

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

Viena deva (0,2 ml) satur 10 mikrogramus ( $\mu\text{g}$ ) liksizenatīda (*lixisenatidum*) (50  $\mu\text{g}$  vienā ml).

Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

Viena deva (0,2 ml) satur 20 mikrogramus ( $\mu\text{g}$ ) liksizenatīda (*lixisenatidum*) (100  $\mu\text{g}$  vienā ml).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra deva satur 540 mikrogramus metakrezola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lyxumia ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem, lai sasniegtu glikēmijas kontroli, lietojot kombinācijā ar perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm un/vai bazālo insulīnu, ja tie kopā ar diētu un fizisko slodzi nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (pieejamo informāciju par dažādām kombinācijām skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Sākumdeva: lietošanu sāk ar 10  $\mu\text{g}$  liksizenatīda vienreiz dienā 14 dienas.

Balstdeva: fiksētu liksizenatīda balstdevu 20  $\mu\text{g}$  vienreiz dienā sāk lietot 15. dienā.

Sākumdevai ir pieejams Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām.

Balstdevai ir pieejams Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām.

Pievienojot Lyxumia jau lietotai metformīna terapijai, metformīnu var turpināt lietot tādā pašā devā, nemainot to.

Pievienojot Lyxumia jau lietotai sulfonilurīnvielas atvasinājuma terapijai vai bazālam insulīnam, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai bazālā insulīna devas samazināšanu. Lyxumia nedrīkst lietot kombinācijā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem palielināta hipoglikēmijas riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot Lyxumia, specifiska glikozes līmeņa asinīs uzraudzība nav nepieciešama. Taču, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, var būt jākontrolē glikozes līmenis asinīs vai jāveic glikozes līmeņa asinīs paškontrolē, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai bazālā insulīna devas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Terapeitiskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā nav un tādēļ šajās populācijās lietot liksizenatīdu nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Liksizenatīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Lyxumia jāinjicē subkutāni augšstilbā, vēderā vai augšdelmā. Lyxumia nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Injekcija tiek ievadīta reizi dienā, stundas laikā pirms jebkuras maltītes. Ar maltīti saistīto Lyxumia injekciju ieteicams veikt katru dienu pirms vienas un tās pašas maltītes, izvēloties šim nolūkam ērtāko maltīti. Ja deva ir izlaista, tā jāinjicē stundas laikā pirms nākamās maltītes.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Īpašas terapeitiskās pieredzes par liksizenatīda lietošanu pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav un to nedrīkst lietot šiem pacientiem. Liksizenatīdu nedrīkst lietot diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

#### Akūts pankreatīts

Glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonistu lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Pēc liksizenatīda lietošanas ir aprakstīti daži akūta pankreatīta gadījumi, tomēr cēloņsakarība nav noteikta. Pacienti jāinformē par raksturīgiem akūta pankreatīta simptomiem: pastāvīgas, stipras sāpes vēderā. Ja ir aizdomas par pankreatītu, liksizenatīda lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, liksizenatīda lietošanu nedrīkst atsākt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts.

#### Smaga kuņģa-zarnu trakta slimība

GLP-1 receptoru agonistu lietošana var būt saistīta ar kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām.

Liksizenatīds nav pētīts pacientiem ar smagu kuņģa-zarnu trakta slimību, tostarp pacientiem ar smagu gastroparēzi, un tādēļ liksizenatīda lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### Nieru darbības traucējumi

Terapeitiskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā nav. To nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem Lyxumia kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, var būt palielināts hipoglikēmijas risks. Lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai bazālā insulīna devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Liksizenatīdu nedrīkst lietot kombinācijā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem palielināta hipoglikēmijas riska dēļ.

### Vienlaikus lietotās zāles

Aizkavētā kuņģa iztukšošanās, lietojot liksizenatīdu, var samazināt iekšķīgi lietotu zāļu uzsūkšanos. Liksizenatīds piesardzīgi jānozīmē pacientiem, kuri saņem iekšķīgi lietojamas zāles, kam nepieciešama strauja uzsūkšanās no kuņģa-zarnu trakta, rūpīga klīniska uzraudzība vai kam ir šaurs terapeitiskais indekss. Specifiski ieteikumi par šādu zāļu lietošanu ir sniegti 4.5. apakšpunktā.

### Nepētītas populācijas

Liksizenatīds nav pētīts, lietojot kombinācijā ar dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoriem.

### Dehidratācija

Ar liksizenatīdu ārstētiem pacientiem jāsniedz informācija par iespējamo dehidratācijas risku saistībā ar kuņģa-zarnu trakta nevēlamām reakcijām un par piesardzības pasākumiem, kas jāveic, lai izvairītos no šķidruma daudzuma samazināšanās.

### Palīgvielas

Šīs zāles satur metakrezolu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg devā), t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Liksizenatīds ir peptīds, un to metabolizē citohroms P450. *In vitro* pētījumos liksizenatīds neietekmēja pārbaudīto citohroma P450 izozīmu vai cilvēka transportvielu aktivitāti.

Kuņģa iztukšošanās aizkavēšanās, lietojot liksizenatīdu, var samazināt iekšķīgi lietotu zāļu uzsūkšanās ātrumu. Pacienti, kas lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu vai zāles, kuras lietojot jāveic rūpīga klīniska uzraudzība, rūpīgi jānovēro, īpaši liksizenatīda terapijas sākumā. Šīs zāles jālieto standarta veidā attiecībā pret liksizenatīdu. Ja šādas zāles jālieto kopā ar uzturu, pacientiem jāiesaka, ja iespējams, lietot šīs zāles tās maltītes laikā, kurā netiek lietots liksizenatīds.

Lietojojot iekšķīgi zāles, kuru efektivitāte ir īpaši atkarīga no robežkoncentrācijas, piemēram, antibiotikas, pacientiem jāiesaka šīs zāles lietot vismaz 1 stundu pirms vai 4 stundas pēc liksizenatīda injekcijas.

Zarnās šķīstošās zāļu formas, kas satur pret sadalīšanos kuņģī jutīgas vielas, jālieto 1 stundu pirms vai 4 stundas pēc liksizenatīda injekcijas.

### Paracetamols

Paracetamolu izmantoja kā modeļzāles, lai novērtētu liksizenatīda ietekmi uz kuņģa iztukšošanos. Neatkarīgi no lietošanas laika (pirms vai pēc liksizenatīda injekcijas), pēc vienreizējas 1000 mg devas lietošanas paracetamola AUC un  $t_{1/2}$  nemainījās. Lietojot 1 vai 4 stundas pēc 10 µg liksizenatīda, paracetamola  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 29 % un 31 %, un vidējais  $t_{max}$  aizkavējās attiecīgi par 2,0 un 1,75 stundām. Paredzams, ka, lietojot 20 µg balstdevu, paracetamola  $t_{max}$  un  $C_{max}$  aizkavētos vai samazinātos vēl vairāk.

Lietojojot paracetamolu 1 stundu pirms liksizenatīda, ietekmi uz paracetamola  $C_{max}$  un  $t_{max}$  nenovēroja. Ņemot vērā šos rezultātus, paracetamola devas pielāgošana nav nepieciešama, taču aizkavētais  $t_{max}$ , ko novēroja, lietojot paracetamolu 1–4 stundas pēc liksizenatīda, jāņem vērā, kad efektivitātei nepieciešams ātrs darbības sākums.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Pēc vienreizējas perorālā kontracepcijas līdzekļa (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) devas lietošanas 1 stundu pirms vai 11 stundas pēc 10 µg liksizenatīda, etinilestradiola un levonorgestrela  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  un  $t_{max}$  nemainījās.

Perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošana 1 stundu pirms vai 4 stundas pēc liksizenatīda neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela AUC un  $t_{1/2}$ , bet etinilestradiola  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 52 % un 39 % un levonorgestrela  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 46 % un 20 %, bet vidējais  $t_{max}$  aizkavējās par 1 – 3 stundām.

$C_{max}$  samazinājumam ir ierobežota klīniskā nozīmē, un perorālā kontracepcijas līdzekļa deva nav jāpielāgo.

### Atorvastatīns

Lietojot 20 µg liksizenatīda un 40 mg atorvastatīna vienlaikus no rīta 6 dienas, atorvastatīna iedarbība nemazinājās, bet  $C_{max}$  samazinājās par 31 % un  $t_{max}$  aizkavējās par 3,25 stundām.

Šādu  $t_{max}$  palielināšanos nenovēroja, ja atorvastatīnu lietoja vakarā un liksizenatīdu no rīta, bet atorvastatīna AUC un  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi par 27 % un 66 %.

Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas un tādēļ, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, atorvastatīna deva nav jāpielāgo.

### Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi

Lietojot vienlaikus 25 mg varfarīna un atkārtoti 20 µg liksizenatīda, ietekmi uz AUC vai INR (starptautisko standartizēto koeficientu) nekonstatēja, bet  $C_{max}$  samazinājās par 19 % un  $t_{max}$  aizkavējās par 7 stundām.

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, varfarīna deva nav jāpielāgo; taču, uzsākot vai beidzot ārstēšanu ar liksizenatīdu, pacientiem, kuri lieto varfarīna un/vai kumarīna atvasinājumus, ieteicams bieži kontrolēt INR.

### Digoksīns

Pēc vienlaicīgas 20 µg liksizenatīda un 0,25 mg digoksīna lietošanas līdzsvara koncentrācijā digoksīna AUC nemainījās. Digoksīna  $t_{max}$  aizkavējās par 1,5 stundu, un  $C_{max}$  samazinājās par 26 %.

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, digoksīna deva nav jāpielāgo.

### Ramiprils

Pēc 20 µg liksizenatīda un 5 mg ramiprila vienlaikus lietošanas 6 dienas ramiprila AUC palielinājās par 21 %, bet  $C_{max}$  samazinājās par 63 %. Aktīvā metabolīta (ramiprilāta) AUC un  $C_{max}$  nemainījās. Ramiprila un ramiprilāta  $t_{max}$  aizkavējās par aptuveni 2,5 stundām.

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, ramiprila deva nav jāpielāgo.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Reproduktīvā vecuma sievietes

Lyxumia nav ieteicams lietot reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju.

### Grūtniecība

Atbilstošu datu par Lyxumia lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Lyxumia nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Tā vietā ieteicams lietot insulīnu. Ja paciente vēlas, lai viņai iestātos grūtniecība, vai pacientei iestājas grūtniecība, ārstēšana ar Lyxumia ir jāpārtrauc.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Lyxumia izdalās mātes pienā cilvēkam. Lyxumia nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

### Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu nelabvēlīgu ietekmi uz auglību.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Liksizenatīds neietekmē vai minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, pacientiem jāiesaka veikt piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Lyxumia atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu (kopā ar metformīnu vai bez tā) vai bazālo insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā, vai kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tā) astoņos lielos ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes pētījumos ir saņēmuši vairāk nekā 2 600 pacienti.

Klīniskajos pētījumos biežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana un caureja. Šīs reakcijas lielākoties bija vieglas un pārejošas. Turklāt radās arī hipoglikēmija (lietojot Lyxumia kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai bazālo insulīnu) un galvassāpes. Par alerģiskām reakcijām ziņots 0,4 % ar Lyxumia ārstēto pacientu.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots visos ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes pētījumos visā ārstēšanas periodā, ir uzskaitītas 1. tabulā. Tabulā iekļautas blakusparādības, kas radušās ar sastopamības biežumu >5 %, ja ar Lyxumia ārstētiem pacientiem tās bija biežāk nekā pacientiem, kas saņēma visus citus salīdzināšanai izmantotos līdzekļus. Tabulā iekļautas arī blakusparādības, kuru sastopamības biežums bija  $\geq 1$  % Lyxumia grupā, ja tas vairāk nekā divas reizes pārsniedza sastopamības biežumu visu citu salīdzināšanai izmantoto līdzekļu grupā.

Blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži:  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ; ļoti reti:  $< 1/10\ 000$ .

Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes pētījumos visā ārstēšanas periodā (arī laikā pēc 24 nedēļu terapijas pamatperioda pētījumos, kuros ārstēšanas kopējais ilgums bija  $\geq 76$  nedēļas).

Orgānu sistēmu grupa	Rašanās biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		Gripa Augšējo elpceļu infekcija Cistīts Vīrusu infekcija		
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			Anafilaktiska reakcija	
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hipoglikēmija (lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai bazālo insulīnu)	Hipoglikēmija (lietojot kombinācijā tikai ar metformīnu)		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes	Reibonis Miegainība		
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Slikta dūša Vemšana Caureja	Dispepsija		Kavēta kuņģa iztukšošana
<b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>			Holelitiāze Holecistīts	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			Nātrene	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Muguras sāpes		
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		Nieze injekcijas vietā		

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Hipoglikēmija*

Pacientiem, kuri lietoja Lyxumia monoterapijā, simptomātiska hipoglikēmija radās 1,7 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 1,6 % ar placebo ārstēto pacientu. Lietojot Lyxumia kombinācijā tikai ar metformīnu, simptomātiska hipoglikēmija visā ārstēšanas periodā radās 7,0 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 4,8 % ar placebo ārstēto pacientu.

Pacientiem, kuri Lyxumia lietoja kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, simptomātiska hipoglikēmija visā ārstēšanas periodā radās 22,0 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 18,4 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 3,6 %). Lietojot Lyxumia kombinācijā ar bazālo insulīnu kopā ar metformīnu vai bez tā, simptomātiska hipoglikēmija visā ārstēšanas periodā radās 42,1 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 38,9 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 3,2 %).

Visā ārstēšanas periodā, lietojot Lyxumia kopā tikai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, simptomātiska hipoglikēmija radās 22,7 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 15,2 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 7,5 %). Lietojot Lyxumia kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un bazālo insulīnu, simptomātiska hipoglikēmija radās 47,2 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 21,6 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 25,6 %).

Kopumā smagas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība visā ārstēšanas periodā III fāzes placebo kontrolētos pētījumos bija retāka (0,4 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 0,2 % placebo lietojušo pacientu).

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

24 nedēļu terapijas pamatperiodā biežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša un vemšana. Slikta dūša sastopamība liksizenatīda grupā (26,1 %) salīdzinājumā ar placebo grupu (6,2 %) bija lielāka, un vemšanas sastopamība liksizenatīda grupā (10,5 %) bija lielāka nekā placebo grupā (1,8 %). Tās lielākoties bija vieglas un pārejošas un radās pirmo 3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pēc tam nākamo nedēļu laikā tās progresējoši mazinājās.

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

Par reakcijām injekcijas vietā 24 nedēļu terapijas pamatperiodā ziņots 3,9 % pacientu, kuri saņēma Lyxumia, un 1,4 % pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākā daļa reakciju bija vieglas un parasti to dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

#### *Imunogenitāte*

Ņemot vērā olbaltumvielas vai peptīdus saturošo zāļu potenciāli imūngēniskās īpašības, pacientiem pēc ārstēšanas ar Lyxumia var attīstīties anti-liksizenatīda antivielas, un 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās placebo kontrolētos pētījumos 69,8 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu bija pozitīvs antivielu statuss. Procentuālais to pacientu daudzums, kuriem visa 76 nedēļu terapijas perioda beigās konstatētas antivielas, bija līdzīgs. 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās 32,2 % pacientu ar pozitīvu antivielu statusu antivielu koncentrācija bija virs kvantitatīvā satura noteikšanas apakšējās robežas, un visa 76 nedēļu terapijas perioda beigās 44,7 % pacientu antivielu koncentrācija bija virs kvantitatīvā satura noteikšanas apakšējās robežas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas dažiem antivielu pozitīviem pacientiem turpināja novērot antivielu statusu; to procentuālais daudzums samazinājās līdz aptuveni 90 % vērtībai 3 mēnešu laikā un līdz 30 % vērtībai pēc 6 mēnešiem vai vēlāk.

HbA<sub>1c</sub> izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija līdzīgas, neatkarīgi no antivielu statusa (pozitīvs vai negatīvs).

Starp pacientiem, kuri ārstēti ar liksizenatīdu un kuriem veikti HbA<sub>1c</sub> mērījumi, 79,3 % antivielu statuss bija negatīvs vai arī antivielu koncentrācija bija zem kvantitatīvā satura noteikšanas apakšējās robežas, bet 20,7 % pacientu bija kvantitatīvi nosakāma antivielu koncentrācija. Pacientu apakšgrupā (5,2 %) ar augstāko antivielu koncentrāciju vidējais HbA<sub>1c</sub> uzlabojums 24. un 76. nedēļā bija klīniski nozīmīgā diapazonā; taču glikēmijas atbildes reakcija bija dažāda, un 1,9 % pacientu HbA<sub>1c</sub> vērtība nebija samazinājusies.

Antivielu statuss (pozitīvs vai negatīvs) neliecina par iespējamo HbA<sub>1c</sub> samazinājumu konkrētam pacientam.

Neatkarīgi no antivielu statusa vispārējais drošuma profils pacientiem neatšķīrās, izņemot palielinātu reakciju sastopamību injekcijas vietā (4,7 % pacientu ar antivielām un 2,5 % pacientu bez antivielām, visā ārstēšanas periodā). Lielākā daļa reakciju injekcijas vietā bija vieglas, neatkarīgi no antivielu statusa.

Krustenisku reakciju ar dabīgo glikagonu vai endogēno GLP-1 nekonstatēja.

#### *Alerģiskas reakcijas*

Par alerģiskām reakcijām, kas iespējami saistītas ar liksizenatīdu (piemēram, anafilaktiska reakcija, angioneirotiska tūska un nātrene), 24 nedēļu terapijas pamatperioda laikā ziņots 0,4 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu, turpretim placebo grupā iespējami saistītās alerģiskās reakcijas radās mazāk nekā 0,1 % pacientu. Anafilaktiskas reakcijas novērotas 0,2 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un nevienam placebo grupas pacientam. Vairumā gadījumu alerģiskās reakcijas bija viegli izteiktas. Liksizenatīda klīnisko pētījumu laikā ziņots par vienu anafilaktoīdas reakcijas gadījumu.



### *Sirdsdarbības ātrums*

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem pēc 20 µg liksizenatīda lietošanas novēroja īslaicīgu sirdsdarbības ātruma palielināšanos. Ar liksizenatīdu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par sirds aritmiju, īpaši tahikardiju (0,8 %, vs <0,1 %) un sirdsklauvēm (1,5 %, vs 0,8 %), salīdzinot ar placebo lietotājiem.

### *Lietošanas pārtraukšana*

Terapijas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ 24 nedēļu terapijas pamatperioda laikā bija 7,4 % ar Lyxumia ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 3,2 % placebo grupā. Biežākās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija liksizenatīda grupā, bija slikta dūša (3,1 %) un vemšana (1,2 %).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīnisko pētījumu laikā 13 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem lietoja devas līdz 30 µg liksizenatīda divreiz dienā. Novēroja palielinātu kuņģa-zarnu trakta traucējumu sastopamību.

Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk piemērota atbalstoša terapija atbilstoši pacienta klīniskajam pazīmēm un simptomiem, un liksizenatīda deva jāsamazina līdz parakstītajai devai.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ03.

#### Darbības mehānisms

Liksizenatīds ir selektīvs GLP-1 receptoru agonists. GLP-1 receptors ir dabīgā GLP-1 mērķis. Dabīgais GLP-1 ir endogēns inkretīnais hormons, kas pastiprina no glikozes atkarīgu insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera β-tūnām.

Liksizenatīda darbība notiek, pateicoties specifiskai mijiedarbībai ar GLP-1 receptoriem, kā rezultātā palielinās intracelulārā cikliskā adenozinā monofosfāta (cAMF) koncentrācija. Liksizenatīds stimulē insulīna sekrēciju, kad glikozes līmenis asinīs ir paaugstināts, bet ne normoglikēmijas gadījumā, kas ierobežo hipoglikēmijas risku. Vienlaikus tiek nomākta arī glikagona sekrēcija. Hipoglikēmijas gadījumā glikagona sekrēcijas glābējmehānisms saglabājas.

Liksizenatīds palēnina kuņģa iztukšošanos, tādējādi samazinot ātrumu, kādā maltītes laikā uzņemta glikozes nokļūst asinsritē.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Lietojot vienreiz dienā, liksizenatīds pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabo glikēmijas kontroli, tūlītēji un pastāvīgi pazeminot gan postprandiālo glikozes koncentrāciju, gan glikozes koncentrāciju tukšā dūšā.

Šo ietekmi uz postprandiālo glikozes līmeni apstiprināja 4 nedēļu pētījumā, salīdzinot ar 1,8 mg liraglutīda lietošanu vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu. Plazmas glikozes AUC<sub>0:30-4:30 h</sub> samazinājums pēc pārbaudes maltītes salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija šāds: -12,61 h\*mmol/l (-227,25 h\*mg/dl) liksizenatīda grupā un -4,04 h\*mmol/l (-72,83 h\*mg/dl) liraglutīda grupā. To apstiprināja arī 8 nedēļu ilgs pētījums, salīdzinot ar liraglutīdu, ko lietoja pirms brokastīm kombinācijā ar glargīna insulīnu kopā ar metformīnu vai bez tā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Lyxumia klīniskā efektivitāte un drošums tika vērtēts deviņos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās 4508 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu (2869 pacienti tika randomizēti liksizenatīda lietošanai, 47,5 % bija vīrieši, bet 52,5 % - sievietes, 517 bija 65 gadus veci un vecāki).

Lyxumia efektivitāte tika vērtēta arī divos pētījumos - randomizētā, atklātā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā (salīdzinot ar eksenatīdu vai glulizīna insulīnu) un pētījumā par injicēšanu ēdienreīzu laikā (kopā 1067 pacienti randomizēti liksizenatīda lietošanai).

Lyxumia efektivitāte un drošums par 70 gadiem vecākiem pacientiem tika vērtēts īpaši plānotā placebo kontrolētā pētījumā (176 pacienti tika randomizēti liksizenatīda lietošanai, ieskaitot 62 pacientus  $\geq 75$  gadu vecumā).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā par kardiovaskulāru iznākumu (ELIXA) iekļāva 6068 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kam iepriekš bijis akūts koronārs sindroms (3034 randomizēja liksizenatīda lietošanai, ieskaitot 198 pacientus  $\geq 75$  gadu vecumā un 655 pacientus ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem).

Pabeigtajos III fāzes pētījumos novēroja, ka 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās aptuveni 90 % pacientu varēja turpināt lietot 20  $\mu\text{g}$  Lyxumia balstdevu vienreiz dienā.

- Glikēmijas kontrole

#### *Papildterapija kombinācijai ar perorāliem pretiabēta līdzekļiem*

Lyxumia kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, pioglitazonu vai šo līdzekļu kombināciju 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās statistiski nozīmīgi pazemināja HbA<sub>1c</sub> līmeni, glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā un postprandiālo glikozes līmeni 2 stundas pēc pārbaudes maltītes (2. un 3. tabula), salīdzinot ar placebo. HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija nozīmīgs, lietojot vienreiz dienā no rīta vai vakarā.

Šī ietekme uz HbA<sub>1c</sub> ilgstošos pētījumos saglabājās līdz 76 nedēļām ilgi.

*Papildterapija atsevišķi lietotam metformīnam*

2. tabula. Placebo kontrolēti pētījumi kombinācijā ar metformīnu (24 nedēļu rezultāti).

	Metformīns kā pamatterapija				
	Liksizenatīds 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Liksizenatīds 20 µg		Placebo (N= 170)
			No rīta (N= 255)	Vakarā (N= 255)	
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>					
Sākuma stāvoklī	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacienti (%), kas sasniedz HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Vidējā ķermeņa masa (kg)</b>					
Sākuma stāvoklī	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā konstatēja, ka 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda beigās Lyxumia lietošana vienreiz dienā HbA<sub>1c</sub> pazemina par -0,79 %, bet eksenatīda lietošana divreiz dienā - par -0,96 %; vidējā atšķirība starp terapijām bija 0,17 % (95 % TI: 0,033, 0,297); liksizenatīda grupā (48,5 %) un eksenatīda grupā (49,8 %) līdzīgs procentuālais pacientu daudzums sasniedza par 7 % zemāku HbA<sub>1c</sub> līmeni.

Sliktas dūšas sastopamība liksizenatīda grupā bija 24,5 %, salīdzinot ar 35,1 % grupā, kurā eksenatīdu lieto divreiz dienā, un simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība, lietojot liksizenatīdu, bija 2,5 % 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda laikā, salīdzinot ar 7,9 % eksenatīda grupā.

24 nedēļas ilgā atklātā pētījumā, lietojot liksizenatīdu pirms dienas galvenās maltītes, tas bija līdzvērtīgs pirms brokastīm lietotam liksizenatīdam attiecībā uz HbA<sub>1c</sub> samazināšanu (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes: -0,65 %, salīdzinot ar -0,74 %). Līdzīgu HbA<sub>1c</sub> samazinājumu novēroja neatkarīgi no tā, kura maltīte bija galvenā (brokastis, pusdienas vai vakariņas). Pētījuma beigās 43,6 % (galvenās maltītes grupa) un 42,8 % (brokastu grupa) pacientu HbA<sub>1c</sub> bija mazāks par 7 %. Par sliktu dūšu ziņots 14,7 % un 15,5 % pacientu un par simptomātisku hipoglikēmiju 5,8 % un 2,2 % pacientu attiecīgi galvenās maltītes un brokastu grupā.

*Papildterapija atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu lietotam sulfonilurīnvielas atvasinājumam*

3. tabula. Placebo kontrolēts pētījums kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (24 nedēļu rezultāti)

	Sulfonilurīnvielas atvasinājums kā pamata terapija, lietojot kopā ar metformīnu vai bez tā	
	Liksizenatīds 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>		
Sākuma stāvoklī	8,28	8,22
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,85	-0,10
<b>Pacienti (%), kas sasniedz HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	36,4	13,5
<b>Vidējā ķermeņa masa (kg)</b>		
Sākuma stāvoklī	82,58	84,52
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-1,76	-0,93

*Papildterapija atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu lietotam pioglitazonam*

Klīniskajā pētījumā, pievienojot liksizenatīdu pioglitazonam (lietotam kopā ar metformīnu vai bez tā), pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar pioglitazonu, 24 nedēļas ilgā terapijas pamat perioda beigās HbA<sub>1c</sub> samazinājās par 0,90 %, salīdzinot ar sākuma stāvokli, turpretim placebo grupā HbA<sub>1c</sub> samazinājās par 0,34 %, salīdzinot ar sākuma stāvokli. 24 nedēļas ilgā terapijas pamat perioda beigās par 7 % zemāka HbA<sub>1c</sub> vērtība bija sasniegta 52,3 % liksizenatīda grupas pacientu un 26,4 % placebo grupas pacientu.

24 nedēļas ilgajā terapijas pamat periodā slikto dūšu novēroja 23,5 % liksizenatīda grupas pacientu un 10,6 % placebo grupas pacientu, un simptomātisku hipoglikēmiju novēroja 3,4 % liksizenatīda grupas pacientu un 1,2 % placebo grupas pacientu.

*Papildterapija kombinētai terapijai ar bazālo insulīnu*

Lietojot Lyxumia kopā tikai ar bazālo insulīnu vai kopā ar bazālo insulīnu un metformīnu, vai kopā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinājumā ar placebo konstatēja statistiski nozīmīgu HbA<sub>1c</sub> samazinājumu un divu stundu postprandiālā glikozes līmeņa pazeminājumu pēc testa maltītes.

4. tabula. Placebo kontrolēti pētījumi kombinācijā ar bazālo insulīnu (24 nedēļu rezultāti)

	Bazālais insulīns kā pamata terapija, atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu		Bazālais insulīns kā pamata terapija, atsevišķi vai kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu*	
	Liksizenatīds 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Liksizenatīds 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>				
Sākuma stāvoklī	8,39	8,38	8,53	8,53
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacienti (%), kas sasniedz HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Vidējais ārstēšanas ilgums ar bazālo insulīnu pētījuma sākumā (gadi)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Vidējās bazālā insulīna devas izmaiņas (V)</b>				
Sākuma stāvoklī	53,62	57,65	24,87	24,11
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Vidējā ķermeņa masa (kg)</b>				
Sākuma stāvoklī	87,39	89,11	65,99	65,60
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* novērtēts aziātu populācijā

Klīnisko pētījumu veica insulīnu iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot perorālos pret diabēta līdzekļus. Šim pētījumam bija 12 nedēļu ilgs ievadperiods ar glargīna insulīna lietošanas uzsākšanu un devas titrēšanu un 24 nedēļu ilgs ārstēšanas periods, kura laikā pacienti saņēma liksizenatīdu vai placebo kombinācijā ar glargīna insulīnu un metformīnu, kā arī tiazolidīndioniem vai bez tiem. Šajā periodā nepārtraukti titrēja glargīna insulīna devu.

12 nedēļu ilgā ievadperioda laikā glargīna insulīna pievienošana un devas titrēšana samazināja HbA<sub>1c</sub> par aptuveni 1 %. Liksizenatīda pievienošana izraisīja nozīmīgi izteiktāku HbA<sub>1c</sub> pazeminājumu par 0,71 % liksizenatīda grupā, salīdzinot ar 0,40 % placebo grupā. 24 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda beigās 56,3 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu sasniedza HbA<sub>1c</sub> mazāku par 7 %, salīdzinot ar 38,5 % placebo grupā.

24 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā 22,4 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu ziņoja par vismaz vienu simptomātisku hipoglikēmijas gadījumu, salīdzinot ar 13,5 % placebo grupā. Hipoglikēmijas sastopamība liksizenatīda grupā bija paaugstināta galvenokārt pirmajās sešās ārstēšanas nedēļās un pēc tam bija līdzīga kā placebo grupā.

Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas saņēma bazālo insulīnu kombinācijā ar 1 – 3 perorāliem pretidiabēta līdzekļiem, tika iekļauti atklātā, randomizētā pētījumā par insulīna lietošanas intensificēšanu. Pēc 12 nedēļu glargīna insulīna titrēšanas, lietojot vai nelietojot metformīnu, pacienti, kas nerasniedza atbilstošu glikozes līmeņa kontroli, tika randomizēti vienas liksizenatīda dienas devas vai vienas glulizīna insulīna dienas devas (abas pirms galvenās maltītes) pievienošanai vai glulizīna insulīna trīs reizes dienā pievienošanai 26 nedēļas.

HbA<sub>1c</sub> samazināšanās līmenis grupās bija līdzīgs (sk. 5. tabulu).

Atšķirībā no abu glulizīna insulīnu lietošanas shēmām liksizenatīds samazināja ķermeņa masu (sk. 5. tabulu).

Simptomātisku hipoglikēmijas gadījumu sastopamība mazāka bija liksizenatīda grupā (36 %), salīdzinot ar glargīna insulīna lietošanu reizi un trīs reizes dienā (attiecīgi 47 % un 52 %).

5. tabula. Aktīvi kontrolēts pētījums kombinācijā ar bazālo insulīnu, lietojot vai nelietojot metformīnu (26 nedēļu rezultāti) - modificētā ārstēšanai paredzētā (mITT) un drošuma populācija

	Liksizenatīds	Glulizīna insulīns reizi dienā	Glulizīna insulīns trīs reizes dienā
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,63	-0,58	-0,84
Liksizenatīda vidējā atšķirība (VA) pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar 95% TI		-0,05 (0,059) (-0,170 līdz 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 līdz 0,328)
<b>Vidējā ķermeņa masa</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,63	+1,03	+1,37
Liksizenatīda vidējā atšķirība (VA) pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar 95% TI		-1,66 (0,305) (-2,257 līdz -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 līdz -1,396)*

\*p<0,0001

- Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā

Placebo kontrolētos pētījumos 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda beigās glikozes līmeņa pazeminājums plazmā tukšā dūšā, kas iegūts, lietojot Lyxumia, bija robežās no 0,42 mmol/l līdz 1,19 mmol/l (no 7,6 līdz 21,4 mg/dl), salīdzinot ar sākuma stāvokli.

- Glikozes līmenis pēc ēšanas

Lietojot Lyxumia, postprandiālais glikozes līmenis divas stundas pēc testa maltītes pazeminājās statistiski vairāk, nekā lietojot placebo, neatkarīgi no lietotās pamata terapijas.

Visos pētījumos, kuros mērīja postprandiālo glikozes līmeni, 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās samazinājums, lietojot Lyxumia, bija robežās no 4,51 līdz 7,96 mmol/l (no 81,2 līdz 143,3 mg/dl), salīdzinot ar sākuma stāvokli; 26,2 % - 46,8 % pacientu postprandiālais glikozes līmenis divas stundas pēc ēšanas bija mazāks par 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Kermeņa masa

Lietojot Lyxumia kombinācijā ar metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās konstatēja noturīgu ķermeņa masas samazinājumu diapazonā no -1,76 līdz -2,96 kg, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli diapazonā no -0,38 līdz -1,80 kg novēroja arī tiem pacientiem, kuri saņēma liksizenatīdu un tikai stabilu bazālā insulīna devu vai bazālo insulīnu kombinācijā ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

Pacientiem, kas insulīna lietošanu uzsāka pirmo reizi, ķermeņa masa liksizenatīda grupā saglabājās gandrīz nemainīga, bet placebo grupā konstatēja pieaugumu.

Ķermeņa masas samazinājums ilgstošos pētījumos saglabājās līdz 76 nedēļām ilgi.

Ķermeņa masas samazinājums nav atkarīgs no sliktas dūšas vai vemšanas rašanās.

- Bēta šūnu funkcija

Klīniskie pētījumi ar Lyxumia liecināja par labāku bēta šūnu funkciju, novērtējot bēta šūnu funkciju ar homeostāzes modeli (HOMA-β).

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (n=20) pēc vienreizējas Lyxumia devas lietošanas konstatēja pirmās fāzes insulīna sekrēcijas atjaunošanos un labāku otrās fāzes insulīna sekrēciju kā atbildes reakciju uz intravenozu glikozes bolus devas ievadīšanu.

- Kardiovaskulārais novērtējums

Nevienā placebo kontrolētā III fāzes pētījumā pacientiem ar 2. tipa diabētu nekonstatēja vidējā sirdsdarbības ātruma palielināšanos.

Trešās fāzes placebo kontrolētos pētījumos konstatēja vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi par 2,1 mmHg un 1,5 mmHg.

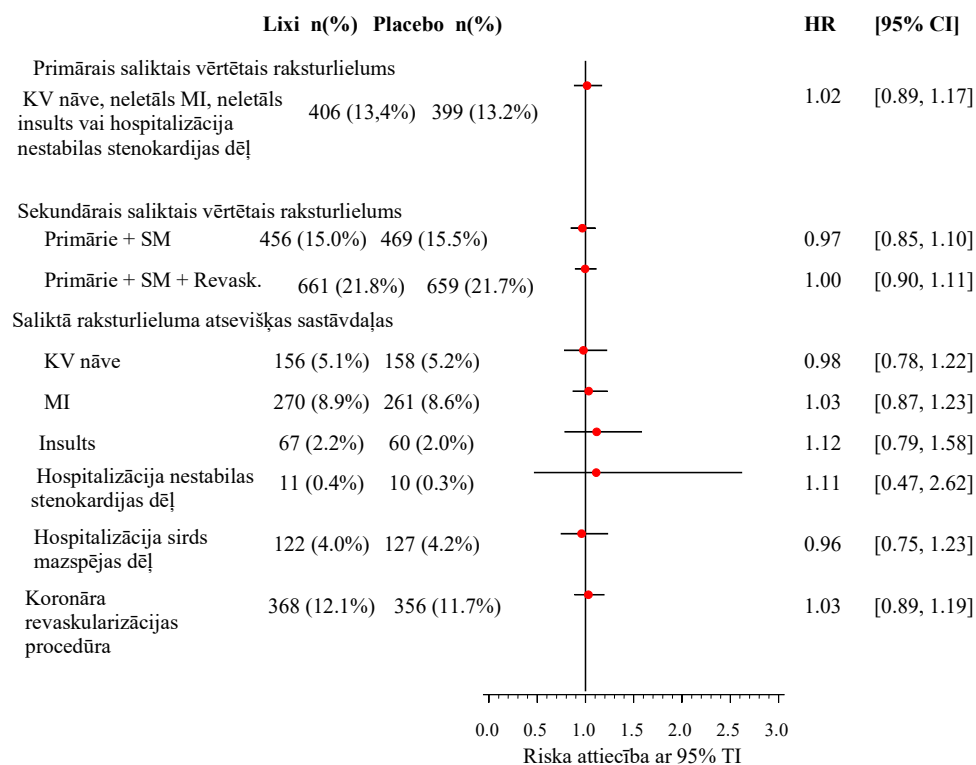
Pētījums ELIXA bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, starptautisks pētījums, kurā vērtēja kardiovaskulāros (KV) iznākumus ārstēšanas laikā ar liksizenatīdu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc nesen bijuša akūta koronāra sindroma.

Kopumā 6068 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu placebo vai 20 μg liksizenatīda lietošanai (pēc 10 μg sākumdevas pirmajās 2 nedēļās).

Deviņdesmit seši procenti pacientu abās ārstēšanas grupās pabeidza pētījumu saskaņā ar protokolu un pētījuma beigās veselības stāvoklis bija zināms 99,0 % un 98,6 % pacientu, kas attiecīgi bija saņēmuši liksizenatīdu vai placebo. Liksizenatīda grupā ārstēšanas ilguma mediāna bija 22,4 mēneši un 23,3 mēneši placebo grupā, pētījuma novērošanas ilguma mediāna bija attiecīgi 25,8 un 25,7 mēneši. Vidējais HbA1c (±SN) liksizenatīda un placebo grupās attiecīgi bija 7,72 % (±1,32) un 7,64 % (±1,28) sākumā un attiecīgi 7,46 % (±1,51) un 7,61 % (±1,48) pēc 24 mēnešiem.

Primārā un sekundārā saliktā vērtētā efektivitātes raksturlieluma rezultāti un visu saliktā vērtētā raksturlieluma atsevišķu sastāvdaļu rezultāti parādīti 1. attēlā.

## 1. attēls. Forest diagramma: katra atsevišķa kardiovaskulāra notikuma analīze -- ITT populācija



KV: kardiovaskulārs, MI: miokarda infarkts, HM: hospitalizācija sirds mazspējas dēļ, Revask.: koronāras revaskularizācijas procedūra, RA: riska attiecība, TI: ticamības intervāls.

### Gados vecāki pacienti

#### *Cilvēki $\geq 70$ gadu vecumā*

Liksizenatīda efektivitāte un drošums cilvēkiem  $\geq 70$  gadu vecumā ar 2. tipa cukura diabētu tika vērtēts dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 24 nedēļas ilgā pētījumā. Novājināti pacienti, arī pacienti ar nepietiekama barojuma risku, pacienti ar nesenu bijušiem kardiovaskulāriem traucējumiem un pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem kognitīviem traucējumiem netika iekļauti. Pavisam tika randomizēti 350 pacienti (randomizācijas attiecība 1:1). 37% pacientu bija  $\geq 75$  gadus veci (N=131) un 31% bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (N=107). Pacienti saņēma perorālu pret diabēta zāļu (PAZ) stabilu(-as) devu(-as) un/vai bazālo insulīnu kā pamatterapiju. Sulfonilurīnvielas atvasinājumi vai glīnīdi netika izmantoti pamatterapijā ar bazālo insulīnu.

Liksizenatīds nozīmīgi mazināja HbA1c (-0,64% pārmaiņas, salīdzinot ar placebo; 95% TI: no -0,810% līdz -0,464%;  $p < 0,0001$ ) no sākotnējā vidējā HbA1c 8,0%.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Lyxumia visās pediātriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).



## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu liksizenatīda uzsūkšanās notiek strauji un to neietekmē lietotā deva. Neatkarīgi no devas un no tā, vai liksizenatīdu lietoja vienreizējas vai vairāku devu veidā, vidējais  $t_{max}$  pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir 1 – 3,5 stundas. Ievadot liksizenatīdu subkutāni vēderā, augšstilbā vai rokā, tā uzsūkšanās ātrums klīniski nozīmīgi neatšķiras.

### Izkliede

Liksizenatīda saistīšanās ar cilvēka olbaltumvielām ir mērena (55 %). Šķietamais izkļiedes tilpums pēc liksizenatīda subkutānas ievadīšanas (Vz/F) ir aptuveni 100 l.

### Biotransformācija un eliminācija

Tā kā liksizenatīds ir peptīds, tā eliminācija notiek glomerulārās filtrācijas ceļā, pēc tam notiek tubulāra reabsorbēcija un turpmāka metaboliska sadalīšanās, kā rezultātā veidojas mazāki peptīdi un aminoskābes, kas tiek atkārtoti izmantotas olbaltumvielu metabolismā.

Pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 3 stundas, un vidējais šķietamais klīrens (CL/F) bija aptuveni 35 l/h.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (pēc *Cockcroft-Gault* formulas aprēķinātais kreatinīna klīrens 60-90 ml/min), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens 30-60 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens 15-30 ml/min) AUC bija palielinājies attiecīgi par 46 %, 51 % un 87 %.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Tā kā liksizenatīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, farmakokinētikas pētījums pacientiem ar akūtiem vai hroniskiem aknu darbības traucējumiem nav veikts. Nav gaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt liksizenatīda farmakokinētiku.

#### *Dzimums*

Dzimums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz liksizenatīda farmakokinētiku.

#### *Rase*

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu rezultātiem baltās rases pārstāvjiem, japāņiem un ķīniešiem, secināms, ka etniskā izcelsme neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz liksizenatīda farmakokinētiku.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Vecumam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz liksizenatīda farmakokinētiku.

Lietojot 20 µg liksizenatīda farmakokinētikas pētījumā gados vecākiem ar diabētu neslimojošiem pētījuma dalībniekiem, gados vecākiem cilvēkiem (11 pētījuma dalībnieki vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 7 pētījuma dalībnieki  $\geq 75$  gadus veci) liksizenatīda AUC palielinājās vidēji par 29 %, salīdzinot ar 18 pētījuma dalībniekiem 18 – 45 gadu vecumā, kas, iespējams, saistīts ar pavājinātu nieru darbību gados vecākiem cilvēkiem.

#### *Ķermeņa masa*

Ķermeņa masa neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz liksizenatīda AUC.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksikoloģiju neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Divus gadus ilgos subkutānas kancerogēneses pētījumos žurkām un pelēm konstatēja neletālus vairogdziedzera C šūnu audzējus. Uzskata, ka šīs izmaiņas izraisa negenotoksisks GLP-1 receptoru pastarpināts mehānisms, pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. C šūnu hiperplāziju un adenomu žurkām konstatēja, lietojot visas devas, un līmeni bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (NOAEL) nav iespējams definēt. Pelēm šī ietekme radās pie iedarbības līmeņa, kas 9,3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot terapeitisku devu. Pelēm C šūnu karcinomas nekonstatēja un žurkām C šūnu karcinoma radās pie iedarbības līmeņa, kas terapeitiskās devas iedarbības līmeni cilvēkam pārsniedza aptuveni 900 reizi. Divus gadus ilgajā subkutānas kancerogenitātes pētījumā pelēm vidējas devas grupā konstatēja trīs adenokarcinomas gadījumus ar statistiski nozīmīgu pieaugumu, kas atbilst 97 reizes lielākai iedarbībai. Ar ārstēšanu saistītu ietekmi nekonstatēja.

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu nelabvēlīgu ietekmi uz žurku tēviņu un mātišu auglību.

Ar liksizenatīdu ārstētiem suņiem konstatēja atgriezeniskus sēklinieku un sēklinieku piedēkļu bojājumus. Veseliem vīriešiem līdzīgu ietekmi uz spermatogēzi nekonstatēja. Embriofetālās attīstības pētījumos anomālijas, augšanas aizturi, pārkaulošanās aizturi un ietekmi uz skeletu žurkām novēroja pie visām devām (piecas reizes izteiktāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku), un trušiem - lietojot lielas liksizenatīda devas (32 reizes izteiktāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku). Abām sugām konstatēja nelielu toksisku ietekmi uz māti, kas izpaudās kā mazs barības patēriņš un samazināta ķermeņa masa. Novēroja pavājinātu jaundzimušo vīrišķā dzimuma žurkulēnu augšanu pēc lielu liksizenatīda devu lietošanas vēlīnā grūsnības un zīdīšanas laikā, kā rezultātā nedaudz palielinājās novērotā mazuļu mirstība.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glicerīns 85 %  
Nātrija acetāta trihidrāts  
Metionīns  
Metakrezols  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrija hidroksīda šķīdums (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.  
*Pēc pirmās lietošanas reizes:* 14 dienas

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).  
Nesasaldēt.  
Neglabāt saldētavas tuvumā.  
*Pēc pirmās lietošanas reizes:* uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.  
Neuzglabāt ar pievienotu adatu. Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu vāciņu, lai pasargātu no gaismas.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pirmās hidrolītiskās klases stikla kārtidžs ar (brombutil) gumijas virzuli, (alumīnija) vāciņi ar atlocītām sānu malām un ievietotiem laminētiem noslēdzošiem diskiem (brombutilgumija iekšpusē un poliizoprēns ārpusē). Katrs kārtidžs ir ievietots vienreiz lietojamā pildspalvveida pilnšļircē.

### Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

Katrā zaļajā pildspalvveida pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, ar to var injicēt 14 devas pa 10 µg. Iepakojumā ir viena zaļa pildspalvveida pilnšļirce.

### Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

Katrā purpursarkanajā pildspalvveida pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, ar to var injicēt 14 devas pa 20 µg. Iepakojumos ir viena, divas un sešas purpursarkanas pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lyxumia nedrīkst lietot, ja pilnšļirce ir bijusi sasalusi.

Lyxumia var lietot ar 29. – 32. izmēra vienreiz lietojamām pildspalvveida pilnšļirču adatām.

Pildspalvveida pilnšļirču adatas nav iepakojumā.

Pacientam jānorāda, ka adata ir jāizmet pēc katras lietošanas reizes saskaņā ar vietējām prasībām, un pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā bez pievienotas adatas. Tas palīdz novērst piesārņošanu un iespējamu adatas nosprostošumu. Pildspalvveida pilnšļirci drīkst lietot tikai viens patients.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

### Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

EU/1/12/811/001 (1 pildspalvveida pilnšļirce)

### Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

EU/1/12/811/002 (1 pildspalvveida pilnšļirce)

EU/1/12/811/003 (2 pildspalvveida pilnšļirces)

EU/1/12/811/004 (6 pildspalvveida pilnšļirces)

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 01. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 18. septembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

### Terapijas uzsākšanas iepakojums

Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

Viena deva (0,2 ml) satur 10 mikrogramus ( $\mu\text{g}$ ) liksizenatīda (*lixisenatidum*) (50  $\mu\text{g}$  vienā ml).

### Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

Viena deva (0,2 ml) satur 20 mikrogramus ( $\mu\text{g}$ ) liksizenatīda (*lixisenatidum*) (100  $\mu\text{g}$  vienā ml).

### Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra deva satur 540 mikrogramus metakrezola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lyxumia ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem, lai sasniegtu glikēmijas kontroli, lietojot kombinācijā ar perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm un/vai bazālo insulīnu, ja tie kopā ar diētu un fizisko slodzi nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (pieejamo informāciju par dažādām kombinācijām skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Sākumdeva: lietošanu sāk ar 10  $\mu\text{g}$  liksizenatīda vienreiz dienā 14 dienas.

Balstdeva: fiksētu liksizenatīda balstdevu 20  $\mu\text{g}$  vienreiz dienā sāk lietot 15. dienā.

Pievienojot Lyxumia jau lietotai metformīna terapijai, metformīnu var turpināt lietot tādā pašā devā, nemainot to.

Pievienojot Lyxumia jau lietotai sulfonilurīnvielas atvasinājuma terapijai vai bazālam insulīnam, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai bazālā insulīna devas samazināšanu. Lyxumia nedrīkst lietot kombinācijā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem palielināta hipoglikēmijas riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot Lyxumia, specifiska glikozes līmeņa asinīs uzraudzība nav nepieciešama. Taču, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, var būt jākontrolē glikozes līmenis asinīs vai jāveic glikozes līmeņa asinīs paškontrolē, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai bazālā insulīna devas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Terapeitiskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā nav un tādēļ šajās populācijās lietot liksizenatīdu nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Liksizenatīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1 apakšpunktu). Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Lyxumia jāinjicē subkutāni augšstilbā, vēderā vai augšdelmā. Lyxumia nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Injekcija tiek ievadīta reizi dienā, stundas laikā pirms jebkuras maltītes. Ar maltīti saistīto Lyxumia injekciju ieteicams veikt katru dienu pirms vienas un tās pašas maltītes, izvēloties šim nolūkam ērtāko maltīti. Ja deva ir izlaista, tā jāinjicē stundas laikā pirms nākamās maltītes.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Īpašas terapeitiskās pieredzes par liksizenatīda lietošanu pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav un to nedrīkst lietot šiem pacientiem. Liksizenatīdu nedrīkst lietot diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

#### Akūts pankreatīts

Glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonistu lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Pēc liksizenatīda lietošanas ir aprakstīti daži akūta pankreatīta gadījumi, tomēr cēloņsakarība nav noteikta. Pacienti jāinformē par raksturīgiem akūta pankreatīta simptomiem: pastāvīgas, stipras sāpes vēderā. Ja ir aizdomas par pankreatītu, liksizenatīda lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, liksizenatīda lietošanu nedrīkst atsākt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts.

#### Smaga kuņģa-zarnu trakta slimība

GLP-1 receptoru agonistu lietošana var būt saistīta ar kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām.

Liksizenatīds nav pētīts pacientiem ar smagu kuņģa-zarnu trakta slimību, tostarp pacientiem ar smagu gastroparēzi, un tādēļ liksizenatīda lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### Nieru darbības traucējumi

Terapeitiskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā nav. To nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri saņem Lyxumia kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, var būt palielināts hipoglikēmijas risks. Lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai bazālā insulīna devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Liksizenatīdu nedrīkst lietot kombinācijā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem palielināta hipoglikēmijas riska dēļ.

### Vienlaikus lietotās zāles

Aizkavētā kuņģa iztukšošanās, lietojot liksizenatīdu, var samazināt iekšķīgi lietotu zāļu uzsūkšanos. Liksizenatīds piesardzīgi jānozīmē pacientiem, kuri saņem iekšķīgi lietojamas zāles, kam nepieciešama strauja uzsūkšanās no kuņģa-zarnu trakta, rūpīga klīniska uzraudzība vai kam ir šaurs terapeitiskais indekss. Specifiski ieteikumi par šādu zāļu lietošanu ir sniegti 4.5. apakšpunktā.

### Nepētītas populācijas

Liksizenatīds nav pētīts, lietojot kombinācijā ar dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoriem.

### Dehidratācija

Ar liksizenatīdu ārstētiem pacientiem jāsniedz informācija par iespējamo dehidratācijas risku saistībā ar kuņģa-zarnu trakta nevēlamām reakcijām un par piesardzības pasākumiem, kas jāveic, lai izvairītos no šķidruma daudzuma samazināšanās.

### Palīgvielas

Šīs zāles satur metakrezolu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg devā), t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Liksizenatīds ir peptīds, un to metabolizē citohroms P450. *In vitro* pētījumos liksizenatīds neietekmēja pārbaudīto citohroma P450 izozīmu vai cilvēka transportvielu aktivitāti.

Kuņģa iztukšošanās aizkavēšanās, lietojot liksizenatīdu, var samazināt iekšķīgi lietotu zāļu uzsūkšanās ātrumu. Pacienti, kas lieto zāles ar šauru terapeitisko indeksu vai zāles, kuras lietojot jāveic rūpīga klīniska uzraudzība, rūpīgi jānovēro, īpaši liksizenatīda terapijas sākumā. Šīs zāles jālieto standarta veidā attiecībā pret liksizenatīdu. Ja šādas zāles jālieto kopā ar uzturu, pacientiem jāiesaka, ja iespējams, lietot šīs zāles tās maltītes laikā, kurā netiek lietots liksizenatīds.

Lietojojot iekšķīgi zāles, kuru efektivitāte ir īpaši atkarīga no robežkoncentrācijas, piemēram, antibiotikas, pacientiem jāiesaka šīs zāles lietot vismaz 1 stundu pirms vai 4 stundas pēc liksizenatīda injekcijas.

Zarnās šķīstošās zāļu formas, kas satur pret sadalīšanos kuņģī jutīgas vielas, jālieto 1 stundu pirms vai 4 stundas pēc liksizenatīda injekcijas.

### Paracetamols

Paracetamolu izmantoja kā modeļzāles, lai novērtētu liksizenatīda ietekmi uz kuņģa iztukšošanos. Neatkarīgi no lietošanas laika (pirms vai pēc liksizenatīda injekcijas), pēc vienreizējas 1000 mg devas lietošanas paracetamola AUC un  $t_{1/2}$  nemainījās. Lietojot 1 vai 4 stundas pēc 10 µg liksizenatīda, paracetamola  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 29 % un 31 %, un vidējais  $t_{max}$  aizkavējās attiecīgi par 2,0 un 1,75 stundām. Paredzams, ka, lietojot 20 µg balstdevu, paracetamola  $t_{max}$  un  $C_{max}$  aizkavētos vai samazinātos vēl vairāk.

Lietojojot paracetamolu 1 stundu pirms liksizenatīda, ietekmi uz paracetamola  $C_{max}$  un  $t_{max}$  nenovēroja. Ņemot vērā šos rezultātus, paracetamola devas pielāgošana nav nepieciešama, taču aizkavētais  $t_{max}$  ko novēroja, lietojot paracetamolu 1–4 stundas pēc liksizenatīda, jāņem vērā, kad efektivitātei nepieciešams ātrs darbības sākums.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Pēc vienreizējas perorālā kontracepcijas līdzekļa (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) devas lietošanas 1 stundu pirms vai 11 stundas pēc 10 µg liksizenatīda, etinilestradiola un levonorgestrela  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  un  $t_{max}$  nemainījās.

Perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošana 1 stundu pirms vai 4 stundas pēc liksizenatīda neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela AUC un  $t_{1/2}$ , bet etinilestradiola  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 52 % un 39 % un levonorgestrela  $C_{max}$  samazinājās attiecīgi par 46 % un 20 %, bet vidējais  $t_{max}$  aizkavējās par 1 – 3 stundām.

$C_{max}$  samazinājumam ir ierobežota klīniskā nozīmē, un perorālā kontracepcijas līdzekļa deva nav jāpielāgo.

### Atorvastatīns

Lietojot 20 µg liksizenatīda un 40 mg atorvastatīna vienlaikus no rīta 6 dienas, atorvastatīna iedarbība nemazinājās, bet  $C_{max}$  samazinājās par 31 % un  $t_{max}$  aizkavējās par 3,25 stundām.

Šādu  $t_{max}$  palielināšanos nenovēroja, ja atorvastatīnu lietoja vakarā un liksizenatīdu no rīta, bet atorvastatīna AUC un  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi par 27 % un 66 %.

Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas un tādēļ, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, atorvastatīna deva nav jāpielāgo.

### Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi

Lietojot vienlaikus 25 mg varfarīna un atkārtoti 20 µg liksizenatīda, ietekmi uz AUC vai INR (starptautisko standartizēto koeficientu) nekonstatēja, bet  $C_{max}$  samazinājās par 19 % un  $t_{max}$  aizkavējās par 7 stundām.

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, varfarīna deva nav jāpielāgo; taču, uzsākot vai beidzot ārstēšanu ar liksizenatīdu, pacientiem, kuri lieto varfarīna un/vai kumarīna atvasinājumus, ieteicams bieži kontrolēt INR.

### Digoksīns

Pēc vienlaicīgas 20 µg liksizenatīda un 0,25 mg digoksīna lietošanas līdzsvara koncentrācijā digoksīna AUC nemainījās. Digoksīna  $t_{max}$  aizkavējās par 1,5 stundu, un  $C_{max}$  samazinājās par 26 %.

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, digoksīna deva nav jāpielāgo.

### Ramiprils

Pēc 20 µg liksizenatīda un 5 mg ramiprila vienlaikus lietošanas 6 dienas ramiprila AUC palielinājās par 21 %, bet  $C_{max}$  samazinājās par 63 %. Aktīvā metabolīta (ramiprilāta) AUC un  $C_{max}$  nemainījās. Ramiprila un ramiprilāta  $t_{max}$  aizkavējās par aptuveni 2,5 stundām.

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, lietojot vienlaikus ar liksizenatīdu, ramiprila deva nav jāpielāgo.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Reproduktīvā vecuma sievietes

Lyxumia nav ieteicams lietot reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju.

### Grūtniecība

Atbilstošu datu par Lyxumia lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Lyxumia nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Tā vietā ieteicams lietot insulīnu. Ja paciente vēlas, lai viņai iestātos grūtniecība, vai pacientei iestājas grūtniecība, ārstēšana ar Lyxumia ir jāpārtrauc.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Lyxumia izdalās mātes pienā cilvēkam. Lyxumia nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

### Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu nelabvēlīgu ietekmi uz auglību.



#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Liksizenatīds neietekmē vai minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, pacientiem jāiesaka veikt piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Lyxumia atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu (kopā ar metformīnu vai bez tā) vai bazālo insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā, vai kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tā) astoņos lielos ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes pētījumos ir saņēmuši vairāk nekā 2 600 pacienti.

Klīniskajos pētījumos biežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana un caureja. Šīs reakcijas lielākoties bija vieglas un pārejošas. Turklāt radās arī hipoglikēmija (lietojot Lyxumia kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai bazālo insulīnu) un galvassāpes. Par alerģiskām reakcijām ziņots 0,4 % ar Lyxumia ārstēto pacientu.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots visos ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes pētījumos visā ārstēšanas periodā, ir uzskaitītas 1. tabulā. Tabulā iekļautas blakusparādības, kas radušās ar sastopamības biežumu >5 % un ja ar Lyxumia ārstētiem pacientiem tās bija biežāk nekā pacientiem, kas saņēma visus citus salīdzināšanai izmantotos līdzekļus.. Tabulā iekļautas arī blakusparādības, kuru sastopamības biežums bija  $\geq 1$  % Lyxumia grupā, ja tas vairāk nekā divas reizes pārsniedza sastopamības biežumu visu citu salīdzināšanai izmantoto līdzekļu grupā.

Blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži:  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ; ļoti reti:  $< 1/10\ 000$ .

Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes pētījumos visā ārstēšanas periodā (arī laikā pēc 24 nedēļu terapijas pamatperioda pētījumos, kuros ārstēšanas kopējais ilgums bija  $\geq 76$  nedēļas).

Orgānu sistēmu grupa	Rašanās biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		Gripa Augšējo elpceļu infekcija Cistīts Vīrusu infekcija		
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			Anafilaktiska reakcija	
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hipoglikēmija (lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai bazālo insulīnu)	Hipoglikēmija (lietojot kombinācijā tikai ar metformīnu)		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes	Reibonis Miegainība		
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Slikta dūša Vemšana Caureja	Dispepsija		Kavēta kuņģa iztukšošana
<b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>			Holelitiāze Holecistīts	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			Nātrene	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Muguras sāpes		
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		Nieze injekcijas vietā		

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Hipoglikēmija*

Pacientiem, kuri lietoja Lyxumia monoterapijā, simptomātiska hipoglikēmija radās 1,7 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 1,6 % ar placebo ārstēto pacientu. Lietojot Lyxumia kombinācijā tikai ar metformīnu, simptomātiska hipoglikēmija visā ārstēšanas periodā radās 7,0 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 4,8 % ar placebo ārstēto pacientu.

Pacientiem, kuri Lyxumia lietoja kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, simptomātiska hipoglikēmija visā ārstēšanas periodā radās 22,0 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 18,4 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 3,6 %). Lietojot Lyxumia kombinācijā ar bazālo insulīnu kopā ar metformīnu vai bez tā, simptomātiska hipoglikēmija visā ārstēšanas periodā radās 42,1 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 38,9 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 3,2 %).

Visā ārstēšanas periodā, lietojot Lyxumia kopā tikai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, simptomātiska hipoglikēmija radās 22,7 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 15,2 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 7,5 %). Lietojot Lyxumia kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un bazālo insulīnu, simptomātiska hipoglikēmija radās 47,2 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 21,6 % placebo lietotāju (absolūtā atšķirība 25,6 %).

Kopumā smagas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība visā ārstēšanas periodā III fāzes placebo kontrolētos pētījumos bija retāka (0,4 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un 0,2 % placebo lietojušo pacientu).

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

24 nedēļu terapijas pamatperiodā biežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša un vemšana. Slikta dūša sastopamība liksizenatīda grupā (26,1 %) salīdzinājumā ar placebo grupu (6,2 %) bija lielāka, un vemšanas sastopamība liksizenatīda grupā (10,5 %) bija lielāka nekā placebo grupā (1,8 %). Tās lielākoties bija vieglas un pārejošas un radās pirmo 3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pēc tam nākamo nedēļu laikā tās progresējoši mazinājās.

#### *Reakcijas injekcijas vietā*

Par reakcijām injekcijas vietā 24 nedēļu terapijas pamatperiodā ziņots 3,9 % pacientu, kuri saņēma Lyxumia, un 1,4 % pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākā daļa reakciju bija vieglas un parasti to dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

#### *Imunogenitāte*

Ņemot vērā olbaltumvielas vai peptīdus saturošo zāļu potenciāli imūngēniskās īpašības, pacientiem pēc ārstēšanas ar Lyxumia var attīstīties anti-likksizenatīda antivielas, un 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās placebo kontrolētos pētījumos 69,8 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu bija pozitīvs antivielu statuss. Procentuālais to pacientu daudzums, kuriem visa 76 nedēļu terapijas perioda beigās konstatētas antivielas, bija līdzīgs. 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās 32,2 % pacientu ar pozitīvu antivielu statusu antivielu koncentrācija bija virs kvantitatīvā satura noteikšanas apakšējās robežas, un visa 76 nedēļu terapijas perioda beigās 44,7 % pacientu antivielu koncentrācija bija virs kvantitatīvā satura noteikšanas apakšējās robežas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas dažiem antivielu pozitīviem pacientiem turpināja novērot antivielu statusu; to procentuālais daudzums samazinājās līdz aptuveni 90 % vērtībai 3 mēnešu laikā un līdz 30 % vērtībai pēc 6 mēnešiem vai vēlāk.

HbA<sub>1c</sub> izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija līdzīgas, neatkarīgi no antivielu statusa (pozitīvs vai negatīvs).

Starp pacientiem, kuri ārstēti ar liksizenatīdu un kuriem veikti HbA<sub>1c</sub> mērījumi, 79,3 % antivielu statuss bija negatīvs vai arī antivielu koncentrācija bija zem kvantitatīvā satura noteikšanas apakšējās robežas, bet 20,7 % pacientu bija kvantitatīvi nosakāma antivielu koncentrācija. Pacientu apakšgrupā (5,2 %) ar augstāko antivielu koncentrāciju vidējais HbA<sub>1c</sub> uzlabojums 24. un 76. nedēļā bija klīniski nozīmīgā diapazonā; taču glikēmijas atbildes reakcija bija dažāda, un 1,9 % pacientu HbA<sub>1c</sub> vērtība nebija samazinājusies.

Antivielu statuss (pozitīvs vai negatīvs) neliecina par iespējamo HbA<sub>1c</sub> samazinājumu konkrētam pacientam.

Neatkarīgi no antivielu statusa vispārējais drošuma profils pacientiem neatšķīrās, izņemot palielinātu reakciju sastopamību injekcijas vietā (4,7 % pacientu ar antivielām un 2,5 % pacientu bez antivielām, visā ārstēšanas periodā). Lielākā daļa reakciju injekcijas vietā bija vieglas, neatkarīgi no antivielu statusa.

Krustenisku reakciju ar dabīgo glikagonu vai endogēno GLP-1 nekonstatēja.

#### *Alerģiskas reakcijas*

Par alerģiskām reakcijām, kas iespējami saistītas ar liksizenatīdu (piemēram, anafilaktiska reakcija, angioneirotiska tūska un nātrene), 24 nedēļu terapijas pamatperioda laikā ziņots 0,4 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu; turpretim placebo grupā iespējami saistītās alerģiskās reakcijas radās mazāk nekā 0,1 % pacientu. Anafilaktiskas reakcijas novērotas 0,2 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu un nevienam placebo grupas pacientam. Vairumā gadījumu alerģiskās reakcijas bija viegli izteiktas. Likksizenatīda klīnisko pētījumu laikā ziņots par vienu anafilaktoīdas reakcijas gadījumu.

### *Sirdsdarbības ātrums*

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem pēc 20 µg liksizenatīda lietošanas novēroja īslaicīgu sirdsdarbības ātruma palielināšanos.

Ar liksizenatīdu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par sirds aritmiju, īpaši tahikardiju (0,8 %, vs. <0,1 %) un sirdsklauvēm (1,5 %, vs. 0,8 %), salīdzinot ar placebo lietotājiem.

### *Lietošanas pārtraukšana*

Terapijas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ 24 nedēļu terapijas pamatperioda laikā bija 7,4 % ar Lyxumia ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 3,2 % placebo grupā. Biežākās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija liksizenatīda grupā, bija slikta dūša (3,1 %) un vemšana (1,2 %).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīnisko pētījumu laikā 13 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem lietoja devas līdz 30 µg liksizenatīda divreiz dienā. Novēroja palielinātu kuņģa-zarnu trakta traucējumu sastopamību.

Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk piemērota atbalstoša terapija atbilstoši pacienta klīniskajam pazīmēm un simptomiem, un liksizenatīda deva jāsamazina līdz parakstītajai devai.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ03.

#### Darbības mehānisms

Liksizenatīds ir selektīvs GLP-1 receptoru agonists. GLP-1 receptors ir dabīgā GLP-1 mērķis. Dabīgais GLP-1 ir endogēns inkretīnhormons, kas pastiprina no glikozes atkarīgu insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera β-šūnām.

Liksizenatīda darbība notiek, pateicoties specifiskai mijiedarbībai ar GLP-1 receptoriem, kā rezultātā palielinās intracelulārā cikliskā adenozinā monofosfāta (cAMF) koncentrācija. Liksizenatīds stimulē insulīna sekrēciju, kad glikozes līmenis asinīs ir paaugstināts, bet ne normoglikēmijas gadījumā, kas ierobežo hipoglikēmijas risku. Vienlaikus tiek nomākta arī glikagona sekrēcija. Hipoglikēmijas gadījumā glikagona sekrēcijas glābējmehānisms saglabājas.

Liksizenatīds palēnina kuņģa iztukšošanos, tādējādi samazinot ātrumu, kādā maltītes laikā uzņemta glikozes nokļūst asinsritē.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Lietojot vienreiz dienā, liksizenatīds pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabo glikēmijas kontroli, tūlītēji un pastāvīgi pazeminot gan postprandiālo glikozes koncentrāciju, gan glikozes koncentrāciju tukšā dūšā.

Šo ietekmi uz postprandiālo glikozes līmeni apstiprināja 4 nedēļu pētījumā, salīdzinot ar 1,8 mg liraglutīda lietošanu vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu. Plazmas glikozes AUC<sub>0:30-4:30 h</sub> samazinājums pēc pārbaudes maltītes salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija šāds: -12,61 h\*mmol/l (-227,25 h\*mg/dl) liksizenatīda grupā un -4,04 h\*mmol/l (-72,83 h\*mg/dl) liraglutīda grupā. To apstiprināja arī 8 nedēļu ilgs pētījums, salīdzinot ar liraglutīdu, ko lietoja pirms brokastīm kombinācijā ar glargīna insulīnu kopā ar metformīnu vai bez tā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Lyxumia klīniskā efektivitāte un drošums tika vērtēts deviņos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās 4508 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu (2869 pacienti tika randomizēti liksizenatīda lietošanai, 47,5 % bija vīrieši, bet 52,5 % - sievietes, 517 bija 65 gadus veci un vecāki).

Lyxumia efektivitāte tika vērtēta arī divos pētījumos - randomizētā, atklātā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā (salīdzinot ar eksenatīdu vai glulizīna insulīnu) un pētījumā par injicēšanu ēdienreīžu laikā (kopā 1067 pacienti randomizēti liksizenatīda lietošanai).

Lyxumia efektivitāte un drošums par 70 gadiem vecākiem pacientiem tika vērtēts īpaši plānotā placebo kontrolētā pētījumā (176 pacienti tika randomizēti liksizenatīda lietošanai, ieskaitot 62 pacientus  $\geq 75$  gadu vecumā).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā par kardiovaskulāru iznākumu (ELIXA) iekļāva 6068 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kam iepriekš bijis akūts koronārs sindroms (3034 randomizēja liksizenatīda lietošanai, ieskaitot 198 pacientus  $\geq 75$  gadu vecumā un 655 pacientus ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem).

Pabeigtajos III fāzes pētījumos novēroja, ka 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās aptuveni 90 % pacientu varēja turpināt lietot 20  $\mu\text{g}$  Lyxumia balstdevu vienreiz dienā.

- Glikēmijas kontrole

#### *Papildterapija kombinācijai ar perorāliem pret diabēta līdzekļiem*

Lyxumia kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, pioglitazonu vai šo līdzekļu kombināciju 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās statistiski nozīmīgi pazemināja HbA<sub>1c</sub> līmeni, glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā un postprandiālo glikozes līmeni 2 stundas pēc pārbaudes maltītes (2. un 3. tabula), salīdzinot ar placebo. HbA<sub>1c</sub> samazinājums bija nozīmīgs, lietojot vienreiz dienā no rīta vai vakarā.

Šī ietekme uz HbA<sub>1c</sub> ilgstošos pētījumos saglabājās līdz 76 nedēļām ilgi.

#### Papildterapija atsevišķi lietotam metformīnam

2. tabula. Placebo kontrolēti pētījumi kombinācijā ar metformīnu (24 nedēļu rezultāti).

	Metformīns kā pamata terapija				
	Liksizenatīds 20 $\mu\text{g}$ (N= 160)	Placebo (N= 159)	Liksizenatīds 20 $\mu\text{g}$		Placebo (N= 170)
			No rīta (N= 255)	Vakarā (N= 255)	
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>					
Sākuma stāvoklī	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacienti (%), kas sasniedz HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Vidējā ķermeņa masa (kg)</b>					
Sākuma stāvoklī	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā konstatēja, ka 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda beigās Lyxumia lietošana vienreiz dienā HbA<sub>1c</sub> līmeni pazemina par 0,79 %, bet eksenatīda lietošana divreiz dienā — par 0,96 %; vidējā atšķirība starp terapijām bija 0,17 % (95 % TI: 0,033, 0,297), un liksizenatīda grupā (48,5 %) un eksenatīda grupā (49,8 %) līdzīgs procentuālais pacientu daudzums sasniedza par 7 % zemāku HbA<sub>1c</sub> līmeni.

Sliktas dūšas sastopamība liksizenatīda grupā bija 24,5 %, salīdzinot ar 35,1 % grupā, kurā eksenatīdu lieto divreiz dienā, un simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība, lietojot liksizenatīdu, bija 2,5 % 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda laikā, salīdzinot ar 7,9 % eksenatīda grupā.

24 nedēļas ilgā atklātā pētījumā, lietojot liksizenatīdu pirms dienas galvenās maltītes, tas bija līdzvērtīgs pirms brokastīm lietotam liksizenatīdam attiecībā uz HbA<sub>1c</sub> samazināšanu (vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes: -0,65 %, salīdzinot ar -0,74 %). Līdzīgu HbA<sub>1c</sub> samazinājumu novēroja neatkarīgi no tā, kura maltīte bija galvenā (brokastis, pusdienas vai vakariņas). Pētījuma beigās 43,6 % (galvenās maltītes grupa) un 42,8 % (brokastu grupa) pacientu HbA<sub>1c</sub> bija mazāks par 7 %. Par sliktu dūšu ziņots 14,7 % un 15,5 % pacientu un par simptomātisku hipoglikēmiju 5,8 % un 2,2 % pacientu attiecīgi galvenās maltītes un brokastu grupā.

Papildterapija atsevišķi lietotam vai kombinācijā ar metformīnu lietotam sulfonilurīnvielas atvasinājumam

3. tabula. Placebo kontrolēts pētījums kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (24 nedēļu rezultāti)

	Sulfonilurīnvielas atvasinājums kā pamata terapija, lietojot kopā ar metformīnu vai bez tā	
	Liksizenatīds 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>		
Sākuma stāvoklī	8,28	8,22
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,85	-0,10
<b>Pacienti (%), kas sasniedz HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	36,4	13,5
<b>Vidējā ķermeņa masa (kg)</b>		
Sākuma stāvoklī	82,58	84,52
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-1,76	-0,93

Papildterapija atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu lietotam pioglitazonam

Klīniskajā pētījumā, pievienojot liksizenatīdu pioglitazonam (lietotam kopā ar metformīnu vai bez tā), pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar pioglitazonu, 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda beigās HbA<sub>1c</sub> samazinājās par 0,90 %, salīdzinot ar sākuma stāvokli, turpretim placebo grupā HbA<sub>1c</sub> samazinājās par 0,34 %, salīdzinot ar sākuma stāvokli. 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda beigās par 7 % zemāka HbA<sub>1c</sub> vērtība bija sasniegta 52,3 % liksizenatīda grupas pacientu un 26,4 % placebo grupas pacientu.

24 nedēļas ilgajā terapijas pamatperiodā sliktu dūšu novēroja 23,5 % liksizenatīda grupas pacientu un 10,6 % placebo grupas pacientu, un simptomātisku hipoglikēmiju novēroja 3,4 % liksizenatīda grupas pacientu un 1,2 % placebo grupas pacientu.

*Papildterapija kombinētai terapijai ar bazālo insulīnu*

Lietojot Lyxumia kopā tikai ar bazālo insulīnu vai kopā ar bazālo insulīnu un metformīnu, vai kopā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinājumā ar placebo konstatēja statistiski nozīmīgu HbA<sub>1c</sub> samazinājumu un divu stundu postprandiālā glikozes līmeņa pazeminājumu pēc testa maltītes.

4. tabula. Placebo kontrolēti pētījumi kombinācijā ar bazālo insulīnu (24 nedēļu rezultāti)

	Bazālais insulīns kā pamata terapija, atsevišķi vai kombinācijā ar metformīnu		Bazālais insulīns kā pamata terapija, atsevišķi vai kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu*	
	Liksizenatīds 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Liksizenatīds 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>				
Sākuma stāvoklī	8,39	8,38	8,53	8,53
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacienti (%), kas sasniedz HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Vidējais ārstēšanas ilgums ar bazālo insulīnu pētījuma sākumā (gadi)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Vidējās bazālā insulīna devas izmaiņas (V)</b>				
Sākuma stāvoklī	53,62	57,65	24,87	24,11
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Vidējā ķermeņa masa (kg)</b>				
Sākuma stāvoklī	87,39	89,11	65,99	65,60
Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* novērtēts aziātu populācijā

Klīnisko pētījumu veica insulīnu iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot perorālos pret diabēta līdzekļus. Šim pētījumam bija 12 nedēļu ilgs ievadperiods ar glargīna insulīna lietošanas uzsākšanu un devas titrēšanu un 24 nedēļu ilgs ārstēšanas periods, kura laikā pacienti saņēma liksizenatīdu vai placebo kombinācijā ar glargīna insulīnu un metformīnu, kā arī tiazolidīndioniem vai bez tiem. Šajā periodā nepārtraukti titrēja glargīna insulīna devu.

12 nedēļu ilgā ievadperioda laikā glargīna insulīna pievienošana un devas titrēšana samazināja HbA<sub>1c</sub> par aptuveni 1 %. Liksizenatīda pievienošana izraisīja nozīmīgi izteiktāku HbA<sub>1c</sub> pazeminājumu par 0,71 % liksizenatīda grupā, salīdzinot ar 0,40 % placebo grupā. 24 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda beigās 56,3 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu sasniedza HbA<sub>1c</sub> mazāku par 7 %, salīdzinot ar 38,5 % placebo grupā.

24 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā 22,4 % ar liksizenatīdu ārstēto pacientu ziņoja par vismaz vienu simptomātisku hipoglikēmijas gadījumu, salīdzinot ar 13,5 % placebo grupā. Hipoglikēmijas sastopamība liksizenatīda grupā bija paaugstināta galvenokārt pirmajās sešās ārstēšanas nedēļās un pēc tam bija līdzīga kā placebo grupā.

Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas saņēma bazālo insulīnu kombinācijā ar 1 – 3 perorāliem pret diabētu līdzekļiem, tika iekļauti atklātā, randomizētā pētījumā par insulīna lietošanas intensificēšanu. Pēc 12 nedēļu glargīna insulīna titrēšanas, lietojot vai nelietojojot metformīnu, pacienti, kas nerasniedza atbilstošu glikozes līmeņa kontroli, tika randomizēti vienas liksizenatīda dienas devas vai vienas glulizīna insulīna dienas devas (abas pirms galvenās maltītes) pievienošanai vai glulizīna insulīna trīs reizes dienā pievienošanai 26 nedēļas.

HbA<sub>1c</sub> samazināšanās līmenis grupās bija līdzīgs (sk. 5. tabulu).

Atšķirībā no abu glulizīna insulīnu lietošanas shēmām liksizenatīds samazināja ķermeņa masu (sk. 5. tabulu).

Simptomātisku hipoglikēmijas gadījumu sastopamība mazāka bija liksizenatīda grupā (36 %), salīdzinot ar glargīna insulīna lietošanu reizi un trīs reizes dienā (attiecīgi 47 % un 52 %).

5. tabula. Aktīvi kontrolēts pētījums kombinācijā ar bazālo insulīnu, lietojot vai nelietojojot metformīnu (26 nedēļu rezultāti) - modificētā ārstēšanai paredzētā (mITT) un drošuma populācija

	Liksizenatīds	Glulizīna insulīns reizi dienā	Glulizīna insulīns trīs reizes dienā
<b>Vidējā HbA<sub>1c</sub> vērtība (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,63	-0,58	-0,84
Liksizenatīda vidējā atšķirība (VA) pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar 95% TI		-0,05 (0,059) (-0,170 līdz 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 līdz 0,328)
<b>Vidējā ķermeņa masa</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,63	+1,03	+1,37
Liksizenatīda vidējā atšķirība (VA) pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar 95% TI		-1,66 (0,305) (-2,257 līdz -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 līdz -1,396)*

\*p<0,0001

- Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā

Placebo kontrolētos pētījumos 24 nedēļas ilgā terapijas pamatperioda beigās glikozes līmeņa pazeminājums plazmā tukšā dūšā, kas iegūts, lietojot Lyxumia, bija robežās no 0,42 mmol/l līdz 1,19 mmol/l (no 7,6 līdz 21,4 mg/dl), salīdzinot ar sākuma stāvokli.

- Glikozes līmenis pēc ēšanas

Lietojojot Lyxumia, postprandiālais glikozes līmenis divas stundas pēc testa maltītes pazeminājās statistiski vairāk, nekā lietojot placebo, neatkarīgi no lietotās pamata terapijas. Visos pētījumos, kuros mērīja postprandiālo glikozes līmeni, 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās samazinājums, lietojot Lyxumia, bija robežās no 4,51 līdz 7,96 mmol/l (no 81,2 līdz 143,3 mg/dl), salīdzinot ar sākuma stāvokli 26,2 % - 46,8 % pacientu postprandiālais glikozes līmenis divas stundas pēc ēšanas bija mazāks par 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Ķermeņa masa

Lietojojot Lyxumia kombinācijā ar metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, 24 nedēļu terapijas pamatperioda beigās konstatēja noturīgu ķermeņa masas samazinājumu diapazonā no -1,76 līdz -2,96 kg, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli diapazonā no 0,38 līdz 1,80 kg novēroja arī tiem pacientiem, kuri saņēma liksizenatīdu un tikai stabilu bazālā insulīna devu vai bazālo insulīnu kombinācijā ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu.



Pacientiem, kas insulīna lietošanu uzsāka pirmo reizi, ķermeņa masa liksizenatīda grupā saglabājās gandrīz nemainīga, bet placebo grupā konstatēja pieaugumu. Ķermeņa masas samazinājums ilgstošos pētījumos saglabājās līdz 76 nedēļām ilgi.

Ķermeņa masas samazinājums nav atkarīgs no sliktas dūšas vai vemšanas rašanās.

- Bēta šūnu funkcija

Klīniskie pētījumi ar Lyxumia liecināja par labāku bēta šūnu funkciju, novērtējot bēta šūnu funkciju ar homeostāzes modeli (HOMA-β).

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (n=20) pēc vienreizējas Lyxumia devas lietošanas konstatēja pirmās fāzes insulīna sekrēcijas atjaunošanos un labāku otrās fāzes insulīna sekrēciju kā atbildes reakciju uz intravenozu glikozes bolus devas ievadīšanu.

- Kardiovaskulārais novērtējums

Nevienā placebo kontrolētā III fāzes pētījumā pacientiem ar 2. tipa diabētu nekonstatēja vidējā sirdsdarbības ātruma palielināšanos.

Trešās fāzes placebo kontrolētos pētījumos konstatēja vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos attiecīgi pat par 2,1 mmHg un 1,5 mmHg.

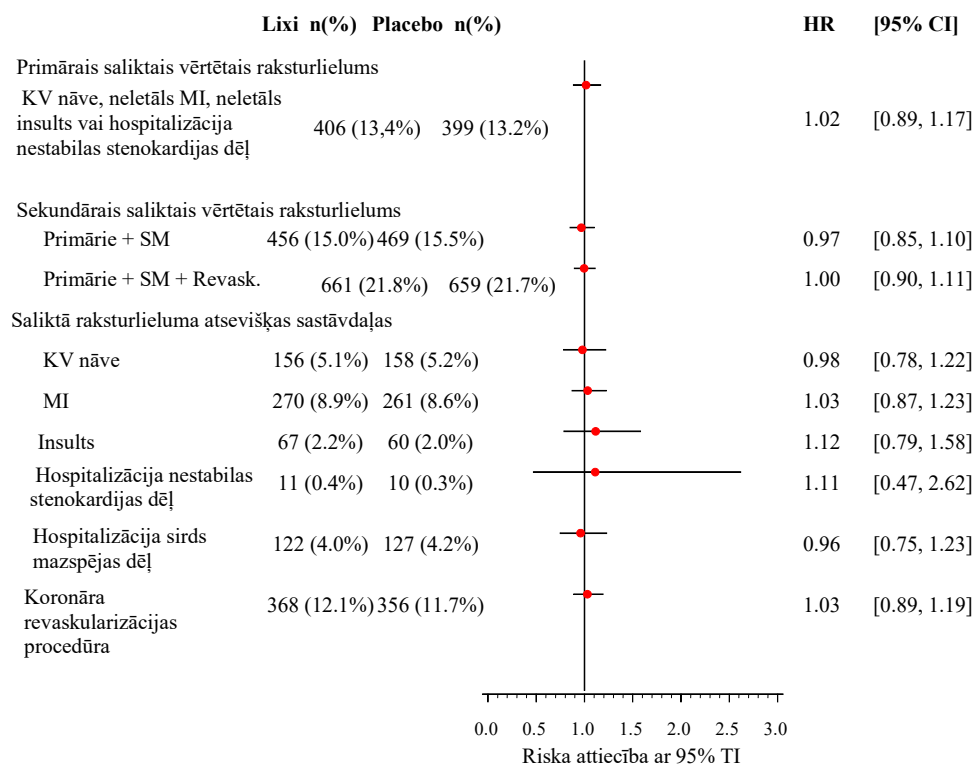
Pētījums ELIXA bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, starptautisks pētījums, kurā vērtēja kardiovaskulāros (KV) iznākumus ārstēšanas laikā ar liksizenatīdu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc nesen bijuša akūta koronāra sindroma.

Kopumā 6068 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu placebo vai 20 μg liksizenatīda lietošanai (pēc 10 μg sākumdevas pirmajās 2 nedēļās).

Deviņdesmit seši procenti pacientu abās ārstēšanas grupās pabeidza pētījumu saskaņā ar protokolu un pētījuma beigās veselības stāvoklis bija zināms 99,0 % un 98,6 % pacientu, kas attiecīgi bija saņēmuši liksizenatīdu vai placebo. Liksizenatīda grupā ārstēšanas ilguma mediāna bija 22,4 mēneši un 23,3 mēneši placebo grupā, pētījuma novērošanas ilguma mediāna bija attiecīgi 25,8 un 25,7 mēneši. Vidējais HbA1c (±SN) liksizenatīda un placebo grupās attiecīgi bija 7,72 % (±1,32) un 7,64 % (±1,28) sākumā un attiecīgi 7,46 % (±1,51) un 7,61 % (±1,48) pēc 24 mēnešiem.

Primārā un sekundārā saliktā vērtētā efektivitātes raksturlieluma rezultāti un visu saliktā vērtētā raksturlieluma atsevišķu sastāvdaļu rezultāti parādīti 1. attēlā.

### 1. attēls. *Forest diagramma: katra atsevišķa kardiovaskulāra notikuma analīze -- ITT populācija*



KV: kardiovaskulārs, MI: miokarda infarkts, HM: hospitalizācija sirds mazspējas dēļ, Revask.: koronāras revaskularizācijas procedūra, RA: riska attiecība, TI: ticamības intervāls.

#### Gados vecāki pacienti

##### *Cilvēki $\geq 70$ gadu vecumā*

Liksizenatīda efektivitāte un drošums cilvēkiem  $\geq 70$  gadu vecumā ar 2. tipa cukura diabētu tika vērtēts dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 24 nedēļas ilgā pētījumā. Novājināti pacienti, arī pacienti ar nepietiekama barojuma risku, pacienti ar nesenu bijušiem kardiovaskulāriem traucējumiem un pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem kognitīviem traucējumiem netika iekļauti. Pavisam tika randomizēti 350 pacienti (randomizācijas attiecība 1:1). 37% pacientu bija  $\geq 75$  gadus veci (N=131) un 31% bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (N=107). Pacienti saņēma perorālu pret diabēta zāļu (PAZ) stabilu(-as) devu(-as) un/vai bazālo insulīnu kā pamatterapiju. Sulfonilurīnvielas atvasinājumi vai glinīdi netika izmantoti pamatterapijā ar bazālo insulīnu.

Liksizenatīds nozīmīgi mazināja HbA1c (-0,64% pārmaiņas, salīdzinot ar placebo; 95% TI: no -0,810% līdz -0,464%;  $p < 0,0001$ ) no sākotnējā vidējā HbA1c 8,0%.

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Lyxumia visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

#### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu liksizenatīda uzsūkšanās notiek strauji un to neietekmē lietotā deva. Neatkarīgi no devas un no tā, vai liksizenatīdu lietoja vienreizējas vai

vairāku devu veidā, vidējais  $t_{max}$  pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir 1 – 3,5 stundas. Ievadot liksizenatīdu subkutāni vēderā, augšstilbā vai rokā, tā uzsūkšanās ātrums klīniski nozīmīgi neatšķiras.

#### Izkliede

Liksizenatīda saistīšanās ar cilvēka olbaltumvielām ir mērena (55 %).

Šķietamais izklijes tilpums pēc liksizenatīda subkutānas ievadīšanas (Vz/F) ir aptuveni 100 l.

#### Biotransformācija un eliminācija

Tā kā liksizenatīds ir peptīds, tā eliminācija notiek glomerulārās filtrācijas ceļā, pēc tam notiek tubulāra reabsorbcija un turpmāka metaboliska sadalīšanās, kā rezultātā veidojas mazāki peptīdi un aminoskābes, kas tiek atkārtoti izmantotas olbaltumvielu metabolismā.

Pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 3 stundas, un vidējais šķietamais klīrens (CL/F) bija aptuveni 35 l/h.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem (pēc *Cockcroft-Gault* formulas aprēķinātais kreatinīna klīrens 60-90 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrens 30-60 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens 15-30 ml/min) AUC bija palielinājies par attiecīgi 46 %, 51 % un 87 %.

##### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Tā kā liksizenatīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, farmakokinētikas pētījums pacientiem ar akūtiem vai hroniskiem aknu darbības traucējumiem nav veikts. Nav gaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt liksizenatīda farmakokinētiku.

##### *Dzimums*

Dzimums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz liksizenatīda farmakokinētiku.

##### *Rase*

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu rezultātiem baltās rases pārstāvjiem, japāņiem un ķīniešiem, secināms, ka etniskā izcelsme neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz liksizenatīda farmakokinētiku.

##### *Gados vecāki cilvēki*

Vecumam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz liksizenatīda farmakokinētiku.

Lietojot 20 µg liksizenatīda farmakokinētikas pētījumā gados vecākiem ar diabētu neslimojošiem pētījuma dalībniekiem, gados vecākiem cilvēkiem (11 pētījuma dalībnieki vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 7 pētījuma dalībnieki  $\geq 75$  gadus veci) liksizenatīda AUC palielinājās vidēji par 29 %, salīdzinot ar 18 pētījuma dalībniekiem 18 – 45 gadu vecumā, kas, iespējams, saistīts ar pavājinātu nieru darbību gados vecākiem cilvēkiem.

##### *Ķermeņa masa*

Ķermeņa masa neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz liksizenatīda AUC.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksikoloģiju neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Divus gadus ilgos subkutānas kancerogēnēzes pētījumos žurkām un pelēm konstatēja neletālus vairogdziedzera C šūnu audzējus. Uzskata, ka šīs izmaiņas izraisa negenotoksisks GLP-1 receptoru pastarpināts mehānisms, pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. C šūnu hiperplāziju un adenomu žurkām konstatēja, lietojot visas devas, un līmeni bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (NOAEL) nav iespējams definēt. Pelēm šī ietekme radās pie iedarbības līmeņa, kas 9,3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot terapeitisku devu. Pelēm C šūnu karcinomas nekonstatēja un žurkām C šūnu

karcinoma radās pie iedarbības līmeņa, kas terapeitiskās devas iedarbības līmeni cilvēkam pārsniedza aptuveni 900 reizi. Divus gadus ilgajā subkutānas kancerogenitātes pētījumā pelēm vidējas devas grupā konstatēja trīs adenokarcinomas gadījumus ar statistiski nozīmīgu pieaugumu, kas atbilst 97 reizes lielākai iedarbībai. Ar ārstēšanu saistītu ietekmi nekonstatēja.

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu nelabvēlīgu ietekmi uz žurku tēviņu un mātišu auglību.

Ar liksizenatīdu ārstētiem suņiem konstatēja atgriezeniskus sēklinieku un sēklinieku piedēkļu bojājumus. Veseliem vīriešiem līdzīgu ietekmi uz spermatogēzi nekonstatēja. Embriofetālās attīstības pētījumos anomālijas, augšanas aizturi, pārkaulošanās aizturi un ietekmi uz skeletu žurkām novēroja pie visām devām (piecas reizes izteiktāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku), un trušiem - lietojot lielas liksizenatīda devas (32 reizes izteiktāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku). Abām sugām konstatēja nelielu toksisku ietekmi uz māti, kas izpaudās kā mazs barības patēriņš un samazināta ķermeņa masa. Novēroja pavājinātu jaundzimušo vīrišķā dzimuma žurkulēnu augšanu pēc lielu liksizenatīda devu lietošanas vēlīnā grūsnības un zīdīšanas laikā, kā rezultātā nedaudz palielinājās novērotā mazuļu mirstība

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glicerīns 85 %  
Nātrija acetāta trihidrāts  
Metionīns  
Metakrezols  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrija hidroksīda šķīdums (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

*Pēc pirmās lietošanas reizes: 14 dienas*

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).  
Nesasaldēt.  
Neglabāt saldētavas tuvumā.

Pēc pirmās lietošanas reizes: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.  
Neglabāt ar pievienotu adatu. Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu vāciņu, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Terapijas uzsākšanas iepakojums

Pirmās hidrolītiskās klases stikla kārtridžs ar (brombutil) gumijas virzuli, (alumīnija) vāciņi ar atlocītām sānu malām un ievietotiem laminētiem noslēdzošiem diskiem (brombutilgumija iekšpusē un poliizoprēns ārpusē). Katrs kārtridžs ir ievietots vienreiz lietojamā pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojums, kurā ir viena zaļa Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļirce un viena purpursarkana Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļirce.  
Katrā zaļajā pildspalvveida pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, ar to var injicēt 14 devas pa 10 µg.  
Katrā purpursarkanajā pildspalvveida pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, ar to var injicēt 14 devas pa 20 µg.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Lyxumia nedrīkst lietot, ja pilnšļirce ir bijusi sasalusi.

Lyxumia var lietot ar 29. – 32. izmēra vienreiz lietojamām pildspalvveida pilnšļirču adatām.

Pildspalvveida pilnšļirču adatas nav iepakojumā.

Pacientam jānorāda, ka adata ir jāizmet pēc katras lietošanas reizes saskaņā ar vietējām prasībām, un pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā bez pievienotas adatas. Tas palīdz novērst piesārņošanu un iespējamu adatas nosprostošumu. Pildspalvveida pilnšļirci drīkst lietot tikai viens patients.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/811/005 (1 pildspalvveida pilnšļirce + 1 pildspalvveida pilnšļirce)

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. 01. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 18. septembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām  
Lixisenatide

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena deva (0,2 ml) satur 10 mikrogramus liksizenatīda (50 mikrogrami/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: glicerīns 85 %, nātrija acetāta trihidrāts, metionīns, metakrezols (sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā), sāļsskābe un nātrija hidroksīda šķīdums (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce ar 3 ml (14 devas)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Iznīciniet pildspalvveida pilnšļirci 14 dienas pēc pirmās lietošanas reizes

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Pirms pirmās lietošanas  
Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Neglabāt saldētavas tuvumā.

Pēc pirmās lietošanas reizes

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ar uzliktu vāciņu, lai pasargātu no gaismas.

Neuzglabāt ar pievienotu adatu.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/811/001 - I pildspalvveida pilnšļirce

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lyxumia 10

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (BALSTTERAPIJAS IEPAKOJUMS)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām  
Lixisenatidum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena deva (0,2 ml) satur 20 mikrogramus liksizenatīda (100 mikrogrami/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: glicerīns 85 %, nātrija acetāta trihidrāts, metionīns, metakrezols (sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā), sāļsskābe un nātrija hidroksīda šķīdums (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

Viena 3 ml pildspalvveida pilnšļirce (14 devas)  
Divas 3 ml pildspalvveida pilnšļirces (2 x 14 devas)  
Sešas 3 ml pildspalvveida pilnšļirces (6 x 14 devas)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Iznīciniet pildspalvveida pilnšļirci 14 dienas pēc pirmās lietošanas reizes

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### Pirms pirmās lietošanas

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Neglabāt saldētavas tuvumā.

### Pēc pirmās lietošanas reizes

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ar uzliktu vāciņu, lai pasargātu no gaismas.

Neuzglabāt ar pievienotu adatu.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/811/002 - 1 pildspalvveida pilnšļirce  
EU/1/12/811/003 - 2 pildspalvveida pilnšļirces  
EU/1/12/811/004 - 6 pildspalvveida pilnšļirces

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lyxumia 20

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (28 DIENU TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām  
Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām  
Lixisenatidum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena deva (0,2 ml) satur 10 vai 20 mikrogramus liksizenatīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: glicerīns 85 %, nātrija acetāta trihidrāts, metionīns, metakrezols (sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā), sāļsskābe un nātrija hidroksīda šķīdums (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

##### **Šķīdums injekcijām**

Terapijas uzsākšanas iepakojums

Katrā divu pildspalvveida pilnšļirču iepakojumā četru nedēļu terapijas shēmai ir:

Viena 3 ml pildspalvveida pilnšļirce ar 14 devām pa 10 mikrogramiem

Viena 3 ml pildspalvveida pilnšļirce ar 14 devām pa 20 mikrogramiem

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

##### ***Uzdruka iekšpusē:***

Pirms Lyxumia pildspalvveida pilnšļirču lietošanas rūpīgi izlasiet lietošanas instrukciju.

Jums jāsāk ārstēšana ar zaļo Lyxumia 10 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirci.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Iznīciniet pildspalvveida pilnšļirci 14 dienas pēc pirmās lietošanas reizes

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**Pirms pirmās lietošanas

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Neglabāt saldētavas tuvumā.

Pēc pirmās lietošanas reizes

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ar uzliktu vāciņu, lai pasargātu no gaismas.

Neuzglabāt ar pievienotu adatu.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/811/005 - 2 pildspalvveida pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lyxumia  
10  
20

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Lyxumia 10 µg injekcija  
Lixisenatidum  
Subkutānai lietošanai

**2. LIETOŠANAS METODE**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3 ml (14 devas)

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Lyxumia 20 µg injekcija  
Lixisenatidum  
Subkutānai lietošanai

**2. LIETOŠANAS METODE**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3 ml (14 devas)

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

### Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

*lixisenatidum*

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Lyxumia un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lyxumia lietošanas
3. Kā lietot Lyxumia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lyxumia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Lyxumia un kādam nolūkam tās lieto**

Lyxumia satur aktīvo vielu liksizenatīdu.

Tās ir injicējamas zāles, ko lieto, lai palīdzētu Jūsu organismam kontrolēt cukura līmeni asinīs tad, kad tas ir pārāk augsts. Tās lieto pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Lyxumia lieto kopā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, ja ar tām neizdodas pietiekami kontrolēt glikozes līmeni asinīs. Tās var būt:

- iekšķīgi lietojamie pret diabēta līdzekļi (piemēram, metformīns, pioglitazons, sulfonilurīnvielas atvasinājumi) un/vai
- bazālais insulīns, insulīna veids, kas darbojas visu dienu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Lyxumia lietošanas**

**Nelietojiet Lyxumia šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret liksizenatīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Lyxumia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts vai „diabētiskā ketoacidoze” (diabēta komplikācija, kas rodas, kad organisms nespēj noārdīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ), jo šīs zāles nebūs Jums piemērotas;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- ja Jums ir smagi kuņģa vai zarnu darbības traucējumi, piemēram, kuņģa muskuļu slimība, ko dēvē par „gastroparēzi” un kas izraisa kuņģa iztukšošanās aizkavēšanos;
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai Jums tiek veikta dialīze, jo šo zāļu lietošana nebūs ieteicama;

- ja Jūs lietojat arī sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu. Tas tādēļ, ka var pazemināties glikozes līmenis asinīs (rasties hipoglikēmija). Jūsu ārsts var vēlēties kontrolēt Jums glikozes līmeni asinīs un tad pieņemt lēmumu par bazālā insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšanu. Lyxumia nevajadzētu lietot kombinācijā ar bazālo insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu;
- ja Jūs lietojat citas zāles, jo ir zāles, piemēram, antibiotikas vai pret kuņģa skābes iedarbību izturīgas tabletes vai kapsulas, kurām nevajadzētu palikt kuņģī pārāk ilgi (skatīt apakšpunktu „Citas zāles un Lyxumia”);
- ja Jums ir šķidruma zudums/dehidratācija, piemēram, vemšanas, sliktas dūšas un caurejas gadījumā. Svarīgi ir izvairīties no dehidratācijas, dzerot daudz šķidruma, īpaši uzsākot ārstēšanu ar Lyxumia;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt aizdusu vai potīšu pietūkumu, jo pieredze šai pacientu grupai ir ierobežota.

### **Bērni un pusaudži**

Nav pieredzes par Lyxumia lietošanu bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam un tādēļ Lyxumia nav ieteicams lietot šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Lyxumia**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Lyxumia var ietekmēt dažu iekšķīgi lietojamo zāļu iedarbību. Dažas zāles, piemēram, antibiotikas vai pret kuņģa skābes iedarbību izturīgas tabletes vai kapsulas, kurām nevajadzētu palikt kuņģī pārāk ilgi, var būt jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc Lyxumia injekcijas.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Lyxumia nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai Lyxumia var kaitēt nedzimušam bērnam. Lyxumia nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Nav zināms, vai Lyxumia izdalās mātes pienā. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja lietojat Lyxumia kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu, Jums var pazemināties glikozes līmenis asinīs (rasties hipoglikēmija). Tas var apgrūtināt koncentrēšanos, un Jūs varat just reiboni vai miegainību. Ja tā notiek, nevadiet automašīnu, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no Lyxumia sastāvdaļām**

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas. Šīs zāles satur metakrezolu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **3. Kā lietot Lyxumia**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **Cik daudz zāļu jāinjicē**

- Sākumdeva ir 10 mikrogramu vienreiz dienā pirmās 14 dienas – injicējiet, izmantojot **zaļo** pildspalvveida pilnšļirci.
- Pēc tam deva būs 20 mikrogramu vienreiz dienā, izmantojot **purpursarkano** pildspalvveida pilnšļirci.

### **Kad jāveic injekcija**

Injicējiet Lyxumia stundas laikā pirms jebkuras dienas maltītes. Lyxumia ieteicams injicēt katru dienu pirms vienas un tās pašas maltītes, kuru Jūs izvēlaties par ērtāko injekcijas veikšanai.

### **Kur veikt injekciju**

Injicējiet Lyxumia ādā (zemādā) vēdera, augšstilba vai augšdelma apvidū.

### **Pildspalvveida pilnšļirču lietošanas apmācība**

Pirms lietosit pildspalvveida pilnšļirci pirmo reizi, ārsts vai medmāsa Jums parādīs, kā jāveic Lyxumia injekcija.

- **Vienmēr izlasiet kastītē ievietotos „Norādījumus par lietošanu”.**
- **Vienmēr lietojiet pildspalvveida pilnšļirci saskaņā ar lietošanas instrukcijā sniegtajiem norādījumiem.**

### **Cita nozīmīga informācija par pildspalvveida pilnšļirču lietošanu**

Vairāk informācijas par pildspalvveida pilnšļirču lietošanu ir sniegts sadaļā “Norādījumi par lietošanu”. Nozīmīgākie punkti:

- Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet jaunu adatu. Adata ir jāizmet pēc katras lietošanas reizes, atbilstošā konteinerā aso priekšmetu savākšanai. Aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai uzzinātu, kā atbrīvoties no asiem priekšmetiem.
- Lietojiet tikai ar Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci saderīgas adatas (skatīt "Norādījumi par lietošanu").
- **Jums jāaktivizē Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce pirms pirmās lietošanas reizes.** Tas nepieciešams tādēļ, lai pārlicinātos, ka tā darbojas pareizi un ka Jūsu pirmās injekcijas deva ir pareiza.
- Ja domājat, ka Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce varētu būt bojāta, nelietojiet to. Paņemiet jaunu. Nemēģiniet labot pildspalvveida pilnšļirci.

### **Ja esat lietojis Lyxumia vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Lyxumia vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Pārāk liela Lyxumia deva var izraisīt sliktu dūšu vai vemšanu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Lyxumia**

Ja esat izlaidis Lyxumia devu, varat injicēt to stundas laikā pirms nākamās maltītes. Nelietojiet divas devas vienā reizē, lai kompensētu aizmirsto injekciju.

### **Ja pārtraucat lietot Lyxumia**

Nepārtrauciet Lyxumia lietošanu, kamēr neesat apspriedies ar ārstu. Ja pārtraucat Lyxumia lietošanu, Jums var paaugstināties glikozes līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacienti, kuri saņem Lyxumia, retāk ziņots par dažām smagām alerģiskām reakcijām (piemēram, anafilaksi). Ja Jums rodas tādi simptomi kā sejas, mēles vai rīkles pietūkums, kas apgrūtina elpošanu, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Ja Jums ir kāda no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Lyxumia lietošanu un sazinieties ar ārstu:

- stipras nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kā arī slikta dūša un vemšana, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes.

Biežākās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Lyxumia, un kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem (ļoti bieži), bija slikta dūša (nelabums) un vemšana. Šīs blakusparādības lielākoties bija vieglas un parasti izzuda laika gaitā.

Citas blakusparādības ir:

Ļoti biežas blakusparādības: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Caureja
- Galvassāpes
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), īpaši lietojot Lyxumia kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu

Zema cukura līmeņa asinīs brīdinošās pazīmes var būt auksti sviedri, vēsa bāla āda, galvassāpes, miegainība, vājums, reibonis, apjukums vai aizkaitināmība, izsalkums, ātra sirdsdarbība un nervozitāte. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā rīkoties zema cukura līmeņa asinīs gadījumā.

Hipoglikēmijas iespējamība ir lielāka, ja lietojat arī sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bazālo insulīnu. Ārsts Jums var samazināt šo zāļu devu, pirms Jūs sākat lietot Lyxumia.

Biežas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Gripa
- Saaukstēšanās (augšējo elpceļu infekcija)
- Reibonis
- Gremošanas traucējumi (dispepsija)
- Muguras sāpes
- Cistīts
- Vīrusu infekcija
- Zems cukura līmenis asinīs (lietojot Lyxumia kopā ar metformīnu)
- Miegainība
- Reakcijas injekcijas vietā (piemēram, nieze)

Retāk sastopamas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Nātrene
- Žultsakmeņi
- Iekaisis žultspūslis

Reti: var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem

- Kavēta kuņģa iztukšošanās

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Lyxumia**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts pildspalvveida pilnšļirces marķējumā un uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Pirms pirmās lietošanas

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Neglabāt saldētavas tuvumā.

### Pildspalvveida pilnšļirces lietošanas laikā



Pildspalvveida pilnšļirci var lietot 14 dienas, ja to uzglabā temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt. Neuzglabāt ar pievienotu adatu. Ja nelietojat pildspalvveida pilnšļirci, uzglabājiet to ar uzliktu vāciņu, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Lyxumia satur**

- Aktīvā viela ir liksizenatīds.
- Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām: katra deva satur 10 mikrogramus liksizenatīda (50 mikrogramu vienā ml).
- Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām: katra deva satur 20 mikrogramus liksizenatīda (100 mikrogramu vienā ml).
- Citas sastāvdaļas ir glicerīns 85 %, nātrija acetāta trihidrāts, metionīns, metakrezols, sāļsskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīda šķīdums (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

### **Lyxumia ārējais izskats un iepakojums**

Lyxumia ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām (injekcija), kas iepildīts pildspalvveida pilnšļircē ievietotā stikla kārtidzā.

Katra zaļā Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļirce satur 3 ml šķīduma, nodrošinot 14 devas pa 10 mikrogramiem. Iepakojumā ir viena pildspalvveida pilnšļirce.

Katra purpursarkanā Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļirce satur 3 ml šķīduma, nodrošinot 14 devas pa 20 mikrogramiem. Iepakojumā 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Ir pieejams arī terapijas uzsākšanas iepakojums lietošanai pirmajās 28 terapijas dienās. Terapijas uzsākšanas iepakojums satur vienu zaļu pildspalvveida pilnšļirci ar 10 mikrogramiem Lyxumia šķīduma injekcijām un vienu purpursarkanu pildspalvveida pilnšļirci ar 20 mikrogramiem Lyxumia šķīduma injekcijām.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **Ražotājs:**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Italia**

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)

800 536389 (altre domande)

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

## Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām

Liksizenatīds

### NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 14 devas, katrā devā ir **10 mikrogramu aktīvās vielas/0,2 ml**.

### 1. sadaļa – NOZĪMĪGA INFORMĀCIJA

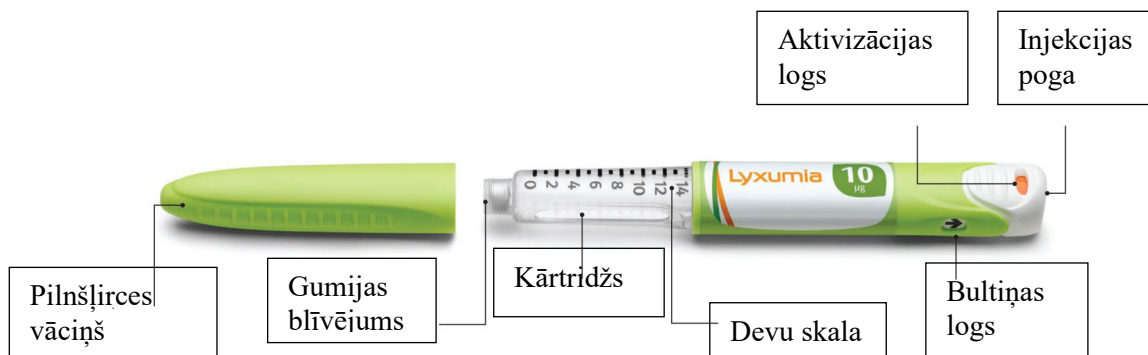
**Pirms Lyxumia pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet šos norādījumus.**  
Saglabājiet šo instrukciju, lai vēlāk varētu pārlasīt.

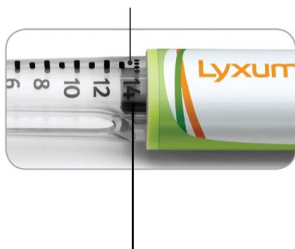
#### Informācija par Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci

Lyxumia ir pieejams pildspalvveida pilnšļircē injekcijām.

- **Injicējiet tikai vienu devu dienā.**
- Katrā Lyxumia pildspalvveida pilnšļircē ir 14 iepriekš iestatītas devas. Katra deva nav jānomēra.
- Pirms pilnšļirces lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu par to, kā pareizi jāveic injekcija.
- Ja pats nevarat pilnībā ievērot visus norādījumus vai nespējat lietot pildspalvveida pilnšļirci (piemēram, ja Jums ir redzes traucējumi), lietojiet to tikai tad, ja Jums kāds palīdz.

#### Par Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci



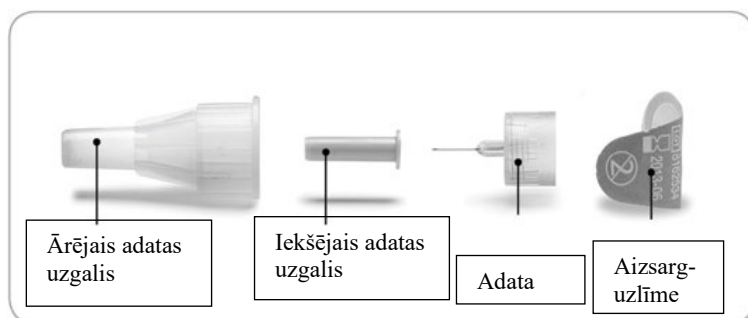


Melnais virzulis.

Virzulis pārvietosies gar devu skalu pēc katras injekcijas. Augstāk redzamajā piemērā devu skaits liecina, ka ir atlikušas 13 injekcijas.

- Šī pilnšļirce ir paredzēta tikai vienam cilvēkam. Nedodiet to nevienam citam.
- Vienmēr pārbaudiet marķējumu, lai pārliecinātos, ka Jums ir pareizā Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce. Tāpat pārbaudiet, vai nav beidzies derīguma termiņš. Nepareizu zāļu lietošana var kaitēt Jūsu veselībai.
- Nemēģiniet atvilkt šķidrumu no kārtidža ar šļirci.

**Par Jūsu adatu** (kas tiek piegādāta atsevišķi)



- Lietojiet tikai adatas, kas ir apstiprinātas Lyxumia ievadīšanai. Ar Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci lietojiet 29. – 32. izmēra vienreiz lietojamās pilnšļirces adatas. Vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kura izmēra un garuma adata Jums ir vispiemērotākā.
- Ja injekciju veic kāds cits, jāievēro piesardzība, lai ar adatu nejauši netiktu savainots kāds cits. Tā var notikt infekcijas pāreše.
- Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet jaunu adatu. Tas palīdz izvairīties no Lyxumia piesārņošanās vai iespējamās adatas nosprostošanās.

## 2. sadaļa – SAGATAVOŠANĀS

- **Aktivizējiet pilnšļirci pirmās injekcijas veikšanas dienā**

**Vispirms aktivizējiet jauno pilnšļirci**

- **Pirms devas injicēšanas** – pirms injekcijas veikšanas Jums no jaunās pilnšļirces vispirms jāizvada liekais šķidrums. To veic vienreiz un dēvē par aktivizācijas procesu. Tālāk 1. – 5. punktā ir aprakstīts, kā tas veicams.
- Aktivizāciju veic, lai pārliecinātos, ka pilnšļirce darbojas pareizi un ka Jūsu pirmās injekcijas deva ir pareiza.
- **Neatkārtojiet** aktivizācijas procesu, jo tad Jūs no Lyxumia pilnšļirces neiegūsiet 14 devas.

Tālāk attēlos parādīts, kā pēc aktivizācijas mainās Jūsu pilnšļirces injekcijas pogas aktivizācijas logs.

### Jauna pilnšļirce (oranžs logs)



### Injekciju veikšanai sagatavota pilnšļirce (balts logs)



Pilnšļirce ir aktivizēta un gatava injektijām. Logs pēc aktivizācijas paliek balts.

### Jaunas Lyxumia pilnšļirces aktivizēšana

#### 1. solis. Noņemiet pilnšļirces vāciņu un pārbaudiet pilnšļirci



Pārbaudiet šķidrumu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, bez daļiņām. Ja tā nav, nelietojiet šo pilnšļirci.

Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs ir oranžs.

#### 2. solis. Pievienojiet adatu un noņemiet adatu uzgaļus



Vienmēr aktivizācijai izmantojiet **jaunu adatu**.

Noņemiet ārējā adatas uzgaļa aizsarguzlīmi.

Turiet adatu un pilnšļirci vienā līnijā. Uzskrūvēšanas laikā turiet adatu taisni.



Uzmanieties, lai nesavainotu sevi, kamēr rīkojaties ar adatu.

Noņemiet ārējo un iekšējo adatas uzgali. Saglabājiet ārējo adatas uzgali – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai noņemtu adatu.

### 3. solis. Izvelciet injekcijas pogu



Kārtīgi izvelciet injekcijas pogu, līdz tā apstājas.



Bultiņa tagad norādīs uz adatu.

### 4. solis. Nospiediet un turiet injekcijas pogu nospiestu, lai izvadītu lieko šķidrumu



Vērsiet adatu pret piemērotu trauku (piemēram, papīra glāzīti vai salveti), lai savāktu un iznīcinātu šķidrumu.

**Nospiediet injekcijas pogu līdz galam.** Jūs varat sajust vai dzirdēt “klikšķi”.

**Turiet injekcijas pogu nospiestu un lēnām aizskaitiet līdz 5, lai izpilinātu pēdējos pilienus.**



Ja šķidrums neizdalās, skat. sadaļu “Jautājumi un atbildes”.  
Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs tagad ir baltā krāsā.

### 5. solis. Pilnšļirce tagad ir aktivizēta.

**Neaktivizējiet šo pilnšļirci vēlreiz.**

Jums **nav** jānomaina adata starp aktivizāciju un pirmo injekciju.

Lai veiktu pirmo injekciju, skat. 3. sadaļu, C soli.

Skat. otrā pusē.

### 3. sadaļa – PILNŠĪRCES LIETOŠANA IKDIENĀ

Izpildiet šajā sadaļā sniegtos norādījumus tikai tad, ja aktivizācijas logs ir **balts**. Injicējiet tikai **vienu** devu katru dienu.



**A solis. Noņemiet pilnšīrcei vāciņu un pārbaudiet pilnšīrcei**



Pārbaudiet šķidrumu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, bez daļiņām. Ja tā nav, nelietojiet šo pilnšīrcei. Ja ir redzami gaisa burbulīši, skat. sadaļu „Jautājumi un atbildes”.

Pārbaudiet pilnšīrcei esošo devu skaitu. To var noteikt pēc melnā virzuļa novietojuma devas skalā.

Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs ir baltā krāsā. Ja tas ir oranžā krāsā, skat. 2. sadaļu.

Pārbaudiet Jūsu pilnšīrces marķējumu, lai pārlicinātos, ka Jums ir pareizās zāles.

**B solis. Pievienojiet adatu un noņemiet adatu uzgaļus**



Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet **jaunu adatu**.

Noņemiet ārējā adatas uzgaļa aizsarguzlīmi.

Turiet adatu un pilnšīrcei vienā līnijā. Uzskrūvēšanas laikā turiet adatu taisni.



Uzmanieties, lai nesavainotu sevi, kamēr rīkojaties ar adatu.

Noņemiet ārējo un iekšējo adatas uzgali. Saglabājiet ārējo adatas uzgali – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai noņemtu adatu.



### C solis. Izvelciet injekcijas pogu



Kārtīgi izvelciet injekcijas pogu, līdz tā apstājas.



Bultiņa tagad norādīs uz adatu.

### D solis. Nospiediet un turiet nospiestu injekcijas pogu, lai injicētu devu



Satveriet ādas kroku un ieduriet adatu (informāciju par to, kur veikt injekciju, skat. sadaļā „Injekcijas vietas”).

**Nospiediet injekcijas pogu līdz galam.** Jūs varat sajust vai dzirdēt “klikšķi”.

**Turiet injekcijas pogu nospiestu un lēnām aizskaitiet līdz 5,** lai ievadītu visu devu.

Jūsu deva tagad ir ievadīta. Izvelciet adatu no ādas.

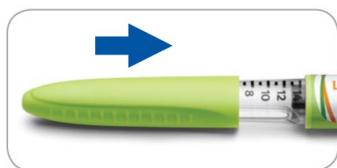
### E solis. Noņemiet un izmetiet adatu pēc katras injekcijas



Novietojiet ārējo adatas uzgali uz gludas virsmas. Ievietojiet adatu ārējā adatas uzgalī. Uzlieciet atpakaļ ārējo adatas uzgali.



Saspiediet ārējo adatas uzgali, lai satvertu adatu, un izmantojiet to, lai atskrūvētu adatu no pilnšļirces.



Vaicājiet farmaceitam, kā izmest adatu, kuru vairs nelietojat.  
Uzlieciet atpakaļ pilnšļirces vāciņu.

**F solis. Katrai injekcijai atkārtojiet visus 3. sadaļā aprakstītos soļus.  
Izmetiet pilnšļirci 14 dienas pēc aktivizācijas. Rīkojieties tā, pat ja pilnšļircē vēl ir nedaudz zāļu.**

#### Aktivizācijas un iznīcināšanas tabula

Ierakstiet tabulā datumu, kad aktivizējāt savu pilnšļirci, un datumu, kad Jums tā jāizmet pēc 14 dienām.

Pilnšļirce	Aktivizācijas datums	Izmešanas datums
1		

#### Uzglabāšana

##### Vispārēja informācija

- Uzglabājiet Lyxumia pilnšļirces drošā, bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Sargājiet Lyxumia pilnšļirces no putekļiem un netīrumiem.
- Uzlieciet pilnšļirces vāciņu pēc katras lietošanas reizes, lai pasargātu to no gaismas.
- Nelietojiet Lyxumia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts marķējumā un uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

##### Pirms pilnšļirces aktivizācijas

- Uzglabājiet nelietotās Lyxumia pilnšļirces ledusskapī, 2 °C – 8 °C temperatūrā.
- Nesasaldējiet Lyxumia pilnšļirces un nelietojiet Lyxumia, ja pilnšļirce ir bijusi sasalusi.
- Pirms lietošanas ļaujiet pilnšļircei sasilt istabas temperatūrā.

##### Pēc pilnšļirces aktivizācijas

- Pēc aktivizācijas uzglabājiet Lyxumia pilnšļirci temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldējiet Lyxumia pēc pilnšļirces aktivizācijas.
- Neuzglabājiet Lyxumia pilnšļirci ar pievienotu adatu. Ja adata ir pievienota, iespējama piesārņošanās un gaisa iekļūšana, kas varētu ietekmēt devas precizitāti.
- Kad Lyxumia pilnšļirce ir aktivizēta, to var lietot 14 dienas. Izmetiet lietoto Lyxumia pilnšļirci pēc 14 dienām. Rīkojieties tā, pat ja pilnšļircē vēl ir nedaudz zāļu.

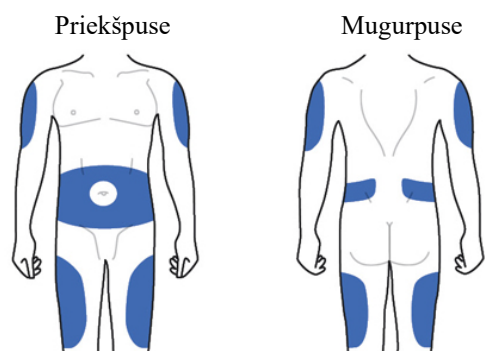
##### Izmešana

- Pirms Lyxumia pilnšļirces izmešanas uzlieciet tai vāciņu.
- Lai izmestu Lyxumia pilnšļirci, vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat.

##### Apkope

- Rīkojieties ar Lyxumia pilnšļirci uzmanīgi.
- Lyxumia pilnšļirces ārpusi Jūs varat tīrīt, noslaukot to ar mitru drānu.
- Neiemērciet Lyxumia pilnšļirci šķidrumā, nemazgājiet un neaplejšiet (neieziediet ar slīdvielu) Lyxumia pilnšļirci, jo tas var izraisīt bojājumu.
- Ja domājat, ka Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce varētu būt bojāta, nelietojiet to. Nemēģiniet labot pildspalvveida pilnšļirci.

## Injekcijas vietas



Lyxumia jāinjicē zem ādas un to var injicēt jebkurā augstāk zilā krāsā norādītajā apvidū. Injekciju var veikt augšstilbā, vēderā vai augšdelmā. Vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā pareizi veikt injekciju.

## Jautājumi un atbildes

### **Kā jārikojas, ja esmu aizmirsis aktivizēt Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci vai esmu veicis sev injekciju pirms aktivizācijas?**

Ja esat sev veicis injekciju pirms pilnšļirces aktivizācijas, nemēģiniet to labot, veicot sev otru injekciju. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu padomu par to, kā pārbaudīt glikozes līmeni asinīs.

### **Kā jārikojas, ja kārtidžā ir gaisa burbuļi?**

Nelieli gaisa burbuļi kārtidžā ir normāla parādība – tie Jums nekaitēs. Jūsu deva būs pareiza un Jūs varat turpināt ievērot norādījumus. Ja Jums nepieciešama palīdzība, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Kā jārikojas, ja aktivizācijas laikā neizdalās šķidrums?**

Adata var būt bloķēta vai nepareizi pieskrūvēta. Noņemiet adatu no pildspalvveida pilnšļirces, pievienojiet jaunu un atkārtojiet tikai 4. un 5. solī minētās darbības. Ja šķidrums aizvien neizdalās, Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce var būt bojāta. Nelietojiet šo Lyxumia iepakojumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu palīdzību.

### **Kā jārikojas, ja ir grūti līdz galam nospiegt injekcijas pogu?**

Adata var būt bloķēta vai nepareizi pieskrūvēta. Izvelciet adatu no ādas un noņemiet adatu no pildspalvveida pilnšļirces. Pievienojiet jaunu adatu un atkārtojiet tikai D un E solī minētās darbības. Ja joprojām ir grūti nospiegt injekciju pogu, Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce var būt bojāta. Nelietojiet šo Lyxumia iepakojumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu palīdzību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Lyxumia vai diabētu, vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai vai sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību, kas norādīta Lyxumia „Lietošanas instrukcijā: informācija lietotājam” (ievietota atsevišķi kastītē).

## Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām

Liksizenatīds

### NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 14 devas, katrā devā ir **20 mikrogramu aktīvās vielas/0,2 ml**.

### 1. sadaļa – NOZĪMĪGA INFORMĀCIJA

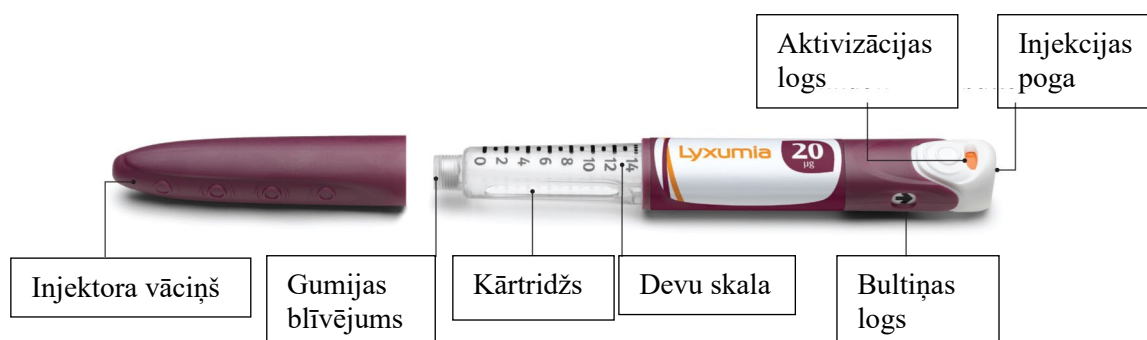
**Pirms Lyxumia pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet šos norādījumus.** Saglabājiet šo instrukciju, lai vēlāk varētu pārlasīt.

#### Informācija par Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci

Lyxumia ir pieejams pildspalvveida pilnšļircē injekcijām.

- **Injicējiet tikai vienu devu dienā.**
- Katrā Lyxumia pildspalvveida pilnšļircē ir 14 iepriekš iestaftas devas. Katra deva nav jānomēra.
- Pirms pilnšļirces lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu par to, kā pareizi jāveic injekcija.
- Ja pats nevarat pilnībā ievērot visus norādījumus vai nespējat lietot pildspalvveida pilnšļirci (piemēram, ja Jums ir redzes traucējumi), lietojiet to tikai tad, ja Jums kāds palīdz.

#### Par Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci

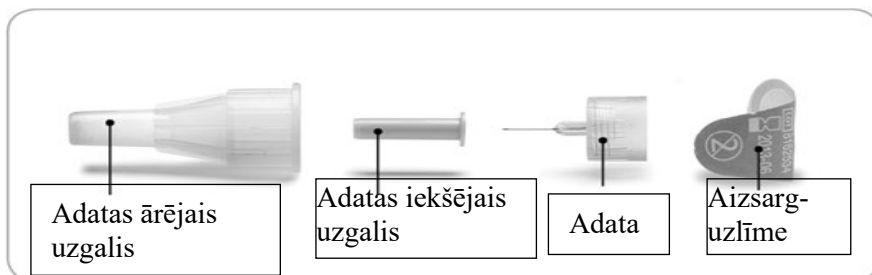


Melnais virzulis.  
Virzulis pārvietosies gar devu skalu pēc katras injekcijas.  
Augstāk redzamajā piemērā devu skaits liecina, ka ir atlikušas 13 injekcijas.

- Šī pilnšļirce ir paredzēta tikai vienam cilvēkam. Nedodiet to nevienam citam.
- Vienmēr pārbaudiet marķējumu, lai pārliecinātos, ka Jums ir pareizā Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce. Tāpat pārbaudiet, vai nav beidzies derīguma termiņš. Nepareizu zāļu lietošana var kaitēt Jūsu veselībai.

- Nemēģiniet atvilkt šķidrumu no kārtidža ar šļirci.

### Par Jūsu adatu (kas tiek piegādāta atsevišķi)



- Lietojiet tikai adatas, kas ir apstiprinātas Lyxumia ievadīšanai. Ar Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci lietojiet 29. – 32. izmēra vienreiz lietojamās pilnšļirces adatas. Vaicāriet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kura izmēra un garuma adata Jums ir vispiemērotākā.
- Ja injekciju veic kāds cits, jāievēro piesardzība, lai ar adatu nejauši netiktu savainots kāds cits. Tā var notikt infekcijas pārnese.
- Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet jaunu adatu. Tas palīdz izvairīties no Lyxumia piesārņošanās vai iespējamās adatas nosprostošanās.

## 2. sadaļa - SAGATAVOŠANĀS

- **Aktivizējiet pilnšļirci pirmās injekcijas veikšanas dienā.**

### Vispirms aktivizējiet jauno pilnšļirci

- **Pirms devas injicēšanas** – pirms injekcijas veikšanas Jums no jaunās pilnšļirces vispirms jāizvada liekais šķidrumš. To veic vienreiz un dēvē par aktivizācijas procesu. Tālāk 1. – 5. punktā ir aprakstīts, kā tas veicams.
- Aktivizāciju veic, lai pārliecinātos, ka pilnšļirce darbojas pareizi un ka Jūsu pirmās injekcijas deva ir pareiza.
- **Neatkārtojiet** aktivizācijas procesu, jo tad Jūs no Lyxumia pilnšļirces neiegūsiet 14 devas.

Tālāk attēlos parādīts, kā pēc aktivizācijas mainās Jūsu pilnšļirces injekcijas pogas aktivizācijas logs.

### Jauna pilnšļirce (oranžs logs)



### Injekciju veikšanai sagatavota pilnšļirce (balts logs)



Pilnšļirce ir aktivizēta un gatava injekcijām. Logs pēc aktivizācijas paliek balts.

## Jaunas Lyxumia pilnšļirces aktivizēšana

### 1. solis. Noņemiet pilnšļircei vāciņu un pārbaudiet pilnšļirci



Pārbaudiet šķidrumu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, bez daļiņām. Ja tā nav, nelietojiet šo pilnšļirci. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pārbaudiet, vai aktivizēšanas lodziņš ir oranžā krāsā.

### 2. solis. Pievienojiet adatu un noņemiet adatu uzgaļus



Vienmēr aktivizācijai izmantojiet **jaunu adatu**.

Noņemiet ārējo adatas uzgāļa aizsarguzlīmi.

Turiet adatu un pilnšļirci vienā līnijā. Uzskrūvēšanas laikā turiet adatu taisni.



Uzmanieties, lai nesavainotu sevi, kamēr rīkojaties ar adatu.

Noņemiet ārējo un iekšējo adatas uzgāli. Saglabājiet ārējo adatas uzgāli – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai noņemtu adatu.

### 3. solis. Izvelciet injekcijas pogu



**Kārtīgi izvelciet injekcijas pogu, līdz tā apstājas.**



Bultiņa tagad norādīs uz adatu.

**4. solis. Nospiediet un turiet injekcijas pogu nospiestu, lai izvadītu lieko šķidrumu**



Vērsiet adatu pret piemērotu trauku (piemēram, papīra glāzīti vai salveti), lai savāktu un iznīcinātu šķidrumu.

**Nospiediet injekcijas pogu līdz galam.** Jūs varat sajst vai dzirdēt “klikšķi”.

**Turiet injekcijas pogu nospiestu un lēnām aizskaitiet līdz 5, lai izpilinātu pēdējos pilienus.**



Ja šķidrums neizdalās, skat. sadaļu “Jautājumi un atbildes”.  
Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs tagad ir baltā krāsā.

**5. solis. Pilnšļirce tagad ir aktivizēta.**

**Neaktivizējiet šo pilnšļirci vēlreiz.**

Jums **nav** jānomaina adata starp aktivizāciju un pirmo injekciju.

**Lai veiktu pirmo injekciju, skat. 3. sadaļu, C soli.**

Skat. otrā pusē.

**3. sadaļa – PILNŠĻIRCES LIETOŠANA IKDIENĀ**

**Izpildiet šajā sadaļā sniegtos norādījumus tikai tad, ja aktivizācijas logs ir balts.  
Injicējiet tikai vienu devu katru dienu.**



### A solis. Noņemiet pilnšļircei vāciņu un pārbaudiet pilnšļirci



Pārbaudiet šķidrumu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, bez daļiņām. Ja tā nav, nelietojiet šo pilnšļirci.

Ja ir redzami gaisa burbulīši, skat. sadaļu „Jautājumi un atbildes”.

Pārbaudiet pilnšļircē esošo devu skaitu. To var noteikt pēc melnā virzuļa novietojuma devas skalā.

Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs ir baltā krāsā. Ja tas ir oranžā krāsā, skat. 2. sadaļu.

Pārbaudiet Jūsu pilnšļirces marķējumu, lai pārliecinātos, ka Jums ir pareizās zāles.

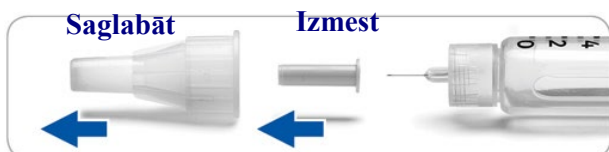
### B solis. Pievienojiet adatu un noņemiet adatu uzgaļus



Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet **jaunu adatu**.

Noņemiet ārējā adatas uzgāļa aizsarguzlīmi.

Turiet adatu un pilnšļirci vienā līnijā. Uzskrūvēšanas laikā turiet adatu taisni.



Uzmanieties, lai nesavainotu sevi, kamēr rīkojaties ar adatu.

Noņemiet ārējo un iekšējo adatas uzgāli. Saglabājiet ārējo adatas uzgāli – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai noņemtu adatu.

### C solis. Izvelciet injekcijas pogu



**Kārtīgi izvelciet injekcijas pogu, līdz tā apstājas.**



Bultiņa tagad norādīs uz adatu.



**D solis. Nospiediet un turiet nospiestu injekcijas pogu, lai injicētu devu**



Satveriet ādas kroku un ieduriet adatu (informāciju par to, kur veikt injekciju, skat. sadaļā „Injekcijas vietas”).

**Nospiediet injekcijas pogu līdz galam.** Jūs varat sajust vai dzirdēt “klikšķi”.

**Turiet injekcijas pogu nospiestu un lēnām aizskaitiet līdz 5,** lai ievadītu visu devu.

Jūsu deva tagad ir ievadīta. Izvelciet adatu no ādas.

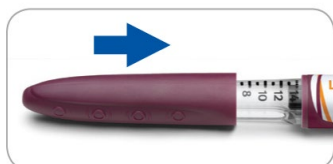
**E solis. Noņemiet un izmetiet adatu pēc katras injekcijas**



Novietojiet ārējo adatas uzgali uz gludas virsmas. Ievietojiet adatu ārējā adatas uzgalī. Uzlieciet atpakaļ ārējo adatas uzgali.



Saspiediet ārējo adatas uzgali, lai satvertu adatu, un izmantojiet to, lai atskrūvētu adatu no pilnšļirces.



Vaicājiet farmaceitam, kā izmest adatu, kuru vairs nelietojat. Uzlieciet atpakaļ pilnšļirces vāciņu.

**F solis. Katrai injekcijai atkārtojiet visus 3. sadaļā aprakstītos soļus.**

**Izmetiet pilnšļirci 14 dienas pēc aktivizācijas. Rīkojieties tā, pat ja pilnšļircē vēl ir nedaudz zāļu.**

### Aktivizācijas un iznīcināšanas tabula

Ierakstiet tabulā datumu, kad aktivizējāt savu pilnšļirci, un datumu, kad Jums tā jāizmet pēc 14 dienām.

Pilnšļirce	Aktivizācijas datums	Izmešanas datums
1		
2		
3		
4		
5		
6		

### Uzglabāšana

#### Vispārēja informācija

- Uzglabājiet Lyxumia pilnšļirci drošā, bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Sargājiet Lyxumia pilnšļirci no putekļiem un neīrumiem.
- Uzlieciet pilnšļirces vāciņu pēc katras lietošanas reizes, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet Lyxumia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts marķējumā un uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

#### Pirms pilnšļirces aktivizācijas

- Uzglabājiet nelietotās Lyxumia pilnšļirces ledusskapī, 2 °C – 8 °C temperatūrā.
- Nesasaldējiet Lyxumia pilnšļirces un nelietojiet Lyxumia, ja pilnšļirce ir bijusi sasalusi.
- Pirms lietošanas ļaujiet pilnšļircei sasilt istabas temperatūrā.

#### Pēc pilnšļirces aktivizācijas

- Pēc aktivizācijas uzglabājiet Lyxumia pilnšļirci temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldējiet Lyxumia pēc pilnšļirces aktivizācijas.
- Neuzglabājiet Lyxumia pilnšļirci ar pievienotu adatu. Ja adata ir pievienota, iespējama piesārņošanās un gaisa iekļūšana, kas varētu ietekmēt devas precizitāti.
- Kad Lyxumia pilnšļirce ir aktivizēta, to var lietot 14 dienas. Izmetiet lietoto Lyxumia pilnšļirci pēc 14 dienām. Rīkojieties tā, pat ja pilnšļircē vēl ir nedaudz zāļu.

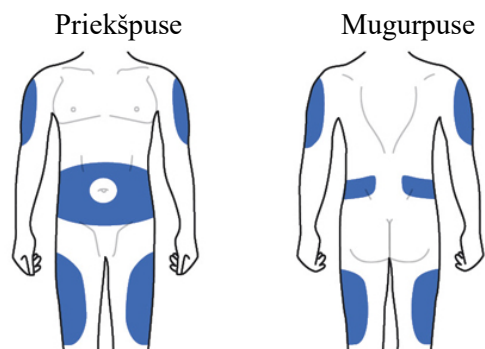
#### Izmešana

- Pirms Lyxumia pilnšļirces izmešanas uzlieciet tai vāciņu.
- Lai izmestu Lyxumia pilnšļirci, vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat.

#### Apkope

- Rīkojieties ar Lyxumia pilnšļirci uzmanīgi.
- Lyxumia pilnšļirces ārpusi Jūs varat tīrīt, noslaukot to ar mitru drānu.
- Neiemērciet Lyxumia pilnšļirci šķidrumā, nemazgājiet un neaplejšiet (neieziediet ar slīdvielu) Lyxumia pilnšļirci, jo tas var izraisīt bojājumu.
- Ja domājat, ka Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce varētu būt bojāta, nelietojiet to. Nemēģiniet labot pildspalvveida pilnšļirci.

## Injekcijas vietas



Lyxumia jāinjicē zem ādas un to var injicēt jebkurā augstāk zilā krāsā norādītajā apvidū. Injekciju var veikt augšstilbā, vēderā vai augšdelmā. Vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā pareizi veikt injekciju.

## Jautājumi un atbildes

### **Kā jārikojas, ja esmu aizmirsis aktivizēt Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci vai esmu veicis sev injekciju pirms aktivizācijas?**

Ja esat sev veicis injekciju pirms pilnšļirces aktivizācijas, nemēģiniet to labot, veicot sev otru injekciju. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu padomu par to, kā pārbaudīt glikozes līmeni asinīs.

### **Kā jārikojas, ja kārtidžā ir gaisa burbuļi?**

Nelieli gaisa burbuļi kārtidžā ir normāla parādība – tie Jums nekaitēs. Jūsu deva būs pareiza un Jūs varat turpināt ievērot norādījumus. Ja Jums nepieciešama palīdzība, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Kā jārikojas, ja aktivizācijas laikā neizdalās šķidrums?**

Adata var būt bloķēta vai nepareizi pieskrūvēta. Noņemiet adatu no pildspalvveida pilnšļirces, pievienojiet jaunu un atkārtojiet tikai 4. un 5. solī minētās darbības. Ja šķidrums aizvien neizdalās, Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce var būt bojāta. Nelietojiet šo Lyxumia iepakojumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu palīdzību.

### **Kā jārikojas, ja ir grūti līdz galam nospiegt injekcijas pogu?**

Adata var būt bloķēta vai nepareizi pieskrūvēta. Izvelciet adatu no ādas un noņemiet adatu no pildspalvveida pilnšļirces. Pievienojiet jaunu adatu un atkārtojiet tikai D un E solī minētās darbības. Ja joprojām ir grūti nospiegt injekciju pogu, Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce var būt bojāta. Nelietojiet šo Lyxumia iepakojumu. Sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Lyxumia vai diabētu, vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai vai sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību, kas norādīta Lyxumia „Lietošanas instrukcijā: informācija lietotājam” (ievietota atsevišķi kastītē).

## Lyxumia

Liksizenatīds

### NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Terapijas uzsākšanas iepakojums – satur divas pildspalvveida pilnšļirces, katrā pa **14** devām.

Viena zaļa **10 mikrogramu** pilnšļirce (Lyxumia 10 mikrogrami šķīdums injekcijām), katra deva satur **10 mikrogramus** aktīvās vielas/**0,2 ml**.

Viena purpursarkana **20 mikrogramu** pilnšļirce (Lyxumia 20 mikrogrami šķīdums injekcijām), katra deva satur **20 mikrogramus** aktīvās vielas/ **0,2 ml**.

### 1. sadaļa – NOZĪMĪGA INFORMĀCIJA

**Pirms Lyxumia pildspalvveida pilnšļirču lietošanas rūpīgi izlasiet šos norādījumus.**

Saglabājiet šo instrukciju, lai vēlāk varētu pārlasīt.

#### Informācija par Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci

- **Injicējiet tikai vienu devu dienā.**
- Katrā Lyxumia pildspalvveida pilnšļircē ir 14 iepriekš iestatītas devas. Katra deva nav jānomēra.
- Pirms pilnšļirces lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu par to, kā pareizi jāveic injekcija.
- Ja pats nevarat pilnībā ievērot visus norādījumus vai nespējat lietot pildspalvveida pilnšļirci (piemēram, ja Jums ir redzes traucējumi), lietojiet to tikai tad, ja Jums kāds palīdz.

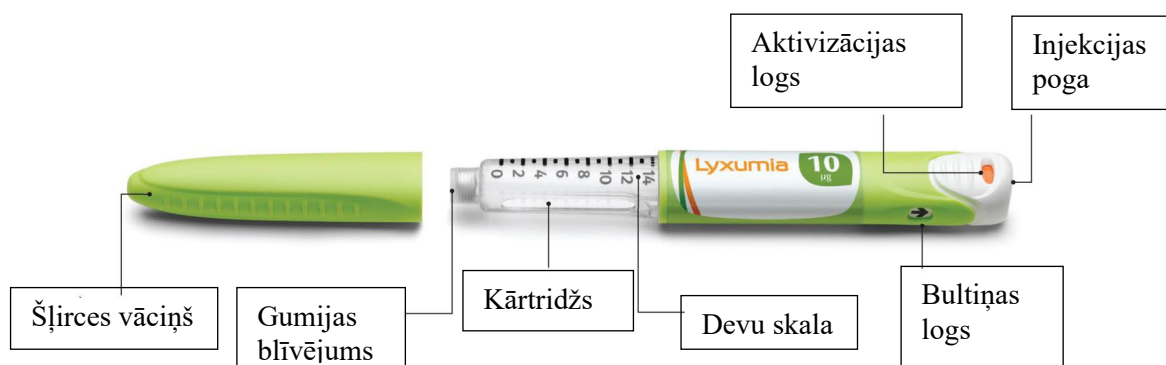
#### Par Jūsu terapijas uzsākšanas iepakojumu

Lyxumia terapijas uzsākšanas iepakojumā ir divu dažādu krāsu pilnšļirces. Katra pilnšļirce satur citādu Lyxumia stiprumu. Abas pilnšļirces lieto vienādi.

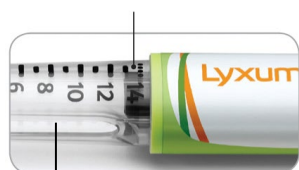
- Zaļajā pilnšļircē ir 14 iepriekš iestatītas devas; katra deva satur 10 mikrogramus Lyxumia.
- Purpursarkanajā pilnšļircē ir 14 iepriekš iestatītas devas; katra deva satur 20 mikrogramus Lyxumia.

Jums terapija jāsāk ar zaļo, 10 mikrogramus Lyxumia saturošo pilnšļirci. Jums vispirms jāizlieto visas 14 devas no šīs pilnšļirces. Pēc tam lietojiet purpursarkano, 20 mikrogramus Lyxumia saturošo pilnšļirci.

**Par Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļircēm  
Zaļā, 10 mikrogramus Lyxumia saturošā pilnšļircē**



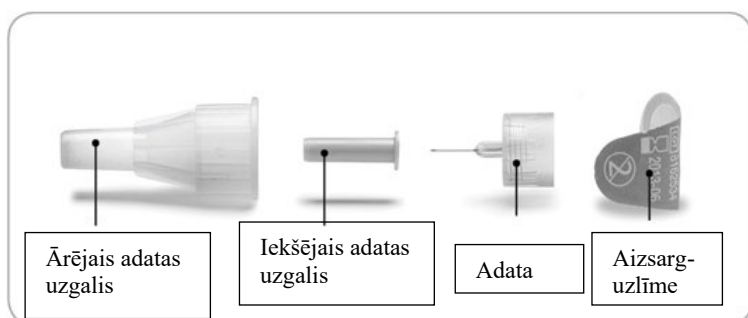
**Purpursarkanā, 20 mikrogramus Lyxumia saturošā pilnšļircē**



Melnais virzulis.  
Virzulis pārvietosies gar devu skalu pēc katras injekcijas. Augstāk redzamajā piemērā devu skaits liecina, ka ir atlikušas 13 injekcijas

- Šīs pilnšļirces ir paredzētas tikai vienam cilvēkam. Nedodiet tās nevienam citam.
- Vienmēr pārbaudiet marķējumu, lai pārlicinātos, ka Jums ir pareizā Lyxumia pildspalvveida pilnšļircē. Tāpat pārbaudiet, vai nav beidzies derīguma termiņš. Nepareizu zāļu lietošana var kaitēt Jūsu veselībai.
- Nemēģiniet atvilkt šķidrumu no kārtridža ar šļirci.

**Par Jūsu adatu (kas tiek piegādāta atsevišķi)**



- Lietojiet tikai adatas, kas ir apstiprinātas Lyxumia ievadīšanai. Ar Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci lietojiet 29. – 32. izmēra vienreiz lietojamās pilnšļircu adatas. Vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kura izmēra un garuma adata Jums ir vispiemērotākā.
- Ja injekciju veic kāds cits, jāievēro piesardzība, lai ar adatu nejauši netiktu savainots kāds cits. Tā var notikt infekcijas pārnese.
- Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet jaunu adatu. Tas palīdz izvairīties no Lyxumia piesārņošanās vai iespējamās adatas nosprostošanās.

## 2. sadaļa - SAGATAVOŠANĀS

### Sāciet ar zaļo, 10 mikrogramus saturošo Lyxumia pilnšļirci

- **Neaktivizējiet purpursarkano, 20 mikrogramus Lyxumia saturošo pilnšļirci, kamēr neesat izlietojis zaļo pilnšļirci.**
- **Aktivizējiet pilnšļirci pirmās injekcijas veikšanas dienā.**

### Vispirms aktivizējiet jauno pilnšļirci

- **Pirms devas injicēšanas** – pirms injekcijas veikšanas Jums no jaunās pilnšļirces vispirms jāizvada liekais šķidrums. To veic vienreiz un dēvē par aktivizācijas procesu. Tālāk 1. – 5. punktā ir aprakstīts, kā tas veicams.
- Aktivizāciju veic, lai pārliecinātos, ka pilnšļirce darbojas pareizi un ka Jūsu pirmās injekcijas deva ir pareiza.
- **Neatkārtojiet** aktivizācijas procesu, jo tad Jūs no Lyxumia pilnšļirces neiegūsiet 14 devas.

Tālāk attēlos parādīts, kā pēc aktivizācijas mainās Jūsu pilnšļirces injekcijas pogas aktivizācijas logs.

#### Jauna pilnšļirce (oranžs logs)



#### Injekciju veikšanai sagatavota pilnšļirce (balts logs)



Pilnšļirce ir aktivizēta un gatava injekcijām. Logs pēc aktivizācijas paliek balts.

### Jaunas Lyxumia pilnšļirces aktivizēšana

#### 1. solis. Noņemiet pilnšļircei vāciņu un pārbaudiet pilnšļirci



Pārbaudiet šķidrumu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, bez daļiņām. Ja tā nav, nelietojiet šo terapijas uzsākšanas iepakojumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs ir oranžs.

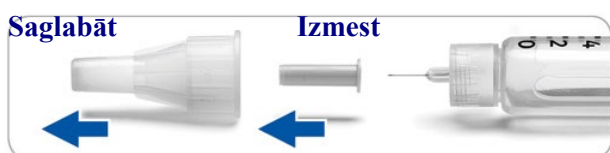
## 2. solis. Pievienojiet adatu un noņemiet adatu uzgaļus



Vienmēr aktivizācijai izmantojiet **jaunu adatu**.

Noņemiet ārējā adatas uzgaļa aizsarguzlīmi.

Turiet adatu un pilnšļirci vienā līnijā. Uzskrūvēšanas laikā turiet adatu taisni.



Uzmanieties, lai nesavainotu sevi, kamēr rīkojaties ar adatu.

Noņemiet ārējo un iekšējo adatas uzgali. Saglabājiet ārējo adatas uzgali – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai noņemtu adatu.

## 3. solis. Izvelciet injekcijas pogu



**Kārtīgi izvelciet injekcijas pogu, līdz tā apstājas.**



Bultiņa tagad norādīs uz adatu.

## 4. solis. Nospiediet un turiet injekcijas pogu nospiestu, lai izvadītu lieko šķidrumu



Vērsiet adatu pret piemērotu trauku (piemēram, papīra glāzīti vai salveti), lai savāktu un iznīcinātu šķidrumu.

**Nospiediet injekcijas pogu līdz galam.** Jūs varat sajust vai dzirdēt “klikšķi”.

**Turiet injekcijas pogu nospiestu un lēnām aizskaitiet līdz 5, lai izpilinātu pēdējos pilienus.**



Ja šķidrums neizdalās, skat. sadaļu “Jautājumi un atbildes”.  
Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs tagad ir baltā krāsā.

### 5. solis. Pilnšļirce tagad ir aktivizēta.

**Neaktivizējiet šo pilnšļirci vēlreiz.**

Jums **nav** jānomaina adata starp aktivizāciju un pirmo injekciju.

**Lai veiktu pirmo injekciju, skat. 3. sadaļu, C soli.**

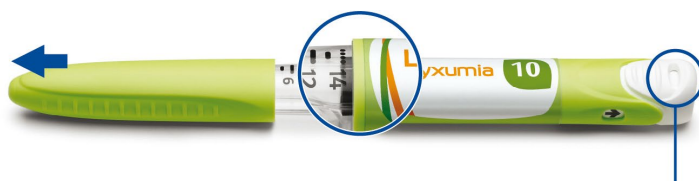
Skat. otrā pusē.

### 3. sadaļa – PILNŠĻIRCES LIETOŠANA IKDIENĀ

Izpildiet šajā sadaļā sniegtos norādījumus tikai tad, ja aktivizācijas logs ir **balts**.  
Injicējiet tikai **vienu** devu katru dienu.



#### A solis. Noņemiet pilnšļircei vāciņu un pārbaudiet pilnšļirci



Pārbaudiet šķidrumu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, bez daļiņām. Ja tā nav, nelietojiet šo terapijas uzsākšanas iepakojumu.

Ja ir redzami gaisa burbulīši, skat. sadaļu „Jautājumi un atbildes”.

Pārbaudiet pilnšļircē esošo devu skaitu. To var noteikt pēc melnā virzuļa novietojuma devas skalā.

Pārbaudiet, vai aktivizācijas logs ir baltā krāsā. Ja tas ir oranžā krāsā, skat. 2. sadaļu.

Pārbaudiet Jūsu pilnšļirces marķējumu, lai pārliecinātos, ka Jums ir pareizās zāles.



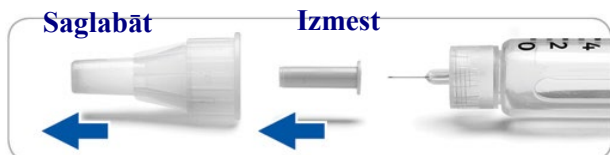
**B solis.** Pievienojiet adatu un noņemiet adatu uzgaļus



Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet **jaunu adatu**.

Noņemiet ārējā adatas uzgaļa aizsarguzlīmi.

Turiet adatu un pilnšļirces vienā līnijā. Uzskrūvēšanas laikā turiet adatu taisni.



Uzmanieties, lai nesavainotu sevi, kamēr rīkojaties ar adatu.

Noņemiet ārējo un iekšējo adatas uzgali. Saglabājiet ārējo adatas uzgali – Jums tas būs nepieciešams vēlāk, lai noņemtu adatu.

**C solis.** Izvelciet injekcijas pogu



**Kārtīgi izvelciet injekcijas pogu, līdz tā apstājas.**



Bultiņa tagad norādīs uz adatu.

**D solis.** Nospiediet un turiet nospiestu injekcijas pogu, lai injicētu devu



Satveriet ādas kroku un ieduriet adatu (informāciju par to, kur veikt injekciju, skat. sadaļā „Injekcijas vietas”).

**Nospiediet injekcijas pogu līdz galam.** Jūs varat sajst vai dzirdēt “klikšķi”.

**Turiet injekcijas pogu nospiestu un lēnām aizskaitiet līdz 5,** lai ievadītu visu devu.

Jūsu deva tagad ir ievadīta. Izvelciet adatu no ādas.

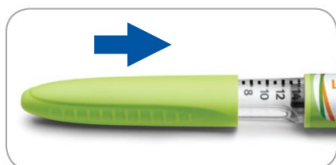
**E solis. Noņemiet un izmetiet adatu pēc katras injekcijas**



Novietojiet ārējo adatas uzgali uz gludas virsmas. Ievietojiet adatu ārējā adatas uzgalī. Uzlieciet atpakaļ ārējo adatas uzgali.



Saspiediet ārējo adatas uzgali, lai satvertu adatu, un izmantojiet to, lai atskrūvētu adatu no pilnšļirces.



Vaicājiet farmaceitam, kā izmest adatu, kuru vairs nelietojat. Uzlieciet pilnšļirces vāciņu.

**F solis. Katrai injekcijai atkārtojiet visus 3. sadaļā aprakstītos soļus.**

**Izmetiet pilnšļirci 14 dienas pēc aktivizācijas. Rīkojieties tā, pat ja pilnšļircē vēl ir nedaudz zāļu.**

Kad esat izmetis zaļo pilnšļirci, pāreji pie **4. sadaļas**, lai sāktu lietot purpursarkano pilnšļirci.

#### **4. sadaļa – PĀREJA UZ PURPURSARKANĀS PILNŠĻIRCES LIETOŠANU**



Zaļā, 10 mikrogramus Lyxumia saturošā pilnšļircē ir tukša, kad melnais virzulis ir sasniedzis „0” atzīmi uz devu skalas un injekcijas pogu nav iespējams pilnībā izvilk.

Kad zaļā, 10 mikrogramus Lyxumia saturošā pilnšļircē ir tukša, Jums jāturpina ārstēšanos, ievadot nākamo injekciju, kad ir pienācis laiks, lietojot purpursarkano, 20 mikrogramus Lyxumia saturošo pilnšļirci. To lieto tieši tādā pašā veidā.

## Purpursarkanās 20 mikrogramu pilnšļirces lietošana



Purpursarkanās, 20 mikrogramus saturošās pilnšļirces aktivizācija

Arī purpursarkanā, 20 mikrogramus Lyxumia saturošā pilnšļirce pirms lietošanas ir jāaktivizē. Ievērojiet visus 2. sadaļā sniegtos norādījumus.

### Purpursarkanās 20 mikrogramu pilnšļirces lietošana

Lai injicētu devu ar purpursarkano 20 mikrogramu Lyxumia pilnšļirci, ievērojiet visus 3. sadaļā sniegtos norādījumus. Veicot injekciju katru dienu, atkārtoti izpildiet 3. sadaļā sniegtos norādījumus, līdz pilnšļirce ir tukša.

### Aktivizācijas un izmešanas tabula

Ierakstiet tabulā datumu, kad aktivizējāt savu pilnšļirci, un datumu, kad Jums tā jāizmet pēc 14 dienām.

Pilnšļirce	Aktivizācijas datums	Izmešanas datums
10 mikrogrami	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrogrami	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

## Uzglabāšana

### Vispārēja informācija

- Uzglabājiet Lyxumia pilnšļirces drošā, bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Sargājiet Lyxumia pilnšļirces no putekļiem un netīrumiem.
- Uzlieciet pilnšļirces vāciņu pēc katras lietošanas reizes, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet Lyxumia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Pirms pilnšļirces aktivizācijas

- Uzglabājiet nelietotās Lyxumia pilnšļirces ledusskapī, 2 °C – 8 °C temperatūrā.
- Nesasaldējiet Lyxumia pilnšļirces un nelietojiet Lyxumia, ja pilnšļirce ir bijusi sasalusi.
- Pirms lietošanas ļaujiet pilnšļircei sasilt istabas temperatūrā.

### Pēc pilnšļirces aktivizācijas

- Pēc aktivizācijas uzglabājiet Lyxumia pilnšļirci temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldējiet Lyxumia pēc pilnšļirces aktivizācijas.
- Neuzglabājiet Lyxumia pilnšļirci ar pievienotu adatu. Ja adata ir pievienota, iespējama piesārņošana un gaisa iekļūšana, kas varētu ietekmēt devas precizitāti.
- Kad Lyxumia pilnšļirce ir aktivizēta, to var lietot 14 dienas. Izmetiet lietoto Lyxumia pilnšļirci pēc 14 dienām. Rīkojieties tā, pat ja pilnšļircē vēl ir nedaudz zāļu.

### Izmešana

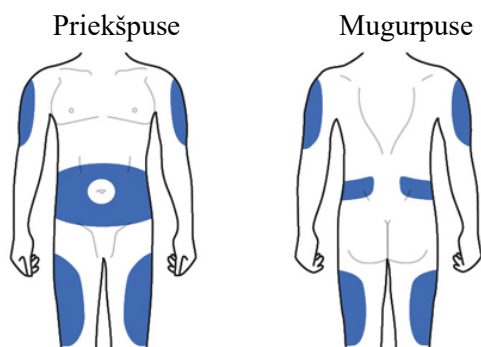
- Pirms Lyxumia pilnšļirces izmešanas uzlieciet tai vāciņu.
- Lai izmestu Lyxumia pilnšļirci, vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat.

### Apkope

- Rīkojieties ar Lyxumia pilnšļirci uzmanīgi.
- Lyxumia pilnšļirces ārpusi Jūs varat tīrīt, noslaukot to ar mitru drānu.

- Neiemērciet Lyxumia pilnšļirci šķidrumā, nemazgājiet un neaplejiet (neieziediet ar slīdvielu) Lyxumia pilnšļirci, jo tas var izraisīt bojājumu.
- Ja domājat, ka Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce varētu būt bojāta, nelietojiet to. Paņemiet jaunu. Nemēģiniet labot pildspalvveida pilnšļirci.

### Injekcijas vietas



Lyxumia jāinjicē zem ādas un to var injicēt jebkurā augstāk zilā krāsā norādītajā apvidū. Injekciju var veikt augšstilbā, vēderā vai augšdelmā. Vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā pareizi veikt injekciju.

### Jautājumi un atbildes

#### **Kā jārikojas, ja esmu aizmirsis aktivizēt Lyxumia pildspalvveida pilnšļirci vai esmu veicis sev injekciju pirms aktivizācijas?**

Ja esat sev veicis injekciju pirms pilnšļirces aktivizācijas, nemēģiniet to labot, veicot sev otru injekciju. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu padomu par to, kā pārbaudīt glikozes līmeni asinīs.

#### **Kā jārikojas, ja kārtidžā ir gaisa burbuļi?**

Nelieli gaisa burbuļi kārtidžā ir normāla parādība – tie Jums nekaitēs. Jūsu deva būs pareiza un Jūs varat turpināt ievērot norādījumus. Ja Jums nepieciešama palīdzība, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

#### **Kā jārikojas, ja aktivizācijas laikā neizdalās šķidrums?**

Adata var būt bloķēta vai nepareizi pieskrūvēta. Noņemiet adatu no pildspalvveida pilnšļirces, pievienojiet jaunu un atkārtojiet tikai 4. un 5. solī minētās darbības. Ja šķidrums aizvien neizdalās, Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce var būt bojāta. Nelietojiet šo Lyxumia terapijas uzsākšanas iepakojumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu palīdzību.

#### **Kā jārikojas, ja ir grūti līdz galam nospriest injekcijas pogu?**

Adata var būt bloķēta vai nepareizi pieskrūvēta. Izvelciet adatu no ādas un noņemiet adatu no pildspalvveida pilnšļirces. Pievienojiet jaunu adatu un atkārtojiet tikai D un E solī minētās darbības. Ja joprojām ir grūti nospriest injekcijas pogu, Jūsu Lyxumia pildspalvveida pilnšļirce var būt bojāta. Nelietojiet šo Lyxumia terapijas uzsākšanas iepakojumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu palīdzību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Lyxumia vai diabētu, vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai vai sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību, kas norādīta Lyxumia „Lietošanas instrukcijā: informācija lietotājam” (ievietota atsevišķi kastītē).