ældre population (11 forsøgspersoner mellem 65 og 74 år, og 7 forsøgspersoner i alderen ≥ 75 år) sammenlignet med 18

forsøgspersoner i alderen 18 til 45 år, sandsynligvis relateret til nedsat nyrefunktion i den ældre aldersgruppe.

Kropsvægt

Kropsvægt har ingen klinisk relevant indvirkning på AUC for lixisenatid.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksikologi.

I 2-årige subkutane karcinogenicitetsstudier blev ikke-dødelige C-celle-thyroideakarcinomer set hos rotter og mus, og anses at være forårsaget af en ikke-genotoksisk GLP-1 receptor-medieret mekanisme, som gnavere er specielt følsomme overfor. C-cellehyperplasi og adenomer sås hos rotter og mus uanset dosisniveau og nul-bivirknings-niveauet (NOAEL) kunne ikke defineres. Hos mus forekom disse hændelser med en eksponeringsratio på mere end 9,3 fold sammenlignet med human eksponering ved terapeutiske doser. Der sås ingen C-celle-karcinomer hos mus, og C-celle-karcinomer forekom hos rotter med en eksponeringsratio relativt til eksponering ved humane terapeutiske doser på cirka 900-fold. I 2-årige subkutane karcinogenicitetsstudier hos mus sås 3 tilfælde af adenokarcinomer i endometriet i middeldosis-gruppen med en signifikant stigning svarende til eksponeringsratio på 97-fold. Der blev ikke påvist behandlingsrelateret effekt.

Dyrestudier indikerede ikke direkte skadelige virkninger på fertiliteten hos han- og hunrotter.

Reversible testikulære og epididymale skader sås hos hunde som blev behandlet med lixisenatid. Der sås ingen påvirkning af spermatogenesis hos raske mænd.

I embryo-føtale udviklingsstudier sås misdannelser, væksthæmning, forsinket ossifikation og skeletale påvirkninger i rotter ved alle doser (5 gange eksponeringsratio sammenlignet med humaneksponering) og hos kaniner ved høje doser (32 gange eksponeringsratio sammenlignet med humaneksponering) af lixisenatid. Hos begge arter var der en beskednen maternel toksicitet resulterende i nedsat fødeindtagelse og reduceret kropsvægt. Den neonatale vækst var reduceret hos hanrotter, der blev eksponeret for høje doser af lixisenatid under den sene drægtighedsperiode og laktationen, og der observeredes en let forhøjet mortalitet blandt ungerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Glycerol 85 %

Natriumacetattrihydrat

Methionin

Metacresol

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxidopløsning (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter anbrud: 14 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares på afstand af fryseelementer.

Efter anbrud

Opbevares under 30 °C. Må ikke nedfryses.
Må ikke opbevares med en nål påsat. Behold hættten på pennen for at beskytte produktet mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Behandlingsopstartspakning

Cylinderampul af type I glas med et (brombutyl) gummistempel, beskyttelsehætte (aluminium) med indsatte laminerede tætningsskiver (brombutylgummi på indersiden og polyisopren på ydersiden). Hver cylinderampul er monteret i en engangspen.

Pakning indeholdende 1 grøn, fyldt Lyxumia-pen 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning og 1 lilla, fyldt Lyxumia-pen 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning.
Hver enkelt grøn, fyldt pen indeholder 3 ml injektionsvæske, og doserer 14 doser af 10 µg.
Hver enkelt lilla, fyldt pen indeholder 3 ml injektionsvæske, og doserer 14 doser af 20 µg.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lyxumia må ikke anvendes, hvis lægemidlet har været frosset.

Lyxumia kan bruges med 29 til 32 gauge engangs-pennåle. Pennåle medfølger ikke.
Patienten bør instrueres om at kassere nålen efter hver brug i overensstemmelse med lokale krav samt at opbevare pennen uden nålen påsat. Dette medvirker til at forebygge kontaminering og potentiel tilstopning af nålen. Pennen må kun bruges til én patient.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/811/005 (1 fyldt pen + 1 fyldt pen)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. februar 2013
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere informationer om dette produkt findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (OPSTARTSPAKNING)

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning
Lixisenatid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 10 mikrogram lixisenatid (50 mikrogram pr. ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: glycerol 85 %, natriumacetat trihydrat, methionin, metacresol (se indlægssedlen for yderligere oplysninger), saltsyre og natriumhydroxidopløsning (til pH-justering), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen af 3 ml (14 doser)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Kassér pennen 14 dage efter at den er taget i brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Før anbrud
Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares på afstand af fryseelementer.

Efter anbrud

Opbevares under 30 °C. Må ikke nedfryses.

Behold hættten på pennen for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares med en nål påsat.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/811/001 – 1 pen

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lyxumia 10

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (VEDLIGEHOEDESESPAKNING)

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning
Lixisenatid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 20 mikrogram lixisenatid (100 mikrogram pr. ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: glycerol 85 %, natriumacetat trihydrat, methionin, metacresol (se indlægssedlen for yderligere oplysninger), saltsyre og natriumhydroxidopløsning (til pH-justering), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen af 3 ml (14 doser)
2 fyldte penne af 3 ml (2x14 doser)
6 fyldte penne af 3 ml (6x14 doser)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Kassér pennen 14 dage efter at den er taget i brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSERFør anbrud

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares på afstand af fryseelementer.

Efter anbrud

Opbevares under 30 °C. Må ikke nedfryses.

Behold hættten på pennen for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares med en nål påsat.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/811/002 – 1 pen
EU/1/12/811/003 – 2 penne
EU/1/12/811/004 – 6 penne

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lyxumia 20

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (28 DAGES BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING)

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning
Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning
Lixisenatid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,2 ml) indeholder 10 eller 20 mikrogram lixisenatid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: glycerol 85 %, natriumacetattrihydrat, methionin, metacresol (se indlægssedlen for yderligere oplysninger), saltsyre og natriumhydroxidopløsning (til pH-justering), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Behandlingsopstartspakning

Hver pakning med 2 fyldte penne beregnet til 4 ugers behandlingsregime indeholder:

1 fyldt pen af 3 ml med 14 doser af 10 mikrogram

1 fyldt pen af 3 ml med 14 doser af 20 mikrogram

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

Printet på indersiden

Læs Brugsanvisningen grundigt før du bruger dine Lyxumia-penne.

Du skal starte din behandling med den grønne pen af Lyxumia 10 mikrogram.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Kassér pennen 14 dage efter at den er taget i brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSERFør anbrud

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares på afstand af fryseelementer.

Efter anbrud

Opbevares under 30 °C. Må ikke nedfryses.

Behold hættten på pennen for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares med en nål påsat.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/811/005 – 2 penne

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lyxumia
10
20

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PENETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lyxumia 10 mikrog injektion
Lixisenatid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 ml (14 doser)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PENETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lyxumia 20 mikrog injektion
Lixisenatid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 ml (14 doser)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning lixisenatid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lyxumia
3. Sådan skal du tage Lyxumia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lyxumia indeholder det aktive stof lixisenatid.

Det er en medicin til injektion, der bruges til at hjælpe din krop med at kontrollere dit blodsukkerniveau, når det er for højt. Det bruges til voksne med type 2-diabetes.

Lyxumia bruges sammen med andre lægemidler til diabetes, når de ikke er tilstrækkelige til at kontrollere blodsukkerniveauet. Det kan f.eks. være:

- orale antidiabetika (så som metformin, pioglitazon, sulfonylurinstof-medicin) og/eller
- basalinsulin, en insulintype, der virker hele dagen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lyxumia

Tag ikke Lyxumia

- hvis du er allergisk over for lixisenatid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lyxumia (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Lyxumia, hvis:

- du har type 1-diabetes eller ”diabetisk ketoacidose” (en komplikation ved diabetes der sker, når kroppen ikke kan nedbryde glucose på grund af for lidt insulin), idet denne medicin i så fald ikke er velegnet for dig
- du har eller har haft betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- du har et alvorligt mave- eller tarmproblem, såsom en sygdom i mavens muskler kaldet ”gastroparese”, som resulterer i forsinket mavetømning
- du har en alvorlig nyresygdom eller du er i dialyse, idet brugen af denne medicin i så fald ikke anbefales

- du også tager et sulfonylurinstof eller basalinsulin. Dette skyldes, at der kan forekomme lavt blodsukker (hypoglykæmi). Din læge kan ønske at kontrollere dit blodsukkerniveau og derefter beslutte at reducere din dosis af basalinsulin eller sulfonylurinstof. Lyxumia må ikke bruges i kombination med både basalinsulin og sulfonylurinstof
- du tager anden medicin, idet der er anden medicin, så som antibiotika eller mavesyreresistente tabletter eller kapsler, som ikke bør opholde sig for længe i din mavesæk (se punktet Brug af anden medicin sammen med Lyxumia)
- du oplever væsketab/dehydrering, f.eks. i tilfælde af opkastning, kvalme og diarré. Det er vigtigt at undgå dehydrering, så drik masser af væske, særligt ved opstart af behandling med Lyxumia
- du lider af hjerteproblemer, hvilket kan forårsage stakåndethed eller hævelse af anklerne, idet der er begrænset erfaring hos denne befolkning.

Børn og unge

Der foreligger ingen erfaring med Lyxumia til børn og teenagere under 18 år, og derfor anbefales brugen af Lyxumia ikke til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Lyxumia

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Virningen af visse lægemidler, der indtages gennem munden, kan påvirkes af Lyxumia. Visse lægemidler, som f.eks. antibiotika eller mavesyreresistente tabletter eller kapsler, som ikke bør opholde sig for længe i din mavesæk, skal muligvis tages en time før eller fire timer efter injektionen med Lyxumia.

Graviditet og amning

Lyxumia må ikke anvendes under graviditet. Det vides ikke, om Lyxumia kan skade dit ufødte barn. Lyxumia må ikke anvendes under amning. Det vides ikke, om Lyxumia udskilles i modermælken. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du tager Lyxumia sammen med et sulfonylurinstof eller basalinsulin, kan du få lavt blodsukker (hypoglykæmi). Det kan gøre det vanskeligt at koncentrere dig, og du kan føle dig svimmel eller søvngig. Hvis dette sker for dig, må du ikke køre bil eller bruge værktøjer eller maskiner.

Lyxumia indeholder natrium og metacresol

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Dette lægemiddel indeholder metacresol, som kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Lyxumia

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget der skal injiceres

- Startdosis er 10 mikrogram én gang dagligt i de første 14 dage – injiceret med den **grønne** pen.
- Dosis vil herefter være 20 mikrogram én gang dagligt – ved brug af den **lilla** pen.

Hvornår det skal injiceres

Injicer Lyxumia inden for en time før et hvilket som helst måltid i løbet af dagen. Når du har valgt det

måltid, der passer bedst til din injektion, er det bedst at injicere Lyxumia før det samme måltid hver dag.

Hvor det skal injiceres

Lyxumia injiceres i huden (subkutant) på din mave (abdomen), øverste del af benet (låret) eller overarmen.

Lær at bruge de fyldte penne

Før du bruger pennen for første gang, vil din læge eller sygeplejerske vise dig, hvordan du injicerer Lyxumia.

- **Læs altid "Brugsanvisningen", der medfølger i æsken.**
- **Brug altid pennen som beskrevet i "Brugsanvisningen".**

Andre vigtige oplysninger om brug af fyldte penne

Du kan finde flere oplysninger om, hvordan pennene bruges, under "Brugsanvisning". De vigtigste punkter er:

- Brug altid en ny nål til hver injektion. Kasser nålen efter brug i en punkterfast beholder, følg anbefalede retningslinjer. Tal med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet om hvordan du bortskaffer nåle.
- Brug kun nåle, der er kompatible til brug med Lyxumia-pennen (se "Brugsanvisning").
- **Du skal aktivere din Lyxumia-pen, før du bruger den første gang.** Dette er for at sikre, at den fungerer korrekt, og at dosis til din første injektion er korrekt.
- Hvis du har mistanke om, at din Lyxumia-pen er beskadiget, må du ikke bruge den. Anskaf en ny pen. Forsøg ikke på at reparere pennen.

Hvis du har taget for meget Lyxumia

Hvis du har taget for meget Lyxumia, skal du omgående kontakte din læge. For meget Lyxumia kan gøre, at føler dig dårligt tilpas eller bliver syg.

Hvis du har glemt at tage Lyxumia

Hvis du glemmer en dosis Lyxumia, kan du injicere den inden for en time før dit næste måltid. Tag ikke to doser på en gang for at kompensere for en glemt injektion.

Hvis du holder op med at tage Lyxumia

Hold ikke op med at tage Lyxumia uden at tale med lægen om det. Hvis du holder op med at tage Lyxumia, kan dine blodsukkerniveauer blive forhøjet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle alvorlige allergiske reaktioner (så som anafylaksi) er i usædvanlige tilfælde rapporteret hos patienter, der fik Lyxumia. Du skal omgående kontakte en læge, hvis du oplever symptomer som hævelse i ansigtet, tungen eller halsen, som giver åndedrætsbesvær.

Stop med at tage Lyxumia og kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- Kraftige eller vedholdende mavesmerter, som kan stråle ud i ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være et tegn på infektion i bugspytkirtlen (pancreatitis).

De hyppigst rapporterede bivirkninger for Lyxumia, der kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter (frekvens meget almindelig), var kvalme (utilpashed) og opkastning. Disse bivirkninger var

oftest milde, og forsvinder normalt med tiden.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Diarré
- Hovedpine
- Lavt blodsukker (hypoglykæmi ("hypo")) særligt når Lyxumia tages med insulin eller et sulfonylurinstof

Advarselssignalerne for lavt blodsukker kan omfatte koldsved, kølig, bleg hud, hovedpine, følelse af dødsghed, svaghed, svimmelhed, konfusion eller irritabilitet, sultfølelse, hurtig puls og følelse af anspændthed. Din læge vil fortælle dig, hvad du skal gøre, hvis du får lavt blodsukker.

Det er mere sandsynligt, at dette sker, hvis du også tager et sulfonylurinstof eller basalinsulin. Din læge kan reducere din dosis af disse lægemidler, før du begynder at tage Lyxumia.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter

- Influenza
- Forkølelse (øvre luftvejsinfektion)
- Følelse af svimmelhed
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Rygsmerter
- Blærebetændelse
- Virusinfektion
- Lavt blodsukker (når Lyxumia tages sammen med metformin)
- Dødsghed
- Reaktioner på injektionsstedet (såsom kløe).

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter

- Nældefeber (urticaria)
- Galdesten
- Betændelse i galdeblæren

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter

- Forsinket tømning af maven

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemedelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pennens etiket og på kartonen efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før anbrud

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares på afstand af fryseelementer.

Under brug af pennen

Pennen kan bruges i 14 dage, hvis den opbevares ved en temperatur under 30 °C. Må ikke nedfryses.

Må ikke opbevares med en nål påsat. Når du ikke bruger pennen, skal hættten sættes på pennen igen for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lyxumia indeholder

- Aktivt stof: lixisenatid.
- Lyxumia 10 microgram injektionsvæske, opløsning: Hver dosis indeholder 10 microgram lixisenatid (50 microgram per ml).
- Lyxumia 20 microgram injektionsvæske, opløsning: Hver dosis indeholder 20 microgram lixisenatid (100 microgram per ml).
- Øvrige indholdsstoffer: Glycerol 85 %, natriumacetattrihydrat, methionin, metacresol, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroxidopløsning (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

Lyxumia er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning (injektion) påfyldt en cylinderampul af glas, der er monteret i en fyldt pen.

En grøn pen af Lyxumia 10 microgram injektionsvæske, opløsning indeholder 3 ml opløsning, der giver 14 doser af 10 microgram. Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen.

En lilla pen af Lyxumia 20 microgram injektionsvæske, opløsning indeholder 3 ml opløsning, der giver 14 doser af 20 microgram. Pakningsstørrelser på 1, 2 eller 6 fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Der fås også en behandlingsopstartspakning til brug ved de første 28 dages behandling. Behandlingsopstartspakningen indeholder en grøn pen af Lyxumia 10 microgram injektionsvæske, opløsning, og en lilla pen af Lyxumia 20 microgram injektionsvæske, opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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.r.l.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536389 (altre domande)

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lyxumia 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Lixisenatid

BRUGSANVISNING

Hver fyldt pen indeholder 14 doser; hver dosis indeholder **10 mikrogram i 0,2 ml**.

Afsnit 1 – VIGTIGE OPLYSNINGER

Læs omhyggeligt denne vejledning, før du bruger din Lyxumia-pen.

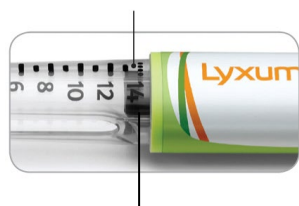
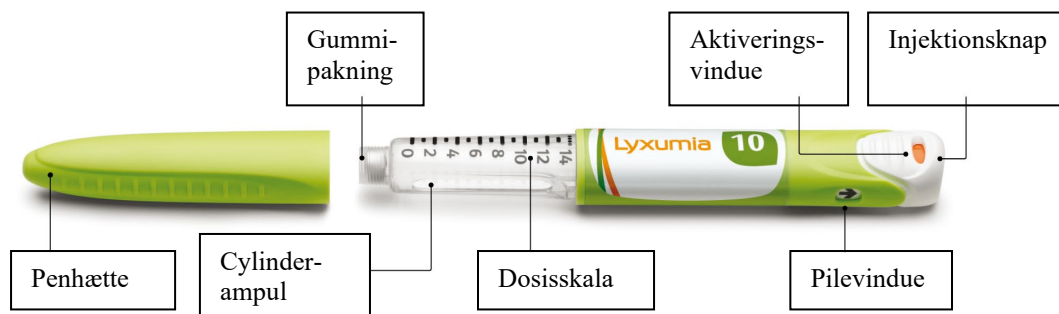
Gem denne vejledning til fremtidig brug.

Lyxumia-pen, information

Lyxumia leveres som en fyldt pen til injektion.

- **Injicer kun én dosis per dag.**
- Hver Lyxumia-pen indeholder 14 forindstillede doser. Der er ikke brug for at afmåle dosis.
- Tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet om, hvordan du injicerer korrekt, før du bruger Lyxumia-pennen.
- Hvis du ikke kan følge alle instruktionerne alene, eller hvis du ikke kan håndtere pennen (hvis du f.eks. har synsproblemer), skal du kun bruge pennen, hvis du får hjælp til det.

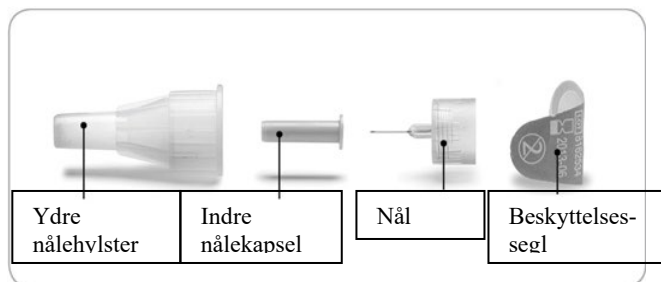
Om din Lyxumia-pen



Sort stempel
Stemplet flytter sig langs med skalaen efter hver injektion.
I ovenstående eksempel viser dosisantallet, at der er 13 injektioner tilbage.

- Denne pen er kun beregnet til en person. Del den ikke med andre.
- Kontroller altid etiketten for at sikre dig, at du har den rigtige Lyxumia-pen. Kontroller også, at den ikke har overskredet udløbsdatoen. Brug af forkert medicin kan være skadeligt for dit helbred.
- Forsøg ikke at trække væske ud af cylinderampullen med en sprøjte.

Om din nål (leveres separat)



- Brug kun nåle, der er godkendt til brug sammen med Lyxumia. Brug 29 til 32 gauge engangsnåle til din Lyxumia-pen. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvilken nålestørrelse og længde, der er bedst til dig.
- Hvis en anden person giver dig injektionen, skal vedkommende passe på ikke at komme til at skade andre med nålen. Derved kan der overføres infektion.
- Brug altid en ny nål til hver injektion. Dette medvirker til at forebygge forurening af Lyxumia eller blokering af nålen.

Afsnit 2 – KOM GODT I GANG

Aktiver pennen samme dag som du får din første injektion

Aktiver først din nye pen

- **Før injicering af en dosis** – før injektionen skal du først fjerne overskydende væske fra din nye pen. Dette gøres kun en gang, det kaldes 'aktiverings'-processen. Trin 1 til 5 viser, hvordan dette gøres.
- Aktivering sker for at sikre, at pennen fungerer korrekt, og at dosis til din første injektion er korrekt.
- **Gentag ikke** aktiveringsprocessen for så får du ikke 14 doser ud af din Lyxumia-pen.

Billederne nedenfor viser, hvordan aktiveringsvinduet på din pens injektionsknap ændres efter aktiveringen.

Ny pen
(orange vindue)



Pen klar til injektion
(hvidt vindue)



Pennen er aktiveret og klar til injektion. Vinduet forbliver hvidt efter aktiveringen.

Sådan aktiverer du din nye Lyxumia-pen

Trin 1 Tag pennens hætte af og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og farveløs uden partikler. Er den ikke det, må pennen ikke bruges. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Kontroller, at aktiveringsvinduet er orange.

Trin 2 Påsæt en nål og fjern nålehylster og nålekapsel



Brug altid en **ny nål** til aktivering.
Fjern den beskyttende forsegling fra det ydre nålehylster.
Juster nålen ind efter pennen. Hold den lige, når du skruer den på.



Pas på ikke at skade dig selv, når nålen er ubeskyttet.
Tag det ydre nålehylster og den indre nålekapsel af. Gem det ydre nålehylster – du skal bruge den til at fjerne nålen senere.

Trin 3 Træk injektionsknappen ud



Træk injektionsknappen fast ud, til den stopper.



Pilen vil nu pege mod nålen.

Trin 4 Tryk og hold injektionsknappen inde for at fjerne overskydende væske



Ret nålen mod en passende beholder (som f.eks. et papkrus eller en serviet) for at opfange væsken, så den kan kasseres.

Tryk injektionsknappen helt ind. Du hører eller mærker et ”klik”.

Hold injektionsknappen trykket ind og tæl langsomt til 5, for at fjerne de sidste dråber.



Se afsnittet ”Spørgsmål og svar”, hvis der ikke kommer noget væske ud. Kontroller, at aktiveringsvinduet nu er hvidt.

Trin 5 Pennen er nu aktiveret.

Aktiver ikke denne pen igen.

Du **behøver ikke** at udskifte nålen mellem aktiveringen og din første injektion.

For din første injektion, gå direkte til Afsnit 3 – Trin C.

Vend

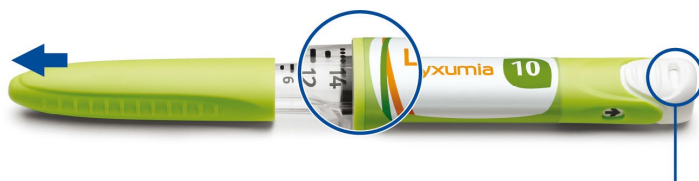
Afsnit 3 – DAGLIG BRUG AF PENNEN

Følg kun dette afsnit, hvis aktiveringsvinduet er hvidt.

Injicer kun én dosis per dag.



Trin A Tag pennens hætte af og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og farveløs uden partikler. Er den ikke det, må pennen ikke bruges.

Se afsnittet ”Spørgsmål og svar”, hvis der er luftbobler.

Kontroller antallet af doser i pennen. Dette vises ved placeringen af det sorte stempel på dosisskalaen.

Kontroller at aktiveringsvinduet er hvidt. Hvis det er orange, går du til Afsnit 2.

Kontroller etiketten på pennen for at sikre dig, at du har den rigtige medicin.

Trin B Påsæt nålen og fjern nålehylster og nålekapsel



Brug altid en **ny nål** til hver injektion.

Fjern den beskyttende forsegling fra det ydre nålehylster.

Juster nålen ind efter pennen. Hold den lige, når den skrues på.



Pas på ikke at skade dig selv, når nålen er ubeskyttet.

Tag det ydre nålehylster og den indre nålekapsel af. Gem det ydre nålehylster – du skal bruge den til at fjerne nålen senere.

Trin C Træk injektionsknappen ud



Træk injektionsknappen fast ud, til den stopper.



Pilen vil nu pege mod nålen.

Trin D Tryk og hold injektionsknappen inde for at injicere dosen



Tag fat i en hudfold og før nålen ind (se afsnittet ”Injektionssteder” om hvor du skal injicere).

Tryk injektionsknappen helt ind. Du kan mærke eller høre et ”klik”.

Hold injektionsknappen trykket ind og tæl langsomt til 5 for at få en fuld dosis.

Nu er din dosis indgivet. Træk nålen ud af huden.

Trin E Fjern og kasser nålen efter hver injektion



Anbring det ydre nålehylster på en plan flade. Før nålen ind i det ydre nålehylster. Sæt det ydre nålehylster fast igen.



Klem om det ydre nålehylster for at få fat om nålen og brug den til at skrue nålen ud af pennen.



Kasser nålen sådan, som dit sundhedspersonale har instrueret dig om. Sæt penhætten på igen.

Trin F Gentag alle trin i Afsnit 3 for hver injektion.

Kasser en pen 14 dage efter aktivering. Gør dette selv hvis der er medicin tilbage i pennen.

Tabel over aktivering og bortskaffelse

I tabellen skriver du den dato, hvor du aktiverede din pen, og den dato, hvor du skal kassere den 14 dage senere.

Pen	Aktiveringsdato	Dato for bortskaffelse
1		

Opbevaring

Generel information

- Opbevar dine Lyxumia-penne sikkert og utilgængeligt for børn.
- Beskyt dine Lyxumia-penne mod støv og snavs.
- Sæt hættten på pennen efter brug for at beskytte produktet mod lys.
- Tag ikke Lyxumia efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før aktivering af pennen

- Opbevar dine ubrugte Lyxumia-penne i køleskab ved 2 °C-8 °C.
- Lyxumia-penne må ikke nedfryses, og Lyxumia må ikke tages, hvis det har været frosset.
- Lad din pen nå op på stuetemperatur, før du bruger den.

Efter aktivering af pennen

- Når din Lyxumia-pen er aktiveret, skal den opbevares under 30 °C. Lyxumia må ikke nedfryses, når det er aktiveret.
- Opbevar ikke Lyxumia-pennen med nålen påsat. En påsat nål kan medføre kontaminering og måske suge luft ind, hvilket kan påvirke dosisnøjagtigheden.
- Når Lyxumia-pennen er aktiveret, kan den bruges i op til 14 dage. En brugt Lyxumia-pen skal kasseres efter 14 dage. Gør dette selv hvis der er medicin tilbage i pennen.

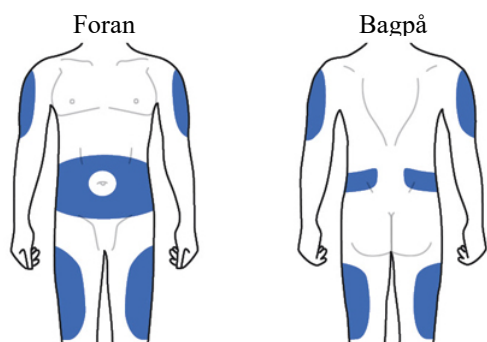
Bortskaffelse

- Sæt pennens hætte på igen, før du kasserer Lyxumia-pennen.
- Kasser Lyxumia-pennen som beskrevet af sundhedspersonalet.

Vedligeholdelse

- Behandl din Lyxumia-pen forsigtigt.
- Du kan rengøre ydersiden af Lyxumia-pennen ved at tørre den af med en fugtig klud.
- Lyxumia-pennen må ikke lægges i vand, vaskes eller smøres med væske – det kan beskadige den.
- Hvis du har mistanke om, at din Lyxumia-pen er beskadiget, må du ikke bruge den. Forsøg ikke på at reparere pennen.

Injektionssteder



Lyxumia skal injiceres under huden, og det kan injiceres i ethvert af de områder, der er vist ovenfor i blåt. Det vil sige i låret, maven eller overarmen. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvordan man injicerer korrekt.

Spørgsmål og svar

Hvad nu hvis jeg glemmer at aktivere Lyxumia-pennen eller injicerer mig før aktivering?

Hvis du har injiceret dig selv, før du aktiverede pennen, skal du ikke korrigere det ved at give dig selv en injektion til. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få råd om kontrol af dit blodsukker.

Hvad nu hvis der er luftbobler i beholderen?

Det er normalt med små luftbobler i beholderen – de skader dig ikke. Din dosis vil blive korrigeret, og du kan fortsætte med at følge instruktionen. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har brug for hjælp.

Hvad nu hvis der ikke kommer noget væske ud under aktiveringen?

Nålen kan være blokeret eller ukorrekt skruet på. Tag nålen af pennen, sæt en ny på og gentag Trin 4 og 5, men kun dem. Hvis der stadig ikke kommer væske ud, kan din Lyxumia-pen være beskadiget. Du må ikke bruge denne Lyxumia-pakning. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få hjælp.

Hvad nu hvis det er svært at trykke injektionsknappen helt ind?

Nålen kan være blokeret eller ukorrekt skruet på. Tag nålen ud af huden og tag nålen af pennen. Sæt en ny nål på og gentag Trin D og E, men kun dem. Hvis det stadig er svært at trykke injektionsknappen ind, kan din Lyxumia-pen være beskadiget. Du må ikke bruge denne Lyxumia-pakning. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få hjælp.

Hvis du har nogen spørgsmål om Lyxumia eller om diabetes, så spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller kontakt den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, som du finder i Lyxumia "Indlægsseddel: Information til brugeren" (medfølger separat i æsken).

Lyxumia 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning

Lixisenatid

BRUGSANVISNING

Hver fyldt pen indeholder 14 doser; hver dosis indeholder **20 mikrogram i 0,2 ml**.

Afsnit 1 – VIGTIGE OPLYSNINGER

Læs omhyggeligt denne vejledning, før du bruger din Lyxumia-pen.

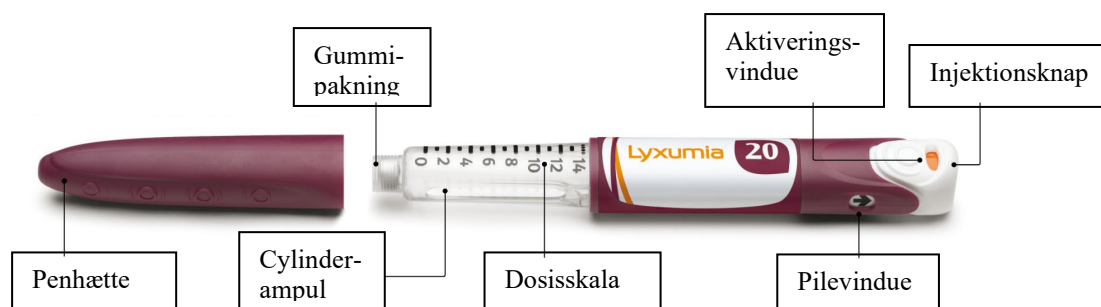
Gem denne vejledning til fremtidig brug.

Lyxumia-pen, information

Lyxumia leveres som en fyldt pen til injektion.

- **Injicer kun én dosis per dag.**
- Hver Lyxumia-pen indeholder 14 forindstillede doser. Der er ikke brug for at afmåle dosis.
- Tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet om, hvordan du injicerer korrekt, før du bruger Lyxumia-pennen.
- Hvis du ikke kan følge alle instruktionerne alene, eller hvis du ikke kan håndtere pennen (hvis du f.eks. har synsproblemer), skal du kun bruge pennen, hvis du får hjælp til det.

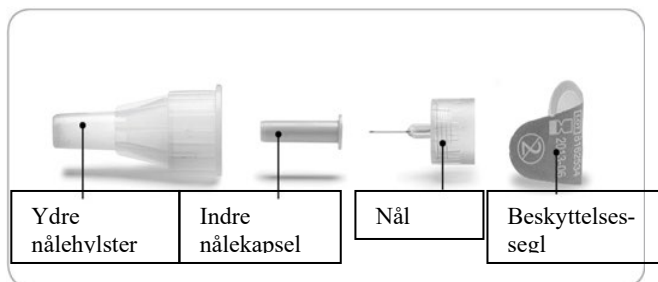
Om din Lyxumia-pen



Sort stempel
Stemplet flytter sig langs med skalaen efter hver injektion. I ovenstående eksempel viser dosisantallet, at der er 13 injektioner tilbage.

- Denne pen er kun beregnet til en person. Del den ikke med andre.
- Kontroller altid etiketten for at sikre dig, at du har den rigtige Lyxumia-pen. Kontroller også, at den ikke har overskredet udløbsdatoen. Brug af forkert medicin kan være skadeligt for dit helbred.
- Forsøg ikke at trække væske ud af cylinderampullen med en sprøjte.

Om din nål (leveres separat)



- Brug kun nåle, der er godkendt til brug sammen med Lyxumia. Brug 29 til 32 gauge engangsnåle til din Lyxumia-pen. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvilken nålestørrelse og længde, der er bedst til dig.
- Hvis en anden person giver dig injektionen, skal vedkommende passe på ikke at komme til at skade andre med nålen. Derved kan der overføres infektion.
- Brug altid en ny nål til hver injektion. Dette medvirker til at forebygge forurening af Lyxumia eller blokering af nålen.

Afsnit 2 – KOM GODT I GANG

Aktiver pennen samme dag som du får din første injektion

Aktiver først din nye pen

- **Før injicering af en dosis** – før injektionen skal du først fjerne overskydende væske fra din nye pen. Dette gøres kun en gang, det kaldes 'aktiverings'-processen. Trin 1 til 5 viser, hvordan dette gøres.
- Aktivering sker for at sikre, at pennen fungerer korrekt, og at dosis til din første injektion er korrekt.
- **Gentag ikke** aktiveringsprocessen for så får du ikke 14 doser ud af din Lyxumia-pen.

Billederne nedenfor viser, hvordan aktiveringsvinduet på din pens injektionsknap ændres efter aktiveringen.

Ny pen
(orange vindue)



Pen klar til injektion
(hvidt vindue)



Pennen er aktiveret og klar til injektion. Vinduet forbliver hvidt efter aktiveringen.

Sådan aktiverer du din nye Lyxumia-pen

Trin 1 Tag pennens hætte af og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og farveløs uden partikler. Er den ikke det, må pennen ikke bruges. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Kontroller, at aktiveringsvinduet er orange.

Trin 2 Påsæt en nål og fjern nålehylster og nålekapsel



Brug altid en **ny nål** til aktivering.
Fjern den beskyttende forsegling fra det ydre nålehylster.
Juster nålen ind efter pennen. Hold den lige, når du skruer den på.



Pas på ikke at skade dig selv, når nålen er ubeskyttet.
Tag det ydre nålehylster og den indre nålekapsel af. Gem det ydre nålehylster – du skal bruge den til at fjerne nålen senere.

Trin 3 Træk injektionsknappen ud



Træk injektionsknappen fast ud, til den stopper.



Pilen vil nu pege mod nålen.

Trin 4 Tryk og hold injektionsknappen inde for at fjerne overskydende væske



Ret nålen mod en passende beholder (som f.eks. et papkrus eller en serviet) for at opfange væsken, så den kan kasseres.

Tryk injektionsknappen helt ind. Du hører eller mærker et ”klik”.

Hold injektionsknappen trykket ind og tæl langsomt til 5, for at fjerne de sidste dråber.



Se afsnittet ”Spørgsmål og svar”, hvis der ikke kommer noget væske ud. Kontroller, at aktiveringsvinduet nu er hvidt.

Trin 5 Pennen er nu aktiveret.

Aktiver ikke denne pen igen.

Du **behøver ikke** at udskifte nålen mellem aktiveringen og din første injektion.

For din første injektion, gå direkte til Afsnit 3 – Trin C.

Vend

Afsnit 3 – DAGLIG BRUG AF PENNEN

Følg kun dette afsnit, hvis aktiveringsvinduet er **hvidt**.

Injicer kun **én** dosis per dag.



Trin A Tag pennens hætte af og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og farveløs uden partikler. Er den ikke det, må pennen ikke bruges.

Se afsnittet ”Spørgsmål og svar”, hvis der er luftbobler.

Kontroller antallet af doser i pennen. Dette vises ved placeringen af det sorte stempel på dosisskalaen.

Kontroller at aktiveringsvinduet er hvidt. Hvis det er orange, går du til Afsnit 2.

Kontroller etiketten på pennen for at sikre dig, at du har den rigtige medicin.

Trin B Påsæt nålen og fjern nålehylster og nålekapsel



Brug altid en **ny nål** til hver injektion.

Fjern den beskyttende forsegling fra det ydre nålehylster.

Juster nålen ind efter pennen. Hold den lige, når den skrues på.



Pas på ikke at skade dig selv, når nålen er ubeskyttet.

Tag det ydre nålehylster og den indre nålekapsel af. Gem det ydre nålehylster – du skal bruge den til at fjerne nålen senere.

Trin C Træk injektionsknappen ud



Træk injektionsknappen fast ud, til den stopper.



Pilen vil nu pege mod nålen.

Trin D Tryk og hold injektionsknappen inde for at injicere dosen



Tag fat i en hudfold og før nålen ind (se afsnittet ”Injektionssteder” om hvor du skal injicere).

Tryk injektionsknappen helt ind. Du kan mærke eller høre et ”klik”.

Hold injektionsknappen trykket ind og tæl langsomt til 5 for at få en fuld dosis.

Nu er din dosis indgivet. Træk nålen ud af huden.

Trin E Fjern og kasser nålen efter hver injektion



Anbring det ydre nålehylster på en plan flade. Før nålen ind i det ydre nålehylster. Sæt det ydre nålehylster fast igen.



Klem om det ydre nålehylster for at få fat om nålen og brug den til at skrue nålen ud af pennen.



Kasser nålen sådan, som dit sundhedspersonale har instrueret dig om. Sæt penhætten på igen.

Trin F Gentag alle trin i Afsnit 3 for hver injektion.

Kasser en pen 14 dage efter aktivering. Gør dette selv hvis der er medicin tilbage i pennen.

Tablet over aktivering og bortskaffelse

I tabellen skriver du den dato, hvor du aktiverede din pen, og den dato, hvor du skal kassere den 14 dage senere.

Pen	Aktiveringsdato	Dato for bortskaffelse
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Opbevaring

Generel information

- Opbevar dine Lyxumia-penne sikkert og utilgængeligt for børn.
- Beskyt dine Lyxumia-penne mod støv og snavs.
- Sæt hættten på pennen efter brug for at beskytte produktet mod lys.
- Tag ikke Lyxumia efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før aktivering af pennen

- Opbevar dine ubrugte Lyxumia-penne i køleskab ved 2 °C-8 °C.
- Lyxumia-penne må ikke nedfryses, og Lyxumia må ikke tages, hvis det har været frosset.
- Lad din pen nå op på stuetemperatur, før du bruger den.

Efter aktivering af pennen

- Når din Lyxumia-pen er aktiveret, skal den opbevares under 30 °C. Lyxumia må ikke nedfryses, når det er aktiveret.
- Opbevar ikke Lyxumia-pennen med nålen påsat. En påsat nål kan medføre kontaminering og måske suge luft ind, hvilket kan påvirke dosisnøjagtigheden.
- Når Lyxumia-pennen er aktiveret, kan den bruges i op til 14 dage. En brugt Lyxumia-pen skal kasseres efter 14 dage. Gør dette selv hvis der er medicin tilbage i pennen.

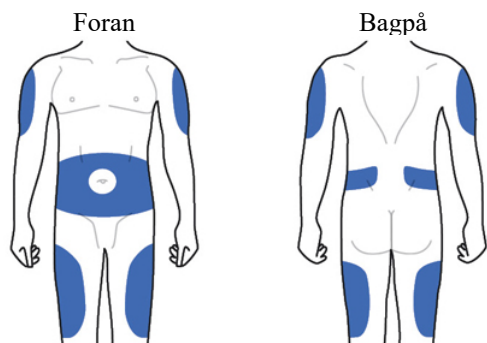
Bortskaffelse

- Sæt pennens hætte på igen, før du kasserer Lyxumia-pennen.
- Kasser Lyxumia-pennen som beskrevet af sundhedspersonalet.

Vedligeholdelse

- Behandl din Lyxumia-pen forsigtigt.
- Du kan rengøre ydersiden af Lyxumia-pennen ved at tørre den af med en fugtig klud.
- Lyxumia-pennen må ikke lægges i vand, vaskes eller smøres med væske – det kan beskadige den.
- Hvis du har mistanke om, at din Lyxumia-pen er beskadiget, må du ikke bruge den. Forsøg ikke på at reparere pennen.

Injektionssteder



Lyxumia skal injiceres under huden, og det kan injiceres i ethvert af de områder, der er vist ovenfor i blå. Det vil sige i låret, maven eller overarmen. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvordan man injicerer korrekt.

Spørgsmål og svar

Hvad nu hvis jeg glemmer at aktivere Lyxumia-pennen eller injicerer mig før aktivering?

Hvis du har injiceret dig selv, før du aktiverede pennen, skal du ikke korrigerer det ved at give dig selv en injektion til. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få råd om kontrol af dit blodsukker.

Hvad nu hvis der er luftbobler i beholderen?

Det er normalt med små luftbobler i beholderen – de skader dig ikke. Din dosis vil blive korrigeret, og du kan fortsætte med at følge instruktionen. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har brug for hjælp.

Hvad nu hvis der ikke kommer noget væske ud under aktiveringen?

Nålen kan være blokeret eller ukorrekt skruet på. Tag nålen af pennen, sæt en ny på og gentag Trin 4 og 5, men kun dem. Hvis der stadig ikke kommer væske ud, kan din Lyxumia-pen være beskadiget. Du må ikke bruge denne Lyxumia-pakning. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få hjælp.

Hvad nu hvis det er svært at trykke injektionsknappen helt ind?

Nålen kan være blokeret eller ukorrekt skruet på. Tag nålen ud af huden og tag nålen af pennen. Sæt en ny nål på og gentag Trin D og E, men kun dem. Hvis det stadig er svært at trykke injektionsknappen ind, kan din Lyxumia-pen være beskadiget. Du må ikke bruge denne Lyxumia-pakning. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få hjælp.

Hvis du har nogen spørgsmål om Lyxumia eller om diabetes, så spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller kontakt den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, som du finder i Lyxumia ”Indlægsseddel: Information til brugeren” (medfølger separat i æsken).

Lyxumia

Lixisenatid

BRUGSANVISNING

Behandlingsopstartspakning – indeholder to fyldte penne hver med **14** doser.

En grøn **10 mikrogram** pen (Lyxumia 10 microgram injektionsvæske, opløsning), hver dosis indeholder **10 mikrogram i 0,2 ml**.

En lilla **20 mikrogram** pen (Lyxumia 20 microgram injektionsvæske, opløsning), hver dosis indeholder **20 mikrogram i 0,2 ml**.

Afsnit 1 – VIGTIGE OPLYSNINGER

Læs omhyggeligt denne vejledning, før du bruger din Lyxumia-pen.

Gem denne vejledning til fremtidig brug.

Lyxumia-pen, information

- **Injicer kun én dosis per dag.**
- Hver Lyxumia-pen indeholder 14 forudindstillede doser. Der er ikke brug for at afmåle dosis.
- Tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet om, hvordan du injicerer korrekt, før du bruger Lyxumia-pennen.
- Hvis du ikke kan følge alle instruktionerne alene, eller hvis du ikke kan håndtere pennen (hvis du f.eks. har synsproblemer), skal du kun bruge pennen, hvis du får hjælp til det.

Om din behandlingsopstartspakning

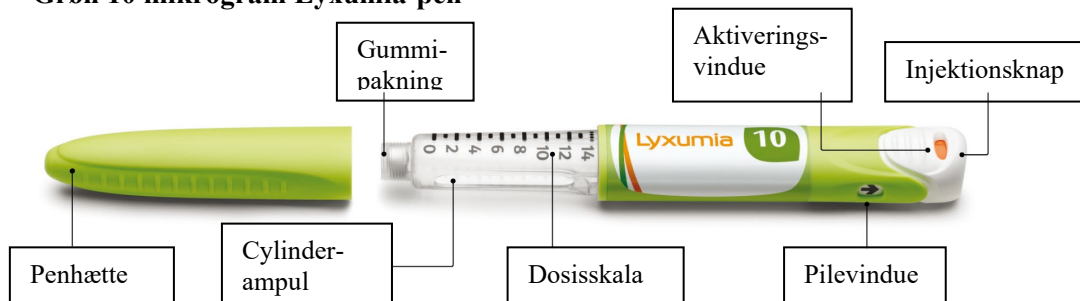
Lyxumia behandlingsopstartspakningen indeholder to forskelligt farvede penne. Pennene indeholder hver sin styrke af Lyxumia. Begge penne bruges på samme måde.

- Den grønne pen indeholder 14 forudindstillede doser; hver dosis indeholder 10 mikrogram Lyxumia.
- Den lilla pen indeholder 14 forudindstillede doser; hver dosis indeholder 20 mikrogram Lyxumia.

Du skal starte din behandling med den grønne 10 mikrogram Lyxumia-pen. Du skal først bruge alle 14 doser fra denne pen. Derefter bruges den lilla 20 mikrogram Lyxumia-pen.

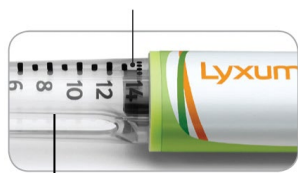
Om dine Lyxumia-penne

Grøn 10 mikrogram Lyxumia-pen



Lilla 20 mikrogram Lyxumia-pen





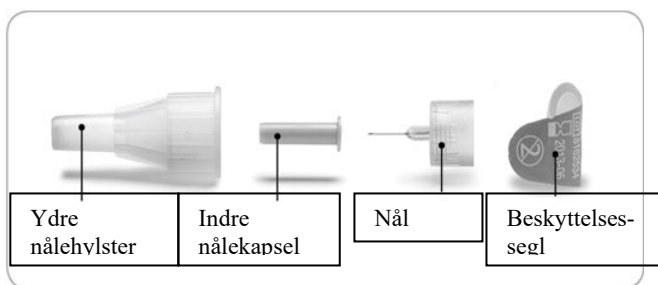
Sort stempel

Stemplet flytter sig langs med skalaen efter hver injektion.

I ovenstående eksempel viser dosisantallet, at der er 13 injektioner tilbage.

- Disse penne er kun beregnet til en person. Del dem ikke med andre.
- Kontroller altid etiketten for at sikre dig, at du har den rigtige Lyxumia-pen. Kontroller også, at den ikke har overskredet udløbsdatoen. Brug af forkert medicin kan være skadeligt for dit helbred.
- Forsøg ikke at trække væske ud af cylinderampullen med en sprøjte.

Om din nål (leveres separat)



- Brug kun nåle, der er godkendt til brug sammen med Lyxumia. Brug 29 til 32 gauge engangsnåle til din Lyxumia-pen. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvilken nålestørrelse og længde, der er bedst til dig.
- Hvis en anden person giver dig injektionen, skal vedkommende passe på ikke at komme til at skade andre med nålen. Derved kan der overføres infektion.
- Brug altid en ny nål til hver injektion. Dette medvirker til at forebygge forurening af Lyxumia eller blokering af nålen.

Afsnit 2 – KOM GODT I GANG

Begynd med den grønne 10 mikrogram Lyxumia-pen.

- **Aktiver ikke den lilla 20 mikrogram Lyxumia-pen før du har opbrugt den grønne pen.**
- **Aktiver pennen samme dag som du får din første injektion.**

Aktiver først din nye pen

- **Før injicering af en dosis** – før injektionen skal du først fjerne overskydende væske fra din nye pen. Dette gøres kun en gang, det kaldes 'aktiverings'-processen. Trin 1 til 5 viser, hvordan dette gøres.
- Aktivering sker for at sikre, at pennen fungerer korrekt, og at dosis til din første injektion er korrekt.
- **Gentag ikke** aktiveringsprocessen for så får du ikke 14 doser ud af din Lyxumia-pen.

Billederne nedenfor viser, hvordan aktiveringsvinduet på din pens injektionsknop ændres efter aktiveringen.

Ny pen
(orange vindue)



Pen klar til injektion
(hvidt vindue)



Pennen er aktiveret og klar til injektion. Vinduet forbliver hvidt efter aktiveringen.

Sådan aktiverer du din nye Lyxumia-pen

Trin 1 Tag pennens hætte af og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og farveløs uden partikler. Er den ikke det, må pennen ikke bruges. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Kontroller, at aktiveringsvinduet er orange.

Trin 2 Påsæt en nål og fjern nålehylster og nålekapsel



Brug altid en **ny nål** til aktivering.

Fjern den beskyttende forsegling fra det ydre nålehylster.

Juster nålen ind efter pennen. Hold den lige, når du skruer den på.



Pas på ikke at skade dig selv, når nålen er ubeskyttet.

Tag det ydre nålehylster og den indre nålekapsel af. Gem det ydre nålehylster – du skal bruge den til at fjerne nålen senere.

Trin 3 Træk injektionsknappen ud



Træk injektionsknappen fast ud, til den stopper.



Pilen vil nu pege mod nålen.

Trin 4 Tryk og hold injektionsknappen inde for at fjerne overskydende væske



Ret nålen mod en passende beholder (som f.eks. et papkrus eller en serviet) for at opfange væsken, så den kan kasseres.

Tryk injektionsknappen helt ind. Du hører eller mærker et ”klik”.

Hold injektionsknappen trykket ind og tæl langsomt til 5, for at fjerne de sidste dråber.



Se afsnittet ”Spørgsmål og svar”, hvis der ikke kommer noget væske ud.
Kontroller, at aktiveringsvinduet nu er hvidt.

Trin 5 Pennen er nu aktiveret.

Aktiver ikke denne pen igen.

Du **behøver ikke** at udskifte nålen mellem aktiveringen og din første injektion.
For din første injektion, gå direkte til Afsnit 3 – Trin C.

Vend

Afsnit 3 – DAGLIG BRUG AF PENNEN

Følg kun dette afsnit, hvis aktiveringsvinduet er hvidt.
Injicer kun én dosis per dag.



Trin A Tag pennens hætte af og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og farveløs uden partikler. Er den ikke det, må denne behandlingsopstartspakning ikke bruges.
Se afsnittet ”Spørgsmål og svar”, hvis der er luftbobler.

Kontroller antallet af doser i pennen. Dette vises ved placeringen af det sorte stempel på dosisskalaen.

Kontroller at aktiveringsvinduet er hvidt. Hvis det er orange, går du til Afsnit 2.
Kontroller etiketten på pennen for at sikre dig, at du har den rigtige medicin.

Trin B Påsæt nålen og fjern nålehylster og nålekapsel



Brug altid en **ny nål** til hver injektion.
Fjern den beskyttende forsegling fra det ydre nålehylster.
Juster nålen ind efter pennen. Hold den lige, når den skrues på.



Pas på ikke at skade dig selv, når nålen er ubeskyttet.

Tag det ydre nålehylster og den indre nålekapsel af. Gem det ydre nålehylster – du skal bruge den til at fjerne nålen senere.

Trin C Træk injektionsknappen ud



Træk injektionsknappen fast ud, til den stopper.



Pilen vil nu pege mod nålen.

Trin D Tryk og hold injektionsknappen inde for at injicere dosen



Tag fat i en hudfold og før nålen ind (se afsnittet ”Injektionssteder” om hvor du skal injicere).

Tryk injektionsknappen helt ind. Du kan mærke eller høre et ”klik”.

Hold injektionsknappen trykket ind og tæl langsomt til 5 for at få en fuld dosis.

Nu er din dosis indgivet. Træk nålen ud af huden.

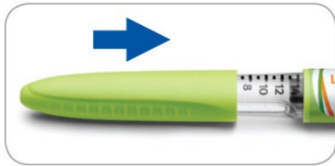
Trin E Fjern og kasser nålen efter hver injektion



Anbring det ydre nålehylster på en plan flade. Før nålen ind i det ydre nålehylster. Sæt det ydre nålehylster fast igen.



Klem om det ydre nålehylster for at få fat om nålen og brug den til at skrue nålen ud af pennen.



Kasser nålen sådan, som dit sundhedspersonale har instrueret dig om.
Sæt penhætten på igen.

Trin F Gentag alle trin i Afsnit 3 for hver injektion.

Kasser en pen 14 dage efter aktivering. Gør dette selv hvis der er medicin tilbage i pennen.

Når du har bortskaffet den grønne pen, fortsæt til **Afsnit 4** for at begynde at bruge den lille pen.

Afsnit 4 – SKIFT TIL DEN LILLA PEN

Afsluttet brug af den grønne 10 mikrogram pen



Den grønne 10 mikrogram Lyxumia-pen er tom, når det sorte stempel har nået ”0” på dosisskalaen, og injektionsknappen ikke kan trækkes helt ud.

Når den grønne 10 mikrogram Lyxumia-pen er tom, skal du fortsætte din behandling ved at bruge den lille 20 mikrogram Lyxumia-pen når det er tid til din næste injektion. Denne bruges på nøjagtig samme måde.

Brug af lille 20 mikrogram pen



Aktivering af lille 20 mikrogram pen

Den lille 20 mikrogram Lyxumia-pen skal også aktiveres før brug. Følg alle trinene i Afsnit 2.

Brug af lille 20 mikrogram pen

For at injicere en dosis med den lille 20 mikrogram Lyxumia-pen, følg alle trinene i Afsnit 3. Gentag Afsnit 3 for dine daglige injektioner indtil din pen er tom.

Tablet over aktivering og bortskaffelse

I tabellen skriver du den dato, hvor du aktiverede din pen, og den dato, hvor du skal kassere den 14 dage senere.

Pen	Aktiveringsdato	Dato for bortskaffelse
10 mikrogram	/ /	/ /
20 mikrogram	/ /	/ /

Opbevaring

Generel information

- Opbevar dine Lyxumia-penne sikkert og utilgængeligt for børn.
- Beskyt dine Lyxumia-penne mod støv og snavs.
- Sæt hættten på pennen efter brug for at beskytte produktet mod lys.
- Tag ikke Lyxumia efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før aktivering af pennen

- Opbevar dine ubrugte Lyxumia-penne i køleskab ved 2 °C-8 °C.
- Lyxumia-penne må ikke nedfryses, og Lyxumia må ikke tages, hvis det har været frosset.
- Lad din pen nå op på stuetemperatur, før du bruger den.

Efter aktivering af pennen

- Når din Lyxumia-pen er aktiveret, skal den opbevares under 30 °C. Lyxumia må ikke nedfryses, når det er aktiveret.
- Opbevar ikke Lyxumia-pennen med nålen påsat. En påsat nål kan medføre kontaminering og måske suge luft ind, hvilket kan påvirke dosisnøjagtigheden.
- Når Lyxumia-pennen er aktiveret, kan den bruges i op til 14 dage. En brugt Lyxumia-pen skal kasseres efter 14 dage. Gør dette selv hvis der er medicin tilbage i pennen.

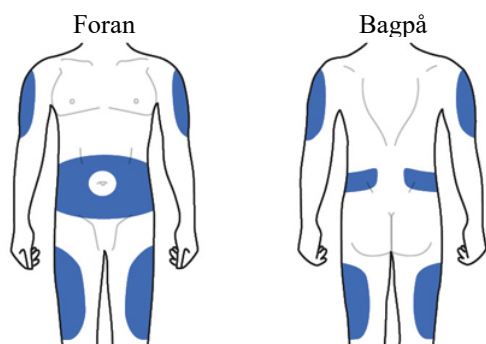
Bortskaffelse

- Sæt pennens hætte på igen, før du kasserer Lyxumia-pennen.
- Kasser Lyxumia-pennen som beskrevet af sundhedspersonalet.

Vedligeholdelse

- Behandl din Lyxumia-pen forsigtigt.
- Du kan rengøre ydersiden af Lyxumia-pennen ved at tørre den af med en fugtig klud.
- Lyxumia-pennen må ikke lægges i vand, vaskes eller smøres med væske – det kan beskadige den.
- Hvis du har mistanke om, at din Lyxumia-pen er beskadiget, må du ikke bruge den. Brug en ny en. Forsøg ikke på at reparere pennen.

Injektionssteder



Lyxumia skal injiceres under huden, og det kan injiceres i ethvert af de områder, der er vist ovenfor i blåt. Det vil sige i låret, maven eller overarmen. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvordan man injicerer korrekt.

Spørgsmål og svar

Hvad nu hvis jeg glemmer at aktivere Lyxumia-pennen eller injicerer mig før aktivering?

Hvis du har injiceret dig selv, før du aktiverede pennen, skal du ikke korrigere det ved at give dig selv en injektion til. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få råd om kontrol af dit blodsukker.

Hvad nu hvis der er luftbobler i beholderen?

Det er normalt med små luftbobler i beholderen – de skader dig ikke. Din dosis vil blive korrigeret, og du kan fortsætte med at følge instruktionen. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har brug for hjælp.

Hvad nu hvis der ikke kommer noget væske ud under aktiveringen?

Nålen kan være blokeret eller ukorrekt skruet på. Tag nålen af pennen, sæt en ny på og gentag Trin 4 og 5, men kun dem. Hvis der stadig ikke kommer væske ud, kan din Lyxumia-pen være beskadiget. Du må ikke bruge denne Lyxumia-pakning. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få hjælp.

Hvad nu hvis det er svært at trykke injektionsknappen helt ind?

Nålen kan være blokeret eller ukorrekt skruet på. Tag nålen ud af huden og tag nålen af pennen. Sæt en ny nål på og gentag Trin D og E, men kun dem. Hvis det stadig er svært at trykke injektionsknappen ind, kan din Lyxumia-pen være beskadiget. Du må ikke bruge denne Lyxumia behandlingsopstartspakning. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for at få hjælp.

Hvis du har nogen spørgsmål om Lyxumia eller om diabetes, så spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller kontakt den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, som du finder i Lyxumia ”Indlægsseddel: Information til brugeren” (medfølger separat i æsken).