

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Hver dose (0,2 ml) inneholder 10 mikrogram med lixisenatid (50 mikrogram per ml).

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Hver dose (0,2 ml) inneholder 20 mikrogram med lixisenatid (100 mikrogram per ml).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver dose inneholder 540 mikrogram metakresol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).
Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lyxumia er indisert til behandling av voksne med type 2-diabetes mellitus, for å oppnå glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler og/eller basalinsulin, når disse, sammen med diett og mosjon, ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se pkt. 4.4 og 5.1 for tilgjengelige data for de forskjellige kombinasjonene).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdosen er 10 mikrogram én gang daglig i 14 dager.

Vedlikeholdsdosen er 20 mikrogram daglig fast fra dag 15.

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning, er tilgjengelig for startdosen.

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning, er tilgjengelig for vedlikeholdsdosen.

Dersom Lyxumia legges til eksisterende metforminbehandling kan metformindosen beholdes uendret.

Når Lyxumia legges til eksisterende sulfonylureabehandling, eller et basalinsulin, kan det vurderes å redusere dosen av sulfonylureapreparatet eller basalinsulinet, for å redusere risikoen for hypoglykemi. Lyxumia skal ikke gis i kombinasjon med basalinsulin og et sulfonylureapreparat på grunn av økt risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Det kreves ikke spesifikk blodglukosemonitorering ved bruk av Lyxumia. Imidlertid kan monitorering eller selvmonitorering av blodglukosenivået være nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater eller basalinsulin, når disse brukes samtidig med Lyxumia.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig basert på alder.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det er ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance lavere enn 30 ml/min) eller terminal nyresykdom. Det anbefales derfor ikke å bruke lixisenatid hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lixisenatid hos barn og ungdom under 18 års alder har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det er ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Lyxumia skal injiseres subkutant i lår, abdomen eller overarmen. Lyxumia skal ikke injiseres intravenøst eller intramuskulært.

Injeksjonen doseres én gang daglig, i løpet av timen før et av dagens måltider. Det anbefales at den prandiale injeksjonen gis til det samme måltidet hver dag, når det mest passende måltidet er valgt. Dersom en dose ikke blir gitt skal den injiseres i løpet av timen før det neste måltidet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er ingen terapeutisk erfaring med lixisenatid hos pasienter med type 1-diabetes mellitus. Lixisenatid bør derfor ikke brukes hos disse pasientene. Lixisenatid bør ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose.

Akutt pankreatitt

Bruk av glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) reseptoragonister har blitt assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt med lixisenatid har blitt rapportert i få tilfeller, men en kausal sammenheng er ikke fastslått. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akutt pankreatitt: vedvarende, sterke magesmerter. Dersom det mistenkes pankreatitt skal lixisenatid seponeres. Dersom akutt pankreatitt bekreftes skal behandling med lixisenatid ikke startes på nytt. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med pankreatitt i anamnesen.

Alvorlig gastrointestinal sykdom

Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være assosiert med gastrointestinale bivirkninger. Lixisenatid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlige gastrointestinale sykdommer, inkludert alvorlig gastroparese. Bruk av lixisenatid er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance lavere enn 30 ml/min) eller terminal nyresykdom. Bruk av lixisenatid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hypoglykemi

Pasienter som får Lyxumia samtidig med et sulfonylureapreparat eller med et basalinsulin kan ha en økt risiko for hypoglykemi. Reduksjon av dosen av sulfonylureapreparatet eller basalinsulinet kan

vrderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.2). Lixisenatid skal ikke gis i kombinasjon med basalinsulin og sulfonylureapreparat på grunn av risikoen for hypoglykemi.

Samtidig administrerte legemidler

Forsinkelsen i magetømming som lixisenatid medfører kan redusere absorpsjonshastigheten til oralt administrerte legemidler. Lixisenatid skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever rask gastrointestinal absorpsjon, krever nøye klinisk monitorering eller har et smalt terapeutisk område. Spesifikke anbefalinger ved samtidig bruk av slike legemidler er gitt i pkt. 4.5.

Populasjoner som ikke er undersøkt

Lixisenatid er ikke undersøkt i kombinasjon med dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere.

Dehydrering

Pasienter behandlet med lixisenatid bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering på grunn av gastrointestinale bivirkninger og rådes til å ta forholdsregler for å unngå væskemangel.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder metakresol, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lixisenatid er et peptid og metaboliseres ikke av cytokrom P450. I *in-vitro* studier påvirket ikke lixisenatid aktiviteten til cytokrom P450-isoenzymer eller humane transportører som ble testet.

Forsinkelsen i magetømming som lixisenatid gir kan redusere absorpsjonshastigheten av oralt administrerte legemidler. Pasienter som får legemidler med enten et smalt terapeutisk område eller som krever nøye klinisk monitorering, må følges opp nøye, spesielt ved oppstart av lixisenatidbehandling. Disse legemidlene må tas på en standardisert måte i forhold til lixisenatid. Dersom slike legemidler skal tas til mat bør pasientene rådes til å ta dem til et måltid hvor lixisenatid ikke administreres, dersom mulig.

Pasienter som får legemidler som må nå en minstekonsentrasjon for å oppnå effekt, for eksempel antibiotika, bør rådes til å ta disse legemidlene minst 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid-injeksjon.

Entero-formuleringer med stoffer som nedbrytes i magesekken administreres 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid-injeksjon.

Paracetamol

Paracetamol ble brukt som modell-legemiddel for å undersøke effekten av lixisenatid på gastrisk tømming. Etter administrasjon av en enkeltdose på 1000 mg paracetamol var paracetamol AUC og $t_{1/2}$ uendret, uansett tidspunkt for administrasjon (før eller etter lixisenatid-injeksjon).

Paracetamol C_{max} ble redusert med henholdsvis 29 % og 31 % og median t_{max} ble forsinket med henholdsvis 2,0 og 1,75 timer, etter administrasjon av paracetamol 1 eller 4 timer etter 10 mikrogram lixisenatid. En ytterligere forsinkelse i t_{max} og redusert C_{max} for paracetamol antas for vedlikeholdsdosen 20 mikrogram.

Det var ingen effekt på C_{max} eller t_{max} når paracetamol ble administrert 1 time før lixisenatid.

På bakgrunn av disse resultatene er det ikke nødvendig å justere dosen for paracetamol, men den forsinkede t_{max} sett når paracetamol administreres 1-4 timer etter lixisenatid bør tas hensyn til når det ønskes rask inntreden av effekt.

P-piller

Etter administrasjon av en enkeltdose med p-piller (etinylostradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 time før eller 11 timer etter 10 mikrogram lixisenatid var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ og t_{max} for etinylostradiol og levonorgestrel uendret.

Administrasjon av p-pille 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid påvirket ikke AUC eller $t_{1/2}$ for etinyløstradiol og levonorgestrel, men C_{max} for etinyløstradiol var redusert med henholdsvis 52 % og 39 %, C_{max} for levonorgestrel var redusert med henholdsvis 46 % og 20 % og median t_{max} var forsinket med 1 til 3 timer.

Denne reduksjonen i C_{max} har begrenset klinisk relevans og det er ikke nødvendig å justere dosen for p-piller.

Atorvastatin

Ved samtidig administrasjon av lixisenatid 20 mikrogram og atorvastatin 40 mg om morgenen i 6 dager ble atorvastatin-eksponeringen ikke påvirket, mens C_{max} var redusert med 31 % og t_{max} var forsinket med 3,25 timer.

Det ble ikke observert noen slik økning i t_{max} da atorvastatin ble administrert om kvelden og lixisenatid om morgenen, men AUC og C_{max} for atorvastatin ble økt med henholdsvis 27 % og 66 %.

Disse endringene er ikke klinisk relevante og derfor er det ikke nødvendig å justere dosen av atorvastatin når det gis samtidig med lixisenatid.

Warfarin og andre kumarinderivater

Etter samtidig administrasjon av warfarin 25 mg med gjentatt dosering av lixisenatid 20 mikrogram var det ingen effekter på AUC eller INR (International Normalized Ratio), mens C_{max} var redusert med 19 % og t_{max} var forsinket med 7 timer.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen av warfarin når det gis samtidig med lixisenatid; imidlertid er hyppig monitorering av INR anbefalt for pasienter behandlet med warfarin/kumarin-derivater ved oppstart eller seponering av lixisenatidbehandling.

Digoksin

Etter samtidig administrasjon av lixisenatid 20 mikrogram og digoksin 0,25 mg ble AUC for digoksin ved steady state ikke påvirket. Digoksin t_{max} var forsinket med 1,5 timer mens C_{max} var redusert med 26 %.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen for digoksin når det gis samtidig med lixisenatid.

Ramipril

Etter samtidig administrasjon av lixisenatid 20 mg og ramipril 5 mg i 6 dager var AUC for ramipril økt med 21 % mens C_{max} var redusert med 63 %. AUC og C_{max} for den aktive metabolitten (ramiprilat) var ikke påvirket. Ramipril og ramiprilat t_{max} var forsinket med ca. 2,5 timer.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen for ramipril når det gis samtidig med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Lyxumia anbefales ikke brukt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av Lyxumia hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Lyxumia bør ikke brukes under graviditet. Det anbefales å bruke insulin i stedet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandling med Lyxumia avsluttes.

Amming

Det er ikke kjent om Lyxumia utskilles i morsmelk. Lyxumia bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke indikert direkte skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lixisenatid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Brukt i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller et basalinsulin skal pasienter rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Over 2600 pasienter har fått Lyxumia, enten alene eller i kombinasjon med metformin, et sulfonylureapreparat (med eller uten metformin) eller et basalinsulin (med eller uten metformin, eller med eller uten et sulfonylureapreparat) i 8 store placebo- eller aktiv-kontrollerte fase III-studier.

De vanligste rapporterte bivirkninger under kliniske studier var kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene var vanligvis milde og forbigående. I tillegg oppstod hypoglykemi (ved samtidig bruk med sulfonylureapreparat og/eller et basalinsulin) og hodepine. Allergiske reaksjoner har blitt rapportert hos 0,4 % av Lyxumiapasientene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i placebo- eller aktiv-kontrollerte fase III-studier gjennom hele behandlingsperioden er vist i tabell 1. Tabellen viser bivirkninger som forekom med en frekvens $> 5\%$, dersom frekvensen var høyere for pasienter behandlet med Lyxumia enn for pasienter behandlet med sammenligningspreparat. Tabellen omfatter også bivirkninger med en frekvens $\geq 1\%$ i Lyxumiagruppen, dersom frekvensen var over 2 ganger frekvensen i gruppen med alle sammenligningspreparatene.

Frekvenser defineres som: Svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i placebo- eller aktiv-kontrollerte fase III-studier gjennom hele behandlingsperioden (inkludert tiden utover de 24 hovedbehandlingsukene, i studier med varighet ≥ 76 uker).

Organklassesystem	Frekvens for forekomst			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Influenza Infeksjon i øvre luftveier Cystitt Virusinfeksjon		
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi (ved samtidig bruk med et sulfonylureapreparat og/eller et basalinsulin)	Hypoglykemi (ved samtidig bruk med kun metformin)		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Somnolens		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Diaré	Dyspepsi		Forsinket gastrisk tømning
Sykdommer i lever og galleveier			Kolelittiasis Kolecystitt	
Hud- og underhudssykdommer			Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		
Genereller lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Kløe på injeksjonsstedet		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

Når Lyxumia ble gitt som monoterapi, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 1,7 % av pasientene som fikk lixisenatid og hos 1,6 % av pasientene som fikk placebobehandling. Når Lyxumia ble gitt i kombinasjon med kun metformin, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 7,0 % av lixisenatidpasientene og hos 4,8 % av placebopasientene, gjennom hele behandlingsperioden.

Hos pasienter som tok Lyxumia kombinert med et sulfonylureapreparat og metformin, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 22,0 % av de lixisenatidbehandlede pasientene og hos 18,4 % av de placebobehandlede pasientene, i løpet av hele behandlingsperioden (3,6 % absolutt differanse). Når Lyxumia ble brukt i kombinasjon med et basalinsulin, med eller uten metformin, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 42,1 % av lixisenatidpasientene og hos 38,9 % av placebopasientene, i løpet av hele behandlingsperioden (3,2 % absolutt differanse).

Når Lyxumia ble gitt kun med et sulfonylureapreparat gjennom hele behandlingsperioden, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 22,7 % av pasientene behandlet med lixisenatid versus 15,2 % hos placebopasientene (7,5 % absolutt differanse). Når Lyxumia ble gitt sammen med et sulfonylureapreparat og et basalinsulin oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 47,2 % av pasientene som fikk lixisenatid versus 21,6 % hos placebopasientene (25,6 % absolutt differanse).

Samlet insidens av alvorlig symptomatisk hypoglykemi var mindre vanlig (0,4 % hos pasientene behandlet med lixisenatid og 0,2 % hos placebopasientene) gjennom hele behandlingsperioden for de placebokontrollerte fase III-studiene.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme og oppkast var de vanligste rapporterte bivirkningene i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Insidensen av kvalme var høyere i lixisenatidgruppen (26,1 %) sammenlignet med placebogrupperen (6,2 %) og insidensen av oppkast var høyere i lixisenatidgruppen (10,5 %) enn i placebogrupperen (1,8 %). Disse bivirkningene var vanligvis milde og forbigående og oppstod i løpet av de første 3 ukene etter oppstart av behandlingen. Deretter ble de gradvis redusert i løpet av de følgende ukene.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert hos 3,9 % av pasientene som fikk Lyxumia versus 1,4 % av placebopasientene, i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. De fleste av reaksjonene var av mild intensitet og førte vanligvis ikke til avslutning av behandlingen.

Immunogenitet

I tråd med de potensielt immunogene egenskapene til legemidler som inneholder proteiner og peptider, kan pasienter utvikle anti-lixisenatidantistoff som en følge av Lyxumiabehandling. Ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden i de placebokontrollerte studiene hadde 69,8 % av lixisenatidpasientene positiv antistoff-status. Andelen pasienter som hadde positiv antistoff-status var omtrent like stor ved slutten av den 76-uker lange behandlingsperioden. Ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden hadde 32,2 % av pasientene med en positiv antistoffstatus en antistoffkonsentrasjon over nedre kvantifiseringsgrense og ved slutten av hele 76-ukers behandlingsperioden hadde 44,7 % av pasientene en antistoffkonsentrasjon over nedre kvantifiseringsgrense. Etter avsluttet behandling ble noen antistoffpositive pasienter fulgt med hensyn på antistoffstatus; andelen falt til ca. 90 % innen 3 måneder og 30 % etter 6 måneder og senere. Endringen i HbA_{1c} fra baseline var den samme, uansett antistoffstatus (positiv eller negativ). Blant pasienter behandlet med lixisenatid og målt for HbA_{1c}, hadde 79,3 % enten negativ antistoffstatus eller konsentrasjon av antistoff under nedre grense for kvantifisering. De andre 20,7 % av pasientene hadde en kvantifisert antistoffkonsentrasjon. I undergruppen av pasienter (5,2 %) med de høyeste konsentrasjoner av antistoff var gjennomsnittlig forbedring i HbA_{1c} ved uke 24 og ved uke 76 klinisk relevant, men det var variabilitet i den glykemiske responsen og 1,9 % hadde ingen reduksjon i HbA_{1c}. Antistoffstatus (positiv eller negativ) forutsier ikke reduksjon i HbA_{1c} for den enkelte pasient.

Det var ingen forskjell i den samlede sikkerhetsprofilen hos pasienter basert på antistoffstatus, med unntak av en økning i forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet (4,7 % hos antistoffpositive pasienter mot 2,5 % hos antistoffnegative pasienter, gjennom hele behandlingsperioden). Hoveddelen av reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, uansett antistoffstatus.

Det var ingen kryssreaktivitet versus enten naturlig glukagon eller endogent GLP-1.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner muligens assosiert med lixisenatid (for eksempel anafylaktiske reaksjoner, angioødem og urtikaria) har blitt rapportert hos 0,4 % av lixisenatidpasientene men oppstod hos færre enn 0,1 % i placebopasientene, i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Anafylaktiske reaksjoner ble rapportert hos 0,2 % av lixisenatidbehandlede pasienter versus ingen i placebogrupperen. De fleste av disse rapporterte allergiske reaksjoner var av mild karakter. Ett tilfelle av anafylaktoid reaksjon ble rapportert under kliniske studier med lixisenatid.

Hjertefrekvens

I en studie med friske frivillige forsøkspersoner ble det sett en forbigående økning i hjertefrekvens etter administrasjon av lixisenatid 20 mikrogram. Hjertearytmi, særlig takykardi (0,8 % vs. <0,1 %) og palpasjoner (1,5 % vs. 0,8 %) har blitt rapportert hos henholdsvis lixisenatid- og placebobehandlede pasienter.

Seponering

Insidensen for seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger var 7,4 % for Lyxumia versus 3,2 % i placebogrupperen, i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden.

De vanligste bivirkningene som førte til avslutning av behandling i lixisenatidgruppen var kvalme (3,1 %) og oppkast (1,2 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Under en 13-ukers klinisk studie ble doser opptil 30 mikrogram lixisenatid to ganger daglig gitt til pasienter med type 2-diabetes. Det ble sett en økning i gastrointestinale bivirkninger. Ved eventuell overdose skal egnet støttende behandling iverksettes, i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer. Lixisenatiddosen skal reduseres til den forskrevne dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analoger, ATC-kode: A10BJ03.

Virkningsmekanisme

Lixisenatid er en selektiv GLP-1-reseptoragonist. GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, et endogent inkretinhormon som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse fra pankreatiske betaceller. Effekten formidles via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer, som fører til en økning i intracellulær syklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Lixisenatid stimulerer insulinutskillelse ved økt blodglukosenivå, men ikke ved normale nivåer av blodglukose. Dette reduserer risikoen for hypoglykemi. Samtidig blir utskillelsen av glukagon redusert, men ved hypoglykemi er den normale mekanismen for glukagonutskillelse bevart.

Lixisenatid forsinket magetømming, slik at hastigheten reduseres for glukoseøkning i blodet etter måltid.

Farmakodynamiske effekter

Ved administrasjon én gang daglig forbedrer lixisenatid glykemisk kontroll via de umiddelbare og vedvarende effekter av å senke både de postprandiale og de fastende glukosekonsentrasjoner hos pasienter med type 2-diabetes.

Denne effekten på postprandial glukose ble bekreftet i en 4-ukers studie versus liraglutid 1,8 mg én gang daglig i kombinasjon med metformin. Reduksjon fra baseline i plasma glukose $AUC_{0:30-4:30h}$ etter et testmåltid var: $-12,61 \text{ h} \cdot \text{mmol/l}$ ($-227.25 \text{ t} \cdot \text{mg/dl}$) i lixisenatidgruppen og $-4,04 \text{ h} \cdot \text{mmol/l}$ ($-72.83 \text{ t} \cdot \text{mg/dl}$) i liraglutidgruppen. Dette ble også bekreftet i en 8-ukers studie versus liraglutid, administrert før frokost, i kombinasjon med insulin glargin med eller uten metformin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten og sikkerheten av Lyxumia ble evaluert i ni randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier som inkluderte 4508 pasienter med type 2-diabetes (2869 pasienter randomisert til lixisenatid, 47,5 % menn og 52,5 % kvinner, og 517 var ≥ 65 år).

Effekten til Lyxumia ble også undersøkt i to randomiserte, åpne, aktiv-kontrollerte studier (versus eksenatid eller versus insulin glulisin) og i en måltidsstudie (totalt 1067 pasienter randomisert til lixisenatid).

Effekt og sikkerhet av Lyxumia hos pasienter eldre enn 70 år ble sett på i en spesifikt dedikert placebokontrollert studie (176 pasienter randomisert til lixisenatid, inkludert 62 pasienter ≥ 75 år).

I tillegg inkluderte en dobbeltblind, placebokontrollert studie av kardiovaskulære hendelser (ELIXA) 6068 pasienter med type 2-diabetes som tidligere hadde hatt akutt koronarsyndrom (3034 randomisert til lixisenatid, inkludert 198 pasienter ≥ 75 år og 655 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon).

I de fullførte fase III-studiene ble det observert at ca. 90 % av pasientene fortsatt var på vedlikeholdsdosen 20 mikrogram Lyxumia én gang daglig ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden.

- Glykemisk kontroll

Tilleggskombinasjonsbehandling med orale antidiabetika

Lyxumia kombinert med metformin, et sulfonylureapreparat, pioglitazon eller en kombinasjon av disse, viste statistisk signifikante reduksjoner i HbA_{1c}, i fastende plasmaglukose og i 2-timers postprandial glukose, etter et testmåltid sammenlignet med placebo, ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden (tabell 2 og 3). Reduksjonen i HbA_{1c} var signifikant med administrasjon én gang daglig, uansett om det ble gitt om morgenen eller om kvelden. Denne effekten på HbA_{1c} vedvarte i langtidsstudier opp til 76 uker.

Tilleggsbehandling med metformin alene

Tabell 2: Placebokontrollerte studier i kombinasjon med metformin (24-ukersresultater)

	Metformin som grunnbehandling				
	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatid 20 mikrogram		Placebo (N= 170)
			Morgen (N= 255)	Kveld (N= 255)	
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)					
Baseline	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS mean* endring fra baseline	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pasienter (%) som oppnår HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)					
Baseline	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS mean* endring fra baseline	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

* Gjennomsnitt minste kvadraters metode

I en aktiv-kontrollert studie ble det vist at Lyxumia gitt én gang daglig gir en reduksjon i HbA_{1c} på -0,79 % sammenlignet med -0,96 % for exenatid gitt to ganger daglig, ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på 0,17 % (95 % konfidensintervall: 0,033, 0,297). En tilsvarende andel av pasientene oppnådde HbA_{1c} under 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) og i exenatidgruppen (49,8 %).

Insidensen av kvalme var 24,5 % i lixisenatidgruppen, sammenlignet med 35,1 % i gruppen som fikk exenatid to ganger daglig. Insidensen av symptomatisk hypoglykemi var 2,5 % med lixisenatid i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden versus 7,9 % i exenatidgruppen.

I en 24 ukers åpen studie var lixisenatid gitt før dagens hovedmåltid non-inferior til lixisenatid gitt før frokost målt i HbA_{1c} reduksjon (minste kvadraters gjennomsnittlig endring fra baseline: -0,65 % versus -0,74 %). En så samme reduksjon i HbA_{1c} uansett hvilket måltid som var hovedmåltidet (frokost, lunsj eller middag). Ved slutten av studien oppnådde 43,6 % (hovedmåltidsgruppen) og 42,8 % (frokostgruppen) HbA_{1c} under 7 %. Kvalme ble rapportert hos henholdsvis 14,7 % og 15,5 % av pasientene og symptomatisk hypoglykemi hos 5,8 % og 2,2 % av pasientene.

Tilleggsbehandling med et sulfonylureapreparat alene eller i kombinasjon med metformin

Tabell 3: Placebokontrollert studie av kombinasjon med et sulfonylureapreparat (24-ukersresultater)

Sulfonylureapreparat som grunnbehandling med eller uten metformin		
	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 570)	Placebo (N= 286)
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,28	8,22
LS mean* endring fra baseline	-0,85	-0,10
Pasienter (%) som oppnår HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	82,58	84,52
LS mean* endring fra baseline	-1,76	-0,93

* Gjennomsnitt minste kvadraters metode

Tilleggsbehandling med pioglitazon alene eller i kombinasjon med metformin

I en klinisk studie førte tillegg av lixisenatid til pioglitazon med eller uten metformin, hos pasienter som ikke ble adekvat kontrollert med pioglitazon, til en reduksjon i HbA_{1c} fra baseline på 0,90 %, mot en reduksjon på 0,34 % i placebogruppen, ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Ved slutten av 24-ukers hovedbehandlingsperioden hadde 52,3 % av lixisenatidpasientene oppnådd en HbA_{1c} lavere enn 7 %, mot 26,4 % i placebogruppen. I løpet av 24-ukers hovedbehandlingsperioden ble kvalme rapportert hos 23,5 % i lixisenatidgruppen mot 10,6 % i placebogruppen og symptomatisk hypoglykemi ble rapportert hos 3,4 % av lixisenatidpasientene mot 1,2 % i placebogruppen.

Tilleggskombinasjonsbehandling med et basalinsulin

Lyxumia gitt med et basalinsulin alene eller med en kombinasjon av basalinsulin og metformin, eller med en kombinasjon av basalinsulin og sulfonylureapreparat, resulterte i statistisk signifikante reduksjoner i HbA_{1c} og i 2-timers postprandial glukose etter et testmåltid sammenlignet med placebo.

Tabell 4: Placebokontrollerte studier i kombinasjon med et basalinsulin (24-ukersresultater)

	Basalinsulin som grunnbehandling Alene eller i kombinasjon med metformin		Basalinsulin som grunnbehandling Alene eller i kombinasjon med sulfonylureapreparat *	
	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 154)	Placebo (N= 157)
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)	8,39	8,38	8,53	8,53
Baseline				
LS mean** endring fra baseline	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pasienter (%) som oppnår HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Gjennomsnittlig behandlingstid med basalinsulin ved baseline (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Gjennomsnittlig endring i dose basalinsulin (U)	53,62	57,65	24,87	24,11
Baseline				
LS mean** endring fra baseline	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)				
Baseline	87,39	89,11	65,99	65,60
LS gjennomsnittlig endring fra baseline	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* Utført i asiatiske populasjon

** Gjennomsnitt minste kvadraters metode

En klinisk studie ble utført med insulin-naive pasienter, utilstrekkelig kontrollert på orale antidiabetika. Denne studien bestod av en 12 uker lang innkjøringsperiode, med oppstart og titrering av insulin glargin og en 24 uker lang behandlingsperiode der pasientene fikk enten lixisenatid eller placebo i kombinasjon med insulin glargin og metformin med eller uten tiazolidindioner. Insulin glargin ble kontinuerlig titrert i denne tiden.

I løpet av 12-ukers innkjøringsperioden førte tillegg og titrering av insulin glargin til nedgang i HbA_{1c} på omtrent 1 %. Tillegg av lixisenatid førte til en ytterligere signifikant nedgang i HbA_{1c}, på 0,71 % i lixisenatidgruppen mot 0,40 % i placebogruppen. Ved slutten av den 24 uker lange behandlingsperioden oppnådde 56,3 % av lixisenatidpasientene HbA_{1c} lavere enn 7 % mot 38,5 % i placebogruppen. I løpet av den 24 uker lange behandlingsperioden rapporterte 22,4 % av lixisenatidpasientene minst én symptomatisk hypoglykemisk hendelse, mot 13,5 % i placebogruppen. Insidensen av hypoglykemi var hovedsakelig økt i lixisenatidgruppen i løpet av de første 6 uker med behandling og var deretter sammenlignbar med placebogruppen.

Pasienter med type 2-diabetes, som fikk basalinsulin kombinert med 1-3 orale antidiabetika, ble inkludert i en åpen randomisert studie for intensivt insulinbehandling. Etter tolv uker med optimal insulin glargin-titrering, med eller uten metformin, ble utilstrekkelig kontrollerte pasienter randomisert til enten tillegg av en enkeltdose med lixisenatid eller 1 enkeltdose daglig med insulin glulisin (begge før det største måltidet) eller insulin glulisin gitt 3 ganger daglig i 26 uker.

Nivå av HbA_{1c}-reduksjon var sammenlignbar mellom gruppene (tabell 5).

I motsetning til begge behandlingsoppleggene med insulin glulisin, ga lixisenatid en vektredgang (tabell 5).

Antall tilfeller symptomatisk hypoglykemi var lavere med lixisenatid (36 %) i forhold til insulin glulisin 1 gang daglig og 3 ganger daglig (henholdsvis 47 % og 52 %).

Tabell 5: Aktiv-kontrollert studie i kombinasjon med basalinsulin med eller uten metformin (resultater uke 26) - (mITT) og sikkerhetspopulasjon

	Lixisenatid	Insulin glulisin 1 gang daglig	Insulin glulisin 3 ganger daglig
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS endring fra baseline	-0,63	-0,58	-0,84
LS gjennomsnittlig endring (SE) av lixisenatid versus 95 % konfidensintervall		-0,05 (0,059) (-0,170 to 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 to 0,328)
Gjennomsnittlig kroppsvekt	N = 297	N = 298	N = 295
LS endring fra baseline	-0,63	+1,03	+1,37
LS gjennomsnittlig endring (SE) av lixisenatid versus 95 % konfidensintervall		-1,66 (0,305) (-2,257 to -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 to -1,396)*

*p<0,0001

- Fastende plasmaglukose

Reduksjonen i fastende plasmaglukose som ble oppnådd med Lyxumiabehandling var 0,42 – 1,19 mmol/l (7,6 til 21,4 mg/dl) fra baseline ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden i placebokontrollerte studier.

- Postprandial (plasma)glukose

Lyxumiabehandling ga en reduksjon i 2-timers postprandial glukose etter et testmåltid, statistisk signifikant i forhold til placebo, uansett grunnbehandling. Reduksjonene etter Lyxumiabehandling var 4,51 – 7,96 mmol/l (81,2 til 143,3 mg/dl) fra baseline ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden, i alle studiene der postprandial glukose ble målt; 26,2 % til 46,8 % av pasientene hadde 2-timers postprandial glukose under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Kroppsvekt

I alle kontrollerte studier resulterte Lyxumiabehandling i kombinasjon med metformin og/eller et sulfonylureapreparat i en vedvarende endring i kroppsvekt fra baseline i området -1,76 kg til -2,96 kg ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Det ble sett en endring i kroppsvekt fra baseline i området -0,38 kg til -1,80 kg hos lixisenatidpasienter som fikk en stabil dose basalinsulin alene eller i kombinasjon med metformin eller et sulfonylureapreparat. Hos pasienter som nylig hadde startet med insulin var kroppsvekten nesten uendret i lixisenatidgruppen mens det ble sett en økning i placebogruppen. Kroppsvektreduksjonen ble opprettholdt i langtidsstudier opp til 76 uker.

Reduksjonen i kroppsvekt er uavhengig av forekomsten av kvalme og oppkast.

- Betacellefunksjon

Kliniske studier med Lyxumia indikerer forbedret betacellefunksjon, målt med homeostasemodellberegningen for betacellefunksjonen (HOMA-β). Reetablering av første fase og forbedret andre fase insulinutskillelse som respons på en intravenøs glukosebolus ble vist hos pasienter med type 2-diabetes (n=20) etter en enkeltdose med Lyxumia.

- Kardiovaskulær evaluering

Det ble ikke sett noen økning i gjennomsnittlig hjertefrekvens hos pasienter med type 2-diabetes for alle placebokontrollerte fase III-studier.

Gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk ble redusert med opp til henholdsvis 2,1 mmHg og 1,5 mmHg i placebokontrollerte fase III-studier.

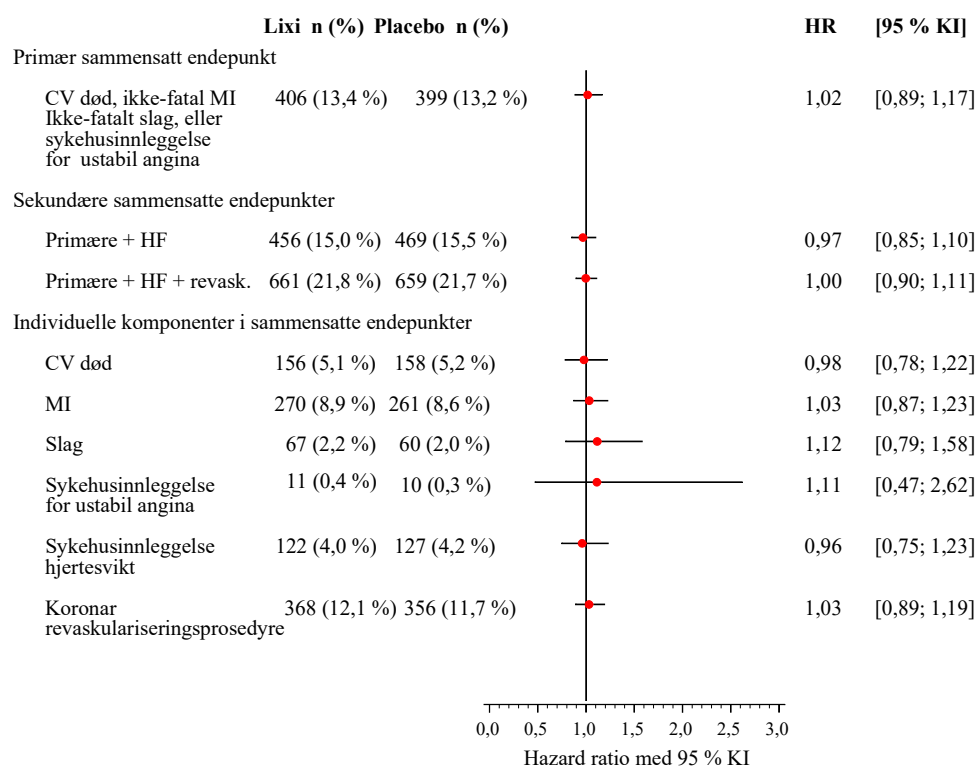
ELIXA-studien var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multinasjonal studie som evaluerte kardiovaskulære (CV) hendelser under behandling med lixisenatid hos pasienter med type 2-diabetes mellitus etter nylig akutt koronarsyndrom.

Totalt 6068 pasienter ble randomisert 1:1 til enten placebo eller lixisenatid 20 mikrogram (etter startdose på 10 mikrogram i løpet av de første 2 ukene).

Nittiseks prosent av pasientene i begge behandlingsgrupper fullførte studien etter protokollen og ved studieslutt var den vitale status kjent for henholdsvis 99,0 % og 98,6 % av pasientene i lixisenatid-gruppen og placebogruppen. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 22,4 måneder i lixisenatidgruppen og 23,3 måneder i placebogruppen, og gjennomsnittlig varighet av studieoppfølging var henholdsvis 25,8 og 25,7 måneder. Gjennomsnittlig HbA_{1c} (±SD) i lixisenatid- og placebogruppene var henholdsvis 7,72 (±1,32) % og 7,64 (±1,28) % ved baseline og 7,46 (±1,51) % og 7,61 (±1,48) % ved 24 måneder.

Resultatene for de primære og sekundære sammensatte endepunktene for effektivitet og resultatene for alle de individuelle komponentene i de sammensatte endepunktene er vist i figur 1.

Figur 1: Forest plot: analyse av hver individuelle kardiovaskulære hendelse -- ITT populasjon



CV: kardiovaskulær, MI: hjerteinfarkt, HF: sykehusinnleggelse for hjertesvikt, Revask.: koronar revaskulariseringsprosedyre, HR: hazard ratio, KI: konfidensintervall.

Eldre

Personer ≥70 år

Effekt og sikkerhet for lixisenatid hos personer ≥70 år med type 2-diabetes ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 24 ukers varighet. Skrøpelige pasienter, inkludert pasienter med risiko for feilernæring, pasienter med nylige kardiovaskulære hendelser og pasienter med moderat til

alvorlig kognitiv svekkelse ble ekskludert. Totalt 350 pasienter ble randomisert (randomiseringsratio 1:1). Samlet var 37 % av pasientene ≥ 75 år (N=131) og 31 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (N=107). Pasientene fikk stabile doser av orale antidiabetika (OAD) og/eller basalinsulin som grunnbehandling. Sulfonylureapreparater eller glinider ble ikke brukt med basalinsulin som grunnbehandling.

Lixisenatid ga signifikante forbedringer i HbA_{1c} (-0,64 % endring sammenlignet med placebo; 95 % KI: -0,810 % til -0,464 %; $p < 0,0001$), fra gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,0 %).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lyxumia i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon til pasienter med type 2-diabetes er absorpsjonen rask og den blir ikke påvirket av dosen som har blitt administrert. Uavhengig av dosen og av om lixisenatid administreres som en enkeldose eller som flere doser så er median t_{max} fra 1 til 3,5 timer hos pasienter med type 2-diabetes. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i absorpsjonshastigheten for lixisenatid ved subkutan administrasjon i mage, lår eller arm.

Distribusjon

Lixisenatid har en moderat bindingsgrad (55 %) til humane plasmaproteiner. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet etter subkutan administrasjon av lixisenatid (V_z/F) er ca. 100 l.

Biotransformasjon og eliminasjon

Som et peptid, elimineres lixisenatid via glomerulær filtrasjon, fulgt av tubulær reabsorpsjon og videre metabolsk nedbryting som resulterer i mindre peptider og aminosyrer, som går inn i proteinmetabolismen igjen.

Etter administrasjon av flere doser hos pasienter med type 2-diabetes var gjennomsnittlig terminal halveringstid ca. 3 timer og gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) var omtrent 35 l/time.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos personer med svakt (kreatininclearance beregnet med Cockcroft-Gault formelen 60-90 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-60 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min) var AUC økt med henholdsvis 46 %, 51 % og 87 %.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Siden lixisenatid hovedsakelig elimineres via nyrene har det ikke blitt utført noen farmakokinetisk studie for pasienter med akutt eller kronisk nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon er ikke forventet å påvirke farmakokinetikken til lixisenatid.

Kjønn

Kjønn har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lixisenatid.

Etnisk opprinnelse

Etnisk opprinnelse har ingen klinisk relevante effekt på farmakokinetikken til lixisenatid, basert på resultatene av farmakokinetiske studier i kaukasiske, japanske og kinesiske personer.

Eldre

Alder har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lixisenatid.

I en farmakokinetikkstudie på eldre personer uten diabetes, som fikk lixisenatid 20 mikrogram, ble det vist en gjennomsnittlig økning av lixisenatid AUC med 29 % i den eldre populasjonen (11 personer i

alderen 65 til 74 år og 7 personer ≥ 75 år) sammenlignet med 18 personer i alderen 18 til 45 år. Forskjellen er sannsynligvis relatert til redusert nyrefunksjon i den eldre aldersgruppen.

Kroppsvekt

Kroppsvekt har ingen klinisk relevant effekt på lixisenatid AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksikologi.

I subkutane karsinogenisitsstudier, med varighet 2 år, ble det sett ikke-letale C-celle tyreoidtumorer hos rotter og mus som anses forårsaket av en ikke-gentoksisk GLP-1-reseptor-mediert mekanisme som gnagere er særlig følsomme overfor. C-celle-hyperplasier og adenomer ble sett ved alle doser hos rotter og en «no observed adverse effect level» (NOAEL) kunne ikke defineres. Hos mus ble disse effektene sett ved en eksponeringsratio på over 9,3 i forhold til human eksponering ved terapeutisk dose. Ingen C-celle-karsinomer ble sett hos mus, men C-celle-karsinomer oppstod hos rotter ved en eksponeringsratio på omtrent 900 i forhold til human terapeutisk dose. I subkutane karsinogenisitsstudier på mus, med varighet 2 år, ble det sett 3 tilfeller av adenokarsinomer i endometrium, en statistisk signifikant økning, i gruppen som fikk mellomstor dose, tilsvarende en eksponeringsratio på 97. Det ble ikke vist noen behandlingsrelatert effekt.

Dyrestudier indikerte ikke direkte skadelige effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Reversible testikkelskader og epididymale skader ble sett hos hunder behandlet med lixisenatid. Ingen relatert effekt på spermatogenesis ble sett hos friske menn. I embryo-føtale utviklingsstudier ble det sett misdannelser, veksthemming, redusert beindannelse og effekter på skjelettet hos rotter ved alle doser (en eksponeringsratio på 5 i forhold til human eksponering) og hos kanin ved høye doser (en eksponeringsratio på 32 i forhold til human eksponering) av lixisenatid. Hos begge arter var det en svak maternal toksisitet som innebar lavt matinntak og redusert kroppsvekt. Neonatal vekst var redusert hos hannrotter eksponert for lixisenatid sent i svangerskapet og under amming og det ble sett en viss økt dødelighet for rotteunger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol 85 %
Natriumacetattrihydrat
Metionin
Metakresol
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid oppløsning (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter anbrudd: 14 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Plasseres ikke ved fryseboksen.

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.
Skal ikke oppbevares med kanylen påsatt. Behold hetten på pennen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderampulle i glass type I med et (brombutyl) gummistempel, flenset kapsel (aluminium) med innsatte laminerte forseglingsskiver (brombutylgummi på innsiden og polyisopren på utsiden). Hver sylinderampulle er montert i en engangspenn.

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Hver grønne, ferdigfylte penn inneholder 3 ml oppløsning, som gir 14 doser à 10 mikrogram.
Pakning med 1 grønn ferdigfylt penn.

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Hver lilla ferdigfylte penn inneholder 3 ml oppløsning, som gir 14 doser à 20 mikrogram.
Pakninger med 1, 2 eller 6 lilla ferdigfylte penner.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lyxumia skal ikke brukes dersom den har vært frosset.

Lyxumia kan brukes med 29 G til 32 G engangskanyler. Kanyler er ikke inkludert. Pasienten skal informeres om at kanylen skal kastes etter hver bruk, i tråd med lokale krav, og om at pennen skal oppbevares uten kanylen festet på. Dette bidrar til å forhindre forurensning og reduserer muligheten for at kanylen tetter seg. Pennen skal brukes til kun én pasient.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/12/811/001 (1 ferdigfylt penn)

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/12/811/002 (1 ferdigfylt penn)
EU/1/12/811/003 (2 ferdigfylte penner)
EU/1/12/811/004 (6 ferdigfylte penner)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. februar 2013.

Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oppstartspakning

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Hver dose (0,2 ml) inneholder 10 mikrogram med lixisenatid (50 mikrogram per ml).

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Hver dose (0,2 ml) inneholder 20 mikrogram med lixisenatid (100 mikrogram per ml).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dose inneholder 540 mikrogram metakresol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lyxumia er indisert til behandling av voksne med type 2-diabetes mellitus, for å oppnå glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler og/eller basalinsulin, når disse, sammen med diett og mosjon, ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se pkt. 4.4 og 5.1 for tilgjengelige data for de forskjellige kombinasjonene).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdosen er 10 mikrogram én gang daglig i 14 dager.

Vedlikeholdsdosen er 20 mikrogram daglig fast fra dag 15.

Dersom Lyxumia legges til eksisterende metforminbehandling kan metformindosen beholdes uendret.

Når Lyxumia legges til eksisterende sulfonylureabehandling, eller et basalinsulin, kan det vurderes å redusere dosen av sulfonylureapreparatet eller basalinsulinet, for å redusere risikoen for hypoglykemi. Lyxumia skal ikke gis i kombinasjon med basalinsulin og et sulfonylureapreparat på grunn av økt risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Det kreves ikke spesifikk blodglukosemonitorering ved bruk av Lyxumia. Imidlertid kan monitorering eller selvmonitorering av blodglukosenivået være nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater eller basalinsulin, når disse brukes samtidig med Lyxumia.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig basert på alder.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det er ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance lavere enn 30 ml/min) eller terminal nyresykdom. Det anbefales derfor ikke å bruke lixisenatid hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lixisenatid hos barn og ungdom under 18 års alder har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det er ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Lyxumia skal injiseres subkutant i lår, abdomen eller overarmen. Lyxumia skal ikke injiseres intravenøst eller intramuskulært.

Injeksjonen doseres én gang daglig, i løpet av timen før et av dagens måltider. Det anbefales at den prandiale injeksjonen gis til det samme måltidet hver dag, når det mest passende måltidet er valgt. Dersom en dose ikke blir gitt skal den injiseres i løpet av timen før det neste måltidet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er ingen terapeutisk erfaring med lixisenatid hos pasienter med type 1-diabetes mellitus. Lixisenatid bør derfor ikke brukes hos disse pasientene. Lixisenatid bør ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose.

Akutt pankreatitt

Bruk av glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) reseptoragonister har blitt assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt med lixisenatid har blitt rapportert i få tilfeller, men en kausal sammenheng er ikke fastslått. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akutt pankreatitt: vedvarende, sterke magesmerter. Dersom det mistenkes pankreatitt skal lixisenatid seponeres. Dersom akutt pankreatitt bekreftes skal behandling med lixisenatid ikke startes på nytt. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med pankreatitt i anamnesen.

Alvorlig gastrointestinal sykdom

Bruk av GLP-1 reseptoragonister kan være assosiert med gastrointestinale bivirkninger. Lixisenatid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlige gastrointestinale sykdommer, inkludert alvorlig gastroparese. Bruk av lixisenatid er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance lavere enn 30 ml/min) eller terminal nyresykdom. Bruk av lixisenatid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hypoglykemi

Pasienter som får Lyxumia samtidig med et sulfonylureapreparat eller med et basalinsulin kan ha en økt risiko for hypoglykemi. Reduksjon av dosen av sulfonylureapreparatet eller basalinsulinet kan vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.2). Lixisenatid skal ikke gis i kombinasjon med basalinsulin og sulfonylureapreparat på grunn av risikoen for hypoglykemi.

Samtidig administrerte legemidler

Forsinkelsen i magetømming som lixisenatid medfører kan redusere absorpsjonshastigheten til oralt administrerte legemidler. Lixisenatid skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever rask gastrointestinal absorpsjon, krever nøye klinisk monitorering eller har et smalt terapeutisk område. Spesifikke anbefalinger ved samtidig bruk av slike legemidler er gitt i pkt. 4.5.

Populasjoner som ikke er undersøkt

Lixisenatid er ikke undersøkt i kombinasjon med dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere.

Dehydrering

Pasienter behandlet med lixisenatid bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering på grunn av gastrointestinale bivirkninger og rådes til å ta forholdsregler for å unngå væskemangel.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder metakresol, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lixisenatid er et peptid og metaboliseres ikke av cytokrom P450. I *in-vitro* studier påvirket ikke lixisenatid aktiviteten til cytokrom P450-isoenzymer eller humane transportører som ble testet.

Forsinkelsen i magetømming som lixisenatid gir kan redusere absorpsjonshastigheten av oralt administrerte legemidler. Pasienter som får legemidler med enten et smalt terapeutisk område eller som krever nøye klinisk monitorering, må følges opp nøye, spesielt ved oppstart av lixisenatidbehandling. Disse legemidlene må tas på en standardisert måte i forhold til lixisenatid. Dersom slike legemidler skal tas til mat bør pasientene rådes til å ta dem til et måltid hvor lixisenatid ikke administreres, dersom mulig.

Pasienter som får legemidler som må nå en minstekonsentrasjon for å oppnå effekt, for eksempel antibiotika, bør rådes til å ta disse legemidlene minst 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid-injeksjon.

Entero-formuleringer med stoffer som nedbrytes i magesekken administreres 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid-injeksjon.

Paracetamol

Paracetamol ble brukt som modell-legemiddel for å undersøke effekten av lixisenatid på gastrisk tømming. Etter administrasjon av en enkeltdose på 1000 mg paracetamol var paracetamol AUC og $t_{1/2}$ uendret, uansett tidspunkt for administrasjon (før eller etter lixisenatid-injeksjon).

Paracetamol C_{max} ble redusert med henholdsvis 29 % og 31 % og median t_{max} ble forsinket med henholdsvis 2,0 og 1,75 timer, etter administrasjon av paracetamol 1 eller 4 timer etter 10 mikrogram lixisenatid. En ytterligere forsinkelse i t_{max} og redusert C_{max} for paracetamol antas for vedlikeholdsdosen 20 mikrogram.

Det var ingen effekt på C_{max} eller t_{max} når paracetamol ble administrert 1 time før lixisenatid.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen for paracetamol, men den forsinkede t_{max} sett når paracetamol administreres 1-4 timer etter lixisenatid bør tas hensyn til når det ønskes rask inntreden av effekt.

P-piller

Etter administrasjon av en enkeltdose med p-piller (etinyløstradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 time før eller 11 timer etter 10 mikrogram lixisenatid var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ og t_{max} for etinyløstradiol og levonorgestrel uendret.

Administrasjon av p-pille 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid påvirket ikke AUC eller $t_{1/2}$ for etinyløstradiol og levonorgestrel, men C_{max} for etinyløstradiol var redusert med henholdsvis 52 % og

39 %, C_{\max} for levonorgestrel var redusert med henholdsvis 46 % og 20 % og median t_{\max} var forsinket med 1 til 3 timer.

Denne reduksjonen i C_{\max} har begrenset klinisk relevans og det er ikke nødvendig å justere dosen for p-piller.

Atorvastatin

Ved samtidig administrasjon av lixisenatid 20 mikrogram og atorvastatin 40 mg om morgenen i 6 dager ble atorvastatin-eksponeringen ikke påvirket, mens C_{\max} var redusert med 31 % og t_{\max} var forsinket med 3,25 timer.

Det ble ikke observert noen slik økning i t_{\max} da atorvastatin ble administrert om morgenen og lixisenatid om kvelden, men AUC og C_{\max} for atorvastatin ble økt med henholdsvis 27 % og 66 %. Disse endringene er ikke klinisk relevante og derfor er det ikke nødvendig å justere dosen av atorvastatin når det gis samtidig med lixisenatid.

Warfarin og andre kumarinderivater

Etter samtidig administrasjon av warfarin 25 mg med gjentatt dosering av lixisenatid 20 mikrogram var det ingen effekter på AUC eller INR (International Normalized Ratio), mens C_{\max} var redusert med 19 % og t_{\max} var forsinket med 7 timer.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen av warfarin når det gis samtidig med lixisenatid; imidlertid er hyppig monitorering av INR anbefalt for pasienter behandlet med warfarin/kumarin-derivater ved oppstart eller seponering av lixisenatidbehandling.

Digoksin

Etter samtidig administrasjon av lixisenatid 20 mikrogram og digoksin 0,25 mg ble AUC for digoksin ved steady state ikke påvirket. Digoksin t_{\max} var forsinket med 1,5 timer mens C_{\max} var redusert med 26 %.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen for digoksin når det gis samtidig med lixisenatid.

Ramipril

Etter samtidig administrasjon av lixisenatid 20 mg og ramipril 5 mg i 6 dager var AUC for ramipril økt med 21 % mens C_{\max} var redusert med 63 %. AUC og C_{\max} for den aktive metabolitten (ramiprilat) var ikke påvirket. Ramipril og ramiprilat t_{\max} var forsinket med ca. 2,5 timer.

På bakgrunn av disse resultater er det ikke nødvendig å justere dosen for ramipril når det gis samtidig med lixisenatid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Lyxumia anbefales ikke brukt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av Lyxumia hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Lyxumia bør ikke brukes under graviditet. Det anbefales å bruke insulin i stedet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandling med Lyxumia avsluttes.

Amming

Det er ikke kjent om Lyxumia utskilles i morsmelk. Lyxumia bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke indikert direkte skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lixisenatid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Brukt i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller et basalinsulin skal pasienter rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Over 2600 pasienter har fått Lyxumia, enten alene eller i kombinasjon med metformin, et sulfonylureapreparat (med eller uten metformin) eller et basalinsulin (med eller uten metformin, eller med eller uten et sulfonylureapreparat) i 8 store placebo- eller aktiv-kontrollerte fase III-studier.

De vanligste rapporterte bivirkninger under kliniske studier var kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene var vanligvis milde og forbigående. I tillegg oppstod hypoglykemi (ved samtidig bruk med sulfonylureapreparat og/eller et basalinsulin) og hodepine. Allergiske reaksjoner har blitt rapportert hos 0,4 % av Lyxumiapasientene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i placebo- eller aktiv-kontrollerte fase III-studier gjennom hele behandlingsperioden er vist i tabell 1. Tabellen viser bivirkninger som forekom med en frekvens > 5 %, dersom frekvensen var høyere for pasienter behandlet med Lyxumia enn for pasienter behandlet med sammenligningspreparat. Tabellen omfatter også bivirkninger med en frekvens $\geq 1\%$ i Lyxumiagruppen, dersom frekvensen var over 2 ganger frekvensen i gruppen med alle sammenligningspreparatene.

Frekvenser defineres som: Svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i placebo- eller aktiv-kontrollerte fase III-studier gjennom hele behandlingsperioden (inkludert tiden utover de 24 hovedbehandlingsukene, i studier med varighet ≥ 76 uker).

Organklassesystem	Frekvens for forekomst			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Influenza Infeksjon i øvre luftveier Cystitt Virusinfeksjon		
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi (ved samtidig bruk med et sulfonylureapreparat og/eller et basalinsulin)	Hypoglykemi (ved samtidig bruk med kun metformin)		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Somnolens		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Diaré	Dyspepsi		Forsinket gastrisk tømning
Sykdommer i lever og galleveier			Kolelittiasis Kolecystitt	
Hud- og underhudssykdommer			Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		
Genereller lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Kløe på injeksjonsstedet		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

Når Lyxumia ble gitt som monoterapi, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 1,7 % av pasientene som fikk lixisenatid og hos 1,6 % av pasientene som fikk placebobehandling. Når Lyxumia ble gitt i kombinasjon med kun metformin, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 7,0 % av lixisenatidpasientene og hos 4,8 % av placebopasientene, gjennom hele behandlingsperioden.

Hos pasienter som tok Lyxumia kombinert med et sulfonylureapreparat og metformin, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 22,0 % av de lixisenatidbehandlede pasientene og hos 18,4 % av de placebobehandlede pasientene, i løpet av hele behandlingsperioden (3,6 % absolutt differanse). Når Lyxumia ble brukt i kombinasjon med et basalinsulin, med eller uten metformin, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 42,1 % av lixisenatidpasientene og hos 38,9 % av placebopasientene, i løpet av hele behandlingsperioden (3,2 % absolutt differanse).

Når Lyxumia ble gitt kun med et sulfonylureapreparat gjennom hele behandlingsperioden, oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 22,7 % av pasientene behandlet med lixisenatid versus 15,2 % hos placebopasientene (7,5 % absolutt differanse). Når Lyxumia ble gitt sammen med et sulfonylureapreparat og et basalinsulin oppstod symptomatisk hypoglykemi hos 47,2 % av pasientene som fikk lixisenatid versus 21,6 % hos placebopasientene (25,6 % absolutt differanse).

Samlet insidens av alvorlig symptomatisk hypoglykemi var mindre vanlig (0,4 % hos pasientene behandlet med lixisenatid og 0,2 % hos placebopasientene) gjennom hele behandlingsperioden for de placebokontrollerte fase III-studiene.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme og oppkast var de vanligste rapporterte bivirkningene i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Insidensen av kvalme var høyere i lixisenatidgruppen (26,1 %) sammenlignet med placebogrupperen (6,2 %) og insidensen av oppkast var høyere i lixisenatidgruppen (10,5 %) enn i placebogrupperen (1,8 %). Disse bivirkningene var vanligvis milde og forbigående og oppstod i løpet av de første 3 ukene etter oppstart av behandlingen. Deretter ble de gradvis redusert i løpet av de følgende ukene.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert hos 3,9 % av pasientene som fikk Lyxumia versus 1,4 % av placebopasientene, i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. De fleste av reaksjonene var av mild intensitet og førte vanligvis ikke til avslutning av behandlingen.

Immunogenitet

I tråd med de potensielt immunogene egenskapene til legemidler som inneholder proteiner og peptider, kan pasienter utvikle anti-lixisenatidantistoff som en følge av Lyxumiabehandling. Ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden i de placebokontrollerte studiene hadde 69,8 % av lixisenatidpasientene positiv antistoff-status. Andelen pasienter som hadde positiv antistoff-status var omtrent like stor ved slutten av den 76-uker lange behandlingsperioden. Ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden hadde 32,2 % av pasientene med en positiv antistoffstatus en antistoffkonsentrasjon over nedre kvantifiseringsgrense og ved slutten av hele 76-ukers behandlingsperioden hadde 44,7 % av pasientene en antistoffkonsentrasjon over nedre kvantifiseringsgrense. Etter avsluttet behandling ble noen antistoffpositive pasienter fulgt med hensyn på antistoffstatus; andelen falt til ca. 90 % innen 3 måneder og 30 % etter 6 måneder og senere. Endringen i HbA_{1c} fra baseline var den samme, uansett antistoffstatus (positiv eller negativ). Blant pasienter behandlet med lixisenatid og målt for HbA_{1c}, hadde 79,3 % enten negativ antistoffstatus eller konsentrasjon av antistoff under nedre grense for kvantifisering. De andre 20,7 % av pasientene hadde en kvantifisert antistoffkonsentrasjon. I undergruppen av pasienter (5,2 %) med de høyeste konsentrasjoner av antistoff var gjennomsnittlig forbedring i HbA_{1c} ved uke 24 og ved uke 76 klinisk relevant, men det var variabilitet i den glykemiske responsen og 1,9 % hadde ingen reduksjon i HbA_{1c}. Antistoffstatus (positiv eller negativ) forutsier ikke reduksjon i HbA_{1c} for den enkelte pasient.

Det var ingen forskjell i den samlede sikkerhetsprofilen hos pasienter basert på antistoffstatus, med unntak av en økning i forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet (4,7 % hos antistoffpositive pasienter mot 2,5 % hos antistoffnegative pasienter, gjennom hele behandlingsperioden). Hoveddelen av reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, uansett antistoffstatus.

Det var ingen kryssreaktivitet versus enten naturlig glukagon eller endogent GLP-1.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner muligens assosiert med lixisenatid (for eksempel anafylaktiske reaksjoner, angioødem og urtikaria) har blitt rapportert hos 0,4 % av lixisenatidpasientene men oppstod hos færre enn 0,1 % i placebopasientene, i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Anafylaktiske reaksjoner ble rapportert hos 0,2 % av lixisenatidbehandlede pasienter versus ingen i placebogrupperen. De fleste av disse rapporterte allergiske reaksjoner var av mild karakter. Ett tilfelle av anafylaktoid reaksjon ble rapportert under kliniske studier med lixisenatid.

Hjertefrekvens

I en studie med friske frivillige forsøkspersoner ble det sett en forbigående økning i hjertefrekvens etter administrasjon av lixisenatid 20 mikrogram. Hjertearytmi, særlig takykardi (0,8 % vs. <0,1 %) og palpasjoner (1,5 % vs. 0,8 %) har blitt rapportert hos henholdsvis lixisenatid- og placebobehandlede pasienter.

Seponering

Insidensen for seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger var 7,4 % for Lyxumia versus 3,2 % i placebogrupperen, i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden.

De vanligste bivirkningene som førte til avslutning av behandling i lixisenatidgruppen var kvalme (3,1 %) og oppkast (1,2 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Under en 13-ukers klinisk studie ble doser opptil 30 mikrogram lixisenatid to ganger daglig gitt til pasienter med type 2-diabetes. Det ble sett en økning i gastrointestinale bivirkninger. Ved eventuell overdose skal egnet støttende behandling iverksettes, i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer. Lixisenatiddosen skal reduseres til den forskrevne dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analoger, ATC-kode: A10BJ03.

Virkningsmekanisme

Lixisenatid er en selektiv GLP-1-reseptoragonist. GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, et endogent inkretinhormon som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse fra pankreatiske betaceller. Effekten formidles via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer, som fører til en økning i intracellulær syklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Lixisenatid stimulerer insulinutskillelse ved økt blodglukosenivå, men ikke ved normale nivåer av blodglukose. Dette reduserer risikoen for hypoglykemi. Samtidig blir utskillelsen av glukagon redusert, men ved hypoglykemi er den normale mekanismen for glukagonutskillelse bevart.

Lixisenatid forsinker magetømming, slik at hastigheten reduseres for glukoseøkning i blodet etter måltid.

Farmakodynamiske effekter

Ved administrasjon én gang daglig forbedrer lixisenatid glykemisk kontroll via de umiddelbare og vedvarende effekter av å senke både de postprandiale og de fastende glukosekonsentrasjoner hos pasienter med type 2-diabetes.

Denne effekten på postprandial glukose ble bekreftet i en 4-ukers studie versus liraglutid 1,8 mg én gang daglig i kombinasjon med metformin. Reduksjon fra baseline i plasma glukose $AUC_{0:30-4:30h}$ etter et testmåltid var: $-12,61 \text{ h} \cdot \text{mmol/l}$ ($-227.25 \text{ t} \cdot \text{mg/dl}$) i lixisenatidgruppen og $-4,04 \text{ h} \cdot \text{mmol/l}$ ($-72.83 \text{ t} \cdot \text{mg/dl}$) i liraglutidgruppen. Dette ble også bekreftet i en 8-ukers studie versus liraglutid, administrert før frokost, i kombinasjon med insulin glargin med eller uten metformin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten og sikkerheten av Lyxumia ble evaluert i ni randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier som inkluderte 4508 pasienter med type 2-diabetes (2869 pasienter randomisert til lixisenatid, 47,5 % menn og 52,5 % kvinner, og 517 var ≥ 65 år).

Effekten til Lyxumia ble også undersøkt i to randomiserte, åpne, aktiv-kontrollerte studier (versus eksenatid eller versus insulin glulisin) og i en måltidsstudie (totalt 1067 pasienter randomisert til lixisenatid).

Effekt og sikkerhet av Lyxumia hos pasienter eldre enn 70 år ble sett på i en spesifikt dedikert placebokontrollert studie (176 pasienter randomisert til lixisenatid, inkludert 62 pasienter ≥ 75 år).

I tillegg inkluderte en dobbeltblind, placebokontrollert, studie av kardiovaskulære hendelser (ELIXA) 6068 pasienter med type 2-diabetes som tidligere hadde hatt akutt koronarsyndrom (3034 randomisert til lixisenatid, inkludert 198 pasienter ≥ 75 år og 655 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon).

I de fullførte fase III-studiene ble det observert at ca. 90 % av pasientene fortsatt var på vedlikeholdsdosen 20 mikrogram Lyxumia én gang daglig ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden.

- Glykemisk kontroll

Tilleggskombinasjonsbehandling med orale antidiabetika

Lyxumia kombinert med metformin, et sulfonyleureapreparat, pioglitazon eller en kombinasjon av disse, viste statistisk signifikante reduksjoner i HbA_{1c}, i fastende plasmaglukose og i 2-timers postprandial glukose, etter et testmåltid sammenlignet med placebo, ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden (tabell 2 og 3).

Reduksjonen i HbA_{1c} var signifikant med administrasjon én gang daglig, uansett om det ble gitt om morgenen eller om kvelden.

Denne effekten på HbA_{1c} vedvarte i langtidsstudier opp til 76 uker.

Tilleggsbehandling med metformin alene

Tabell 2: Placebokontrollerte studier i kombinasjon med metformin (24-ukersresultater)

	Metformin som grunnbehandling				
	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatid 20 mikrogram		Placebo (N= 170)
			Morgen (N= 255)	Kveld (N= 255)	
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)					
Baseline	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS mean* endring fra baseline	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pasienter (%) som oppnår HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)					
Baseline	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS mean* endring fra baseline	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

* Gjennomsnitt minste kvadraters metode

I en aktiv-kontrollert studie ble det vist at Lyxumia gitt én gang daglig gir en reduksjon i HbA_{1c} på -0,79 % sammenlignet med -0,96 % for exenatid gitt to ganger daglig, ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på 0,17 % (95 % konfidensintervall: 0,033, 0,297). En tilsvarende andel av pasientene oppnådde HbA_{1c} under 7 % i lixisenatidgruppen (48,5 %) og i exenatidgruppen (49,8 %).

Insidensen av kvalme var 24,5 % i lixisenatidgruppen, sammenlignet med 35,1 % i gruppen som fikk exenatid to ganger daglig. Insidensen av symptomatisk hypoglykemi var 2,5 % med lixisenatid i løpet av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden versus 7,9 % i exenatidgruppen.

I en 24 ukers åpen studie var lixisenatid gitt før dagens hovedmåltid non-inferior til lixisenatid gitt før frokost målt i HbA_{1c} reduksjon (minste kvadraters gjennomsnittlig endring fra baseline: -0,65 % versus -0,74 %). En så samme reduksjon i HbA_{1c} uansett hvilket måltid som var hovedmåltidet (frokost, lunsj eller middag). Ved slutten av studien oppnådde 43,6 % (hovedmåltidsgruppen) og 42,8 % (frokostgruppen) HbA_{1c} under 7 %. Kvalme ble rapportert hos henholdsvis 14,7 % og 15,5 % av pasientene og symptomatisk hypoglykemi hos 5,8 % og 2,2 % av pasientene.

Tilleggsbehandling med et sulfonylureapreparat alene eller i kombinasjon med metformin

Tabell 3: Placebokontrollert studie av kombinasjon med et sulfonylureapreparat (24-ukersresultater)

Sulfonylureapreparat som grunnbehandling med eller uten metformin		
	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 570)	Placebo (N= 286)
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)	8,28	8,22
Baseline		
LS mean* endring fra baseline	-0,85	-0,10
Pasienter (%) som oppnår HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)	82,58	84,52
Baseline		
LS mean* endring fra baseline	-1,76	-0,93

* Gjennomsnitt minste kvadraters metode

Tilleggsbehandling med pioglitazon alene eller i kombinasjon med metformin

I en klinisk studie førte tillegg av lixisenatid til pioglitazon med eller uten metformin, hos pasienter som ikke ble adekvat kontrollert med pioglitazon, til en reduksjon i HbA_{1c} fra baseline på 0,90 %, mot en reduksjon på 0,34 % i placebogruppen, ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Ved slutten av 24-ukers hovedbehandlingsperioden hadde 52,3 % av lixisenatidpasientene oppnådd en HbA_{1c} lavere enn 7 %, mot 26,4 % i placebogruppen. I løpet av 24-ukers hovedbehandlingsperioden ble kvalme rapportert hos 23,5 % i lixisenatidgruppen mot 10,6 % i placebogruppen og symptomatisk hypoglykemi ble rapportert hos 3,4 % av lixisenatidpasientene mot 1,2 % i placebogruppen.

Tilleggskombinasjonsbehandling med et basalinsulin

Lyxumia gitt med et basalinsulin alene eller med en kombinasjon av basalinsulin og metformin, eller med en kombinasjon av basalinsulin og sulfonylureapreparat, resulterte i statistisk signifikante reduksjoner i HbA_{1c} og i 2-timers postprandial glukose etter et testmåltid sammenlignet med placebo.

Tabell 4: Placebokontrollerte studier i kombinasjon med et basalinsulin (24-ukersresultater)

	Basalinsulin som grunnbehandling Alene eller i kombinasjon med metformin		Basalinsulin som grunnbehandling Alene eller i kombinasjon med sulfonylureapreparat *	
	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatid 20 mikrogram (N= 154)	Placebo (N= 157)
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)	8,39	8,38	8,53	8,53
Baseline				
LS mean** endring fra baseline	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pasienter (%) som oppnår HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Gjennomsnittlig behandlingstid med basalinsulin ved baseline (år)	3,06	3,2	2,94	3,01
Gjennomsnittlig endring i dose basalinsulin (U)	53,62	57,65	24,87	24,11
Baseline				
LS mean** endring fra baseline	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)				
Baseline	87,39	89,11	65,99	65,60
LS gjennomsnittlig endring fra baseline	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* Utført i asiatiske populasjon

** Gjennomsnitt minste kvadraters metode

En klinisk studie ble utført med insulin-naive pasienter, utilstrekkelig kontrollert på orale antidiabetika. Denne studien bestod av en 12 uker lang innkjøringsperiode, med oppstart og titrering av insulin glargin og en 24 uker lang behandlingsperiode der pasientene fikk enten lixisenatid eller placebo i kombinasjon med insulin glargin og metformin med eller uten tiazolidindioner. Insulin glargin ble kontinuerlig titrert i denne tiden.

I løpet av 12-ukers innkjøringsperioden førte tillegg og titrering av insulin glargin til nedgang i HbA_{1c} på omtrent 1 %. Tillegg av lixisenatid førte til en ytterligere signifikant nedgang i HbA_{1c}, på 0,71 % i lixisenatidgruppen mot 0,40 % i placebogruppen. Ved slutten av den 24 uker lange behandlingsperioden oppnådde 56,3 % av lixisenatidpasientene HbA_{1c} lavere enn 7 % mot 38,5 % i placebogruppen. I løpet av den 24 uker lange behandlingsperioden rapporterte 22,4 % av lixisenatidpasientene minst én symptomatisk hypoglykemisk hendelse, mot 13,5 % i placebogruppen. Insidensen av hypoglykemi var hovedsakelig økt i lixisenatidgruppen i løpet av de første 6 uker med behandling og var deretter sammenlignbar med placebogruppen.

Pasienter med type 2-diabetes, som fikk basalinsulin kombinert med 1-3 orale antidiabetika, ble inkludert i en åpen randomisert studie for intensivert insulinbehandling. Etter tolv uker med optimal insulin glargin-titrering, med eller uten metformin, ble utilstrekkelig kontrollerte pasienter randomisert til enten tillegg av en enkeltdose med lixisenatid eller 1 enkeltdose daglig med insulin glulisin (begge før det største måltidet) eller insulin glulisin gitt 3 ganger daglig i 26 uker.

Nivå av HbA_{1c}-reduksjon var sammenlignbar mellom gruppene (tabell 5).

I motsetning til begge behandlingsoppleggene med insulin glulisin, ga lixisenatid en vektredgang (tabell 5).

Antall tilfeller symptomatisk hypoglykemi var lavere med lixisenatid (36 %) i forhold til insulin glulisin 1 gang daglig og 3 ganger daglig (henholdsvis 47 % og 52 %).

Tabell 5: Aktiv-kontrollert studie i kombinasjon med basalinsulin med eller uten metformin (resultater uke 26) - (mITT) og sikkerhetspopulasjon

	Lixisenatid	Insulin glulisin 1 gang daglig	Insulin glulisin 3 ganger daglig
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS endring fra baseline	-0,63	-0,58	-0,84
LS gjennomsnittlig endring (SE) av lixisenatid versus 95 % konfidensintervall		-0,05 (0,059) (-0,170 to 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 to 0,328)
Gjennomsnittlig kroppsvekt	N = 297	N = 298	N = 295
LS endring fra baseline	-0,63	+1,03	+1,37
LS gjennomsnittlig endring (SE) av lixisenatid versus 95 % konfidensintervall		-1,66 (0,305) (-2,257 to -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 to -1,396)*

*p<0,0001

- Fastende plasmaglukose

Reduksjonen i fastende plasmaglukose som ble oppnådd med Lyxumiabehandling var 0,42 – 1,19 mmol/l (7,6 til 21,4 mg/dl) fra baseline ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden i placebokontrollerte studier.

- Postprandial (plasma)glukose

Lyxumiabehandling ga en reduksjon i 2-timers postprandial glukose etter et testmåltid, statistisk signifikant i forhold til placebo, uansett grunnbehandling. Reduksjonene etter Lyxumiabehandling var 4,51 – 7,96 mmol/l (81,2 til 143,3 mg/dl) fra baseline ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden, i alle studiene der postprandial glukose ble målt; 26,2 % til 46,8 % av pasientene hadde 2-timers postprandial glukose under 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Kroppsvekt

I alle kontrollerte studier resulterte Lyxumiabehandling i kombinasjon med metformin og/eller et sulfonylureapreparat i en vedvarende endring i kroppsvekt fra baseline i området -1,76 kg til -2,96 kg ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden. Det ble sett en endring i kroppsvekt fra baseline i området -0,38 kg til -1,80 kg hos lixisenatidpasienter som fikk en stabil dose basalinsulin alene eller i kombinasjon med metformin eller et sulfonylureapreparat. Hos pasienter som nylig hadde startet med insulin var kroppsvekten nesten uendret i lixisenatidgruppen mens det ble sett en økning i placebogruppen. Kroppsvektreduksjonen ble opprettholdt i langtidsstudier opp til 76 uker.

Reduksjonen i kroppsvekt er uavhengig av forekomsten av kvalme og oppkast.

- Betacellefunksjon

Kliniske studier med Lyxumia indikerer forbedret betacellefunksjon, målt med homeostasemodellberegningen for betacellefunksjonen (HOMA-β). Reetablering av første fase og forbedret andre fase insulinutskillelse som respons på en intravenøs glukosebolus ble vist hos pasienter med type 2-diabetes (n=20) etter en enkeltdose med Lyxumia.

- Kardiovaskulær evaluering

Det ble ikke sett noen økning i gjennomsnittlig hjertefrekvens hos pasienter med type 2-diabetes for alle placebokontrollerte fase III-studier.

Gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk ble redusert med opp til henholdsvis 2,1 mmHg og 1,5 mmHg i placebokontrollerte fase III-studier.

ELIXA-studien var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multinasjonal studie som evaluerte kardiovaskulære (CV) hendelser under behandling med lixisenatid hos pasienter med type 2-diabetes mellitus etter nylig akutt koronarsyndrom.

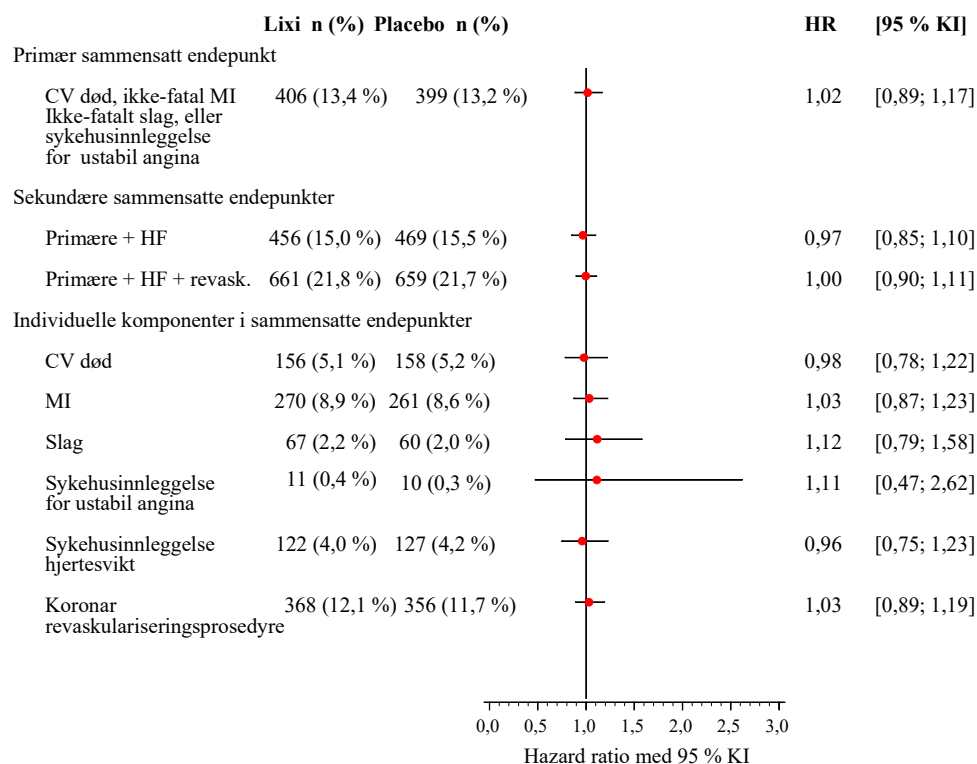
Totalt 6068 pasienter ble randomisert 1:1 til enten placebo eller lixisenatid 20 mikrogram (etter startdose på 10 mikrogram i løpet av de første 2 ukene).

Nittiseks prosent av pasientene i begge behandlingsgrupper fullførte studien etter protokollen og ved studieslutt var den vitale status kjent for henholdsvis 99,0 % og 98,6 % av pasientene i

lixisenatid-gruppen og placebogruppen. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 22,4 måneder i lixisenatidgruppen og 23,3 måneder i placebogruppen, og gjennomsnittlig varighet av studieoppfølging var henholdsvis 25,8 og 25,7 måneder. Gjennomsnittlig HbA_{1c} (±SD) i lixisenatid- og placebogruppene var henholdsvis 7,72 (±1,32) % og 7,64 (±1,28) % ved baseline og 7,46 (±1,51) % og 7,61 (±1,48) % ved 24 måneder.

Resultatene for de primære og sekundære sammensatte endepunktene for effektivitet og resultatene for alle de individuelle komponentene i de sammensatte endepunktene er vist i figur 1.

Figur 1: Forest plot: analyse av hver individuelle kardiovaskulære hendelse -- ITT populasjon



CV: kardiovaskulær, MI: hjerteinfarkt, HF: sykehusinnleggelse for hjertesvikt, Revask.: koronar revaskulariseringsprosedyre, HR: hazard ratio, KI: konfidensintervall.

Eldre

Personer ≥70 år

Effekt og sikkerhet for lixisenatid hos personer ≥70 år med type 2-diabetes ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 24 ukers varighet. Skrøpelige pasienter, inkludert pasienter med

risiko for feilernæring, pasienter med nylige kardiovaskulære hendelser og pasienter med moderat til alvorlig kognitiv svekkelse ble ekskludert. Totalt 350 pasienter ble randomisert (randomiseringsratio 1:1). Samlet var 37 % av pasientene ≥ 75 år (N=131) og 31 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (N=107). Pasientene fikk stabile doser av orale antidiabetika (OAD) og/eller basalinsulin som grunnbehandling. Sulfonylureapreparater eller glinider ble ikke brukt med basalinsulin som grunnbehandling.

Lixisenatid ga signifikante forbedringer i HbA_{1c} (-0,64 % endring sammenlignet med placebo; 95 % KI: -0,810 % til -0,464 %; $p < 0,0001$), fra gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,0 %).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lyxumia i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon til pasienter med type 2-diabetes er absorpsjonen rask og den blir ikke påvirket av dosen som har blitt administrert. Uavhengig av dosen og av om lixisenatid administreres som en enkeldose eller som flere doser så er median t_{max} fra 1 til 3,5 timer hos pasienter med type 2-diabetes. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i absorpsjonshastigheten for lixisenatid ved subkutan administrasjon i mage, lår eller arm.

Distribusjon

Lixisenatid har en moderat bindingsgrad (55 %) til humane plasmaproteiner. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet etter subkutan administrasjon av lixisenatid (V_z/F) er ca. 100 l.

Biotransformasjon og eliminasjon

Som et peptid, elimineres lixisenatid via glomerulær filtrasjon, fulgt av tubulær reabsorpsjon og videre metabolsk nedbryting som resulterer i mindre peptider og aminosyrer, som går inn i proteinmetabolismen igjen.

Etter administrasjon av flere doser hos pasienter med type 2-diabetes var gjennomsnittlig terminal halveringstid ca. 3 timer og gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) var omtrent 35 l/time.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos personer med svakt (kreatininclearance beregnet med Cockcroft-Gault formelen 60-90 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-60 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min) var AUC økt med henholdsvis 46 %, 51 % og 87 %.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Siden lixisenatid hovedsakelig elimineres via nyrene har det ikke blitt utført noen farmakokinetisk studie for pasienter med akutt eller kronisk nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon er ikke forventet å påvirke farmakokinetikken til lixisenatid.

Kjønn

Kjønn har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lixisenatid.

Etnisk opprinnelse

Etnisk opprinnelse har ingen klinisk relevante effekt på farmakokinetikken til lixisenatid, basert på resultatene av farmakokinetiske studier i kaukasiske, japanske og kinesiske personer.

Eldre

Alder har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lixisenatid.

I en farmakokinetikkstudie på eldre personer uten diabetes, som fikk lixisenatid 20 mikrogram, ble det vist en gjennomsnittlig økning av lixisenatid AUC med 29 % i den eldre populasjonen (11 personer i alderen 65 til 74 år og 7 personer ≥ 75 år) sammenlignet med 18 personer i alderen 18 til 45 år. Forskjellen er sannsynligvis relatert til redusert nyrefunksjon i den eldre aldersgruppen.

Kroppsvekt

Kroppsvekt har ingen klinisk relevant effekt på lixisenatid AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksikologi.

I subkutane karsinogenisitsstudier, med varighet 2 år, ble det sett ikke-letale C-celle tyreoidtumorer hos rotter og mus som anses forårsaket av en ikke-gentoksisk GLP-1-reseptor-mediert mekanisme som gnagere er særlig følsomme overfor. C-celle-hyperplasier og adenomer ble sett ved alle doser hos rotter og en «no observed adverse effect level» (NOAEL) kunne ikke defineres. Hos mus ble disse effektene sett ved en eksponeringsratio på over 9,3 i forhold til human eksponering ved terapeutisk dose. Ingen C-celle-karsinomer ble sett hos mus, men C-celle-karsinomer oppstod hos rotter ved en eksponeringsratio på omtrent 900 i forhold til human terapeutisk dose. I subkutane karsinogenisitsstudier på mus, med varighet 2 år, ble det sett 3 tilfeller av adenokarsinomer i endometrium, en statistisk signifikant økning, i gruppen som fikk mellomstor dose, tilsvarende en eksponeringsratio på 97. Det ble ikke vist noen behandlingsrelatert effekt.

Dyrestudier indikerte ikke direkte skadelige effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Reversible testikkelskader og epididymale skader ble sett hos hunder behandlet med lixisenatid. Ingen relatert effekt på spermatogenesis ble sett hos friske menn. I embryo-føtale utviklingsstudier ble det sett misdannelser, veksthemming, redusert beindannelse og effekter på skjelettet hos rotter ved alle doser (en eksponeringsratio på 5 i forhold til human eksponering) og hos kanin ved høye doser (en eksponeringsratio på 32 i forhold til human eksponering) av lixisenatid. Hos begge arter var det en svak maternal toksisitet som innebar lavt matinntak og redusert kroppsvikt. Neonatal vekst var redusert hos hannrotter eksponert for lixisenatid sent i svangerskapet og under amming og det ble sett en viss økt dødelighet for rotteunger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol 85 %
Natriumacetattrihydrat
Metionin
Metakresol
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid oppløsning (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter anbrudd: 14 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Plasseres ikke ved fryseboksen.

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Skal ikke oppbevares med kanylen påsatt. Behold hetten på pennen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppstartspakning

Sylinderampulle i glass type I med et (brombutyl) gummistempel, flenset kapsel (aluminium) med innsatte laminerte forseglingsskiver (brombutylgummi på innsiden og polyisopren på utsiden). Hver sylinderampulle er montert i en engangspenn.

Pakninger med 1 grønn ferdigfylt penn Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning og 1 lilla ferdigfylt penn Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver grønne ferdigfylte penn inneholder 3 ml oppløsning, som gir 14 doser à 10 mikrogram.

Hver lilla ferdigfylte penn inneholder 3 ml oppløsning, som gir 14 doser à 20 mikrogram.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lyxumia skal ikke brukes dersom den har vært frosset.

Lyxumia kan brukes med 29 G til 32 G engangskanyler. Kanyler er ikke inkludert. Pasienten skal instrueres til å kaste kanylen etter hver bruk, i tråd med lokale krav, og til å lagre pennen uten kanylen festet på. Dette bidrar til å forhindre forurensning og reduserer muligheten for at kanylen tetter seg. Pennen skal brukes til kun én pasient.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/811/005 (1 ferdigfylt penn + 1 ferdigfylt penn)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. februar 2013.

Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominnering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (OPPSTARTSPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Lixisenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose (0,2 ml) inneholder 10 mikrogram lixisenatid (50 mikrogram per ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: glyserol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon), saltsyre og natriumhydroksidoppløsning til pH-justering, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn à 3 ml (14 doser)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Kast pennen 14 dager etter at den er tatt i bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Før anbrudd

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Skal ikke oppbevares ved fryseboksen.

Etter anbrudd

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Behold hetten på pennen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares med kanylen påsatt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/811/001 - 1 penn

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKODNING FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lyxumia 10

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (VEDLIKEHOLDSPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
Lixisenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose (0,2 ml) inneholder 20 mikrogram lixisenatid (100 mikrogram per ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: glyserol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon), saltsyre og natriumhydroksidoppløsning til pH-justering, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn à 3 ml (14 doser)
2 ferdigfylte penner à 3 ml (2x14 doser)
6 ferdigfylte penner à 3 ml (6x14 doser)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Kast pennen 14 dager etter at den er tatt i bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Før anbrudd

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Skal ikke oppbevares ved fryseboksen.

Etter anbrudd

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Behold hetten på pennen for å beskytte mot lys. Skal ikke oppbevares med kanylen påsatt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/811/002 - 1 penn
EU/1/12/811/002 - 2 penner
EU/1/12/811/002 - 6 penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lyxumia 20

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG (28 DAGER BEHANDLING OPPSTARTSPAKNING)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Lixisenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose (0,2 ml) inneholder 10 eller 20 mikrogram lixisenatid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: glyserol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon), saltsyre og natriumhydroksidoppløsning til pH-justering, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Oppstart av behandling

Hver pakning med 2 ferdigfylte penner til 4 ukers oppstartsbehandling inneholder:

1 ferdigfylt penn à 3 ml med 14 doser à 10 mikrogram

1 ferdigfylt penn à 3 ml med 14 doser à 20 mikrogram

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

Trykket på innsiden:

Les bruksanvisningen nøye før du bruker Lyxumia-pennen.

Behandlingen skal starte med den grønne 10 mikrogram Lyxumia-pennen

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Kast pennen 14 dager etter at den er tatt i bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Før anbrudd

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Skal ikke oppbevares ved fryseboksen.

Etter anbrudd

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Behold hetten på pennen for å beskytte mot lys. Skal ikke oppbevares med kanylen påsatt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lyxumia
10
20

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

PENNEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lyxumia 10 mikrog injeksjon
Lixisenatid

Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml (14 doser)

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

PENNEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lyxumia 20 mikrog injeksjon
Lixisenatid

Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml (14 doser)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

lixisenatid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lyxumia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lyxumia
3. Hvordan du bruker Lyxumia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lyxumia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lyxumia er og hva det brukes mot

Lyxumia inneholder virkestoffet lixisenatid.

Det er et legemiddel til injeksjon som brukes for å hjelpe kroppen din med å kontrollere blodsukkernivået ditt når det er for høyt. Det brukes hos voksne med type 2-diabetes.

Lyxumia brukes sammen med andre diabeteslegemidler når disse ikke er tilstrekkelig til å kontrollere blodsukkernivået ditt. Disse kan være:

- diabeteslegemidler som tas gjennom munnen (som for eksempel metformin, pioglitazon, sulfonylureapreparater) og/eller,
- et basalinsulin (som virker hele dagen).

2. Hva du må vite før du bruker Lyxumia

Bruk ikke Lyxumia dersom

- du er allergisk overfor lixisenatid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Lyxumia dersom:

- du har type 1-diabetes eller diabetisk ketoacidose (en diabeteskomplikasjon som oppstår når kroppen ikke kan bryte ned glukose på grunn av insulinmangel) da dette legemidlet ikke vil være det rette for deg.
- du har eller har hatt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- du har et alvorlig mage-/tarmproblem som for eksempel en sykdom i magemusklene som heter «gastroparese» og som fører til forsinket tømming av magen.
- du har alvorlig nyresykdom eller du er dialysepasient. Bruken av dette legemidlet vil ikke være anbefalt.
- du tar et sulfonylureapreparat eller basalinsulin samtidig. Dette er fordi du kan få lavt blodsukker (hypoglykemi). Legen din vil kanskje be deg kontrollere blodsukkernivået og

- deretter redusere dosen med basalinsulin eller sulfonylureapreparat. Lyxumia bør ikke brukes i kombinasjon med basalinsulin og sulfonylureapreparat samtidig.
- du tar andre legemidler, siden det finnes andre legemidler som for eksempel antibiotika eller magesaftresistente tabletter eller kapsler, som ikke bør være for lenge i magesekken (se avsnittet Andre legemidler og Lyxumia)
 - du opplever væsketap/dehydrering, for eksempel på grunn av oppkast, kvalme eller diaré. Det er viktig å unngå uttørring, ved å drikke rikelig med væske, særlig ved oppstart av Lyxumiabehandling
 - du har hjerteproblemer som kan forårsake kortpustethet eller ankelhevelse, siden det er begrenset med erfaring i denne gruppen.

Barn og ungdom

Det er ikke erfaring med bruk av Lyxumia hos barn og ungdom under 18 år. Lyxumia anbefales derfor ikke brukt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lyxumia

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Effekten av enkelte legemidler som svelges, kan påvirkes av Lyxumia. Det kan være nødvendig å ta enkelte legemidler, som for eksempel antibiotika eller magesaftresistente tabletter eller kapsler som ikke bør være for lenge i magen, minst én time før eller fire timer etter Lyxumia-injeksjon.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Lyxumia skal ikke brukes under graviditet. Det er ikke kjent om Lyxumia kan skade ditt ufødte barn.

Lyxumia skal ikke brukes under amming. Det er ikke kjent om Lyxumia går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du bruker Lyxumia samtidig med et sulfonylureapreparat eller et basalinsulin, kan du få lavt blodsukker (hypoglykemi). Dette kan gjøre det vanskelig å konsentrere seg og du kan føle deg svimmel eller søvnig. Du skal ikke kjøre eller betjene maskiner dersom dette oppstår.

Viktig informasjon om noen av ingrediensene i Lyxumia

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder metakresol som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Lyxumia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye skal du injisere

- Startdosen er 10 mikrogram én gang daglig de første 14 dager – injiseres med den **grønne** pennen.
- Etter dette er dosen 20 mikrogram daglig – injiseres med den **lilla** pennen.

Når skal du injisere

Lyxumia injiseres i løpet av en 60 minutters periode før et av dagens måltider. Det anbefales å injisere Lyxumia før det samme måltidet hver dag, når det mest passende måltidet er valgt.

Hvor skal du injisere

Lyxumia injiseres i huden (subkutan) på mageområdet (abdomen), øvre del av benet (låret) eller overarmen.

Opplæring i bruk av ferdigfylt penn

Før du bruker pennen første gang, vil legen din eller sykepleieren din vise hvordan du skal injisere Lyxumia.

- **Les «Bruksanvisning» for Lyxumia ferdigfylt penn som finnes i esken**
- **Bruk alltid pennen som beskrevet i bruksanvisningen**

Annen viktig informasjon om bruk av ferdigfylt penn

Det finnes mer informasjon om hvordan du bruker pennene i bruksanvisningen som følger med pennene. De viktigste punktene er:

- Bruk alltid en ny kanyle før hver injeksjon. Kast kanylene etter bruk.
- Bruk kun kanyler som er godkjent for bruk Lyxumia penn (se «Bruksanvisning»).
- **Du må aktivere din Lyxumia penn før du bruker den første gang.** Dette er for å sikre at den fungerer korrekt og at dosen ved første injeksjon er korrekt.
- Hvis du tror at din Lyxumia penn er skadet, skal du ikke bruke den. Bruk en ny penn. Ikke forsøk å reparere pennen.

Dersom du tar for mye av Lyxumia

Kontakt lege øyeblikkelig dersom du tar for mye av Lyxumia. For mye Lyxumia kan få deg til å føle deg syk eller bli syk.

Dersom du har glemt å ta Lyxumia

Dersom du glemmer en dose Lyxumia, kan du injisere den i timen før neste måltid. Ikke ta to doser på samme tid som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lyxumia

Ikke slutt å bruke Lyxumia uten å snakke med legen. Dersom du slutter å bruke Lyxumia, kan blodsukkernivået ditt øke.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte alvorlige allergiske reaksjoner (for eksempel anafylaksi) har blitt rapportert med forekomst «mindre vanlig» hos pasienter som får Lyxumia. Du bør kontakte lege umiddelbart dersom du får symptomer som hevelse i ansikt, tunge eller hals, som forårsaker pustevansker.

Avslutt behandling med Lyxumia og kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Alvorlig og vedvarende smerte i mageområdet som kan nå gjennom til ryggen, samt kvalme og oppkast. Dette kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

De vanligste bivirkningene rapportert med Lyxumia, som kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer (forekommer svært vanlig), er kvalme og oppkast. Disse bivirkningene er vanligvis milde og går som oftest over etter hvert.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger: kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer

- Diaré
- Hodepine

- Lavt blodsukker (føling/hypoglykemi), særlig når Lyxumia brukes samtidig med insulin eller et sulfonylureapreparat.

Varselsignalene ved lavt blodsukker omfatter kaldsvetting, kald og blek hud, hodepine, følelse av døsighet, svakhet, svimmelhet, forvirring eller irritabilitet, sult, rask hjerterytme og nervøsitet/skjelving. Legen din vil fortelle deg hva du skal gjøre hvis du får lavt blodsukker. Det er høyere risiko for dette dersom du også tar et sulfonylureapreparat eller et basalinsulin. Det er mulig at legen reduserer dosen av disse legemidlene før du starter med Lyxumia.

Vanlige bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- Influensa
- Forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon)
- Svimmelhet
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Ryggsmarter
- Blærekatarr
- Virusinfeksjon
- Lavt blodsukker (når Lyxumia tas samtidig med metformin)
- Tretthet/sløvhet (somnolens)
- Reaksjoner på injeksjonsstedet (for eksempel kløe).

Mindre vanlige bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- Elveblest (urtikaria)
- Gallestein
- Betennelse i galleblæren

Sjeldne bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer

- Forsinket tømming av magesekken

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lyxumia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på penneetiketten og på kartongen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før første bruk

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Ikke legg Lyxumia ved fryseboksen.

Penner som er i bruk

Pennen kan brukes i 14 dager når den oppbevares under 30 °C. Skal ikke fryses. Skal ikke oppbevares med kanylen påsatt. Når du ikke bruker pennen, skal penneheten sitte på for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lyxumia

- Virkestoff er lixisenatid
- Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning: Hver dose inneholder 10 mikrogram lixisenatid (50 mikrogram per ml).
- Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning: Hver dose inneholder 20 mikrogram lixisenatid (100 mikrogram per ml).
- Andre innholdsstoffer er glyserol 85 %, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol, saltsyre (til justering av pH), natriumhydroksidløsning (til justering av pH) og vann til injeksjoner.

Hvordan Lyxumia ser ut og innholdet i pakningen

Lyxumia er en klar og fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning, (injeksjon) i en sylinderrampulle av glass, montert i en ferdigfylt penn.

Hver grønne penn med Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 3 ml oppløsning og gir 14 doser à 10 mikrogram. Pakningsstørrelse er 1 ferdigfylt penn.

Hver lilla penn med Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 3 ml oppløsning og gir 14 doser à 20 mikrogram. Pakningsstørrelse er 1, 2 eller 6 ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelig i Norge.

En oppstartspakning finnes også til bruk i de første 28 dager med behandling. Oppstartspakningen inneholder en grønn penn med Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning og en lilla penn med Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Lixisenatid

BRUKSANVISNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 14 doser, hver dose inneholder **10 mikrogram i 0,2 ml**.

Avsnitt 1 – VIKTIG INFORMASJON

Les denne bruksanvisningen nøye før du bruker din Lyxumia penn.

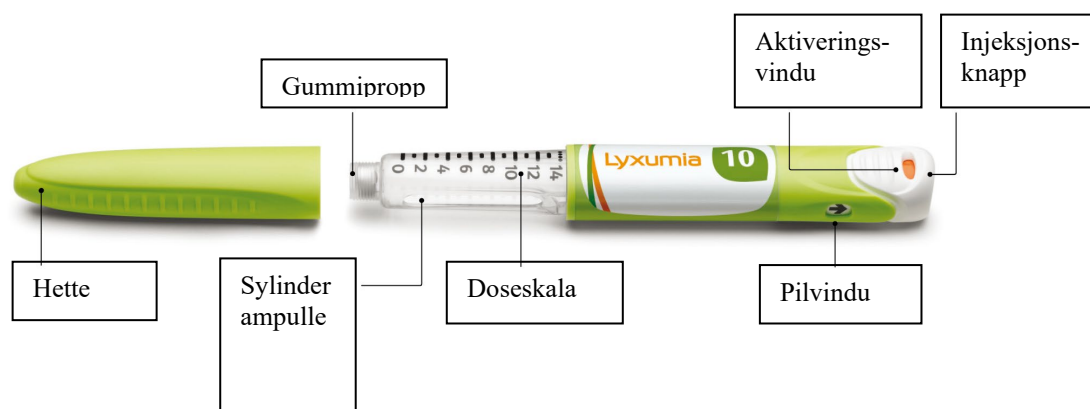
Ta vare på den i tilfelle du trenger å lese den igjen.

Informasjon om Lyxumia penn

Lyxumia leveres som en ferdigfylt penn til injeksjoner.

- **Injiser kun én dose per dag.**
- Hver Lyxumia penn inneholder 14 forhåndsinnstilte doser. Det er ikke nødvendig å måle opp hver dose.
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier om riktig injeksjonsteknikk før du tar pennen i bruk.
- Dersom du ikke greier å følge alle instruksjonene selv eller ikke kan håndtere pennen (for eksempel på grunn av nedsatt syn), må du bare bruke pennen hvis du har hjelp.

Beskrivelse av din Lyxumia penn

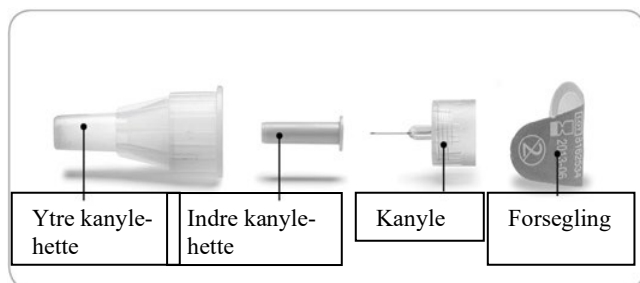


Svart stempel
Stempelet vil flytte seg langs doseskalaen etter hver injeksjon. I eksempelet over viser doseantallet at det er 13 injeksjoner igjen.



- Pennen er bare til én person, del den ikke med andre.
- Kontroller alltid etiketten for å forsikre deg om at du har den riktige Lyxumia pennen og at den ikke har gått ut på holdbarhet. Bruk av feil legemiddel kan være skadelig for helsen din.
- Bruk aldri en sprøyte til å ta ut oppløsning fra sylinderrampullen.

Informasjon om kanylen (skaffes separat)



- Benytt kun kanyler som er godkjent for bruk sammen med Lyxumia. Bruk 29 til 32 G engangskanyler sammen med Lyxumia pennen. Spør lege, apotek eller sykepleier hvilken dimensjon på kanylen som passer for deg.
- På grunn av smittefare må man utvise spesiell varsomhet så kanylen ikke skader andre personer ved et uhell, særlig dersom en annen person gir injeksjonen.
- Ta alltid en ny kanyle for hver injeksjon. Dette forhindrer forurensning av Lyxumia og eventuelt blokkering av kanylen.

Avsnitt 2 – AKTIVERING AV PENNEN

- **Aktiver pennen på samme dag som din første injeksjon**

Først aktiverer du din nye penn

- **Før du injiserer første dose** – før injeksjon må du fjerne overskuddsvæske fra din nye penn. Dette gjøres én gang og kalles aktivering. Trinn 1 til 5 under beskriver hvordan du utfører dette.
- Aktiveringen sikrer at pennen fungerer som den skal og at den første dosen som injiseres er korrekt.
- **Ikke gjenta aktiveringen.** Da vil du ikke få 14 doser ut av Lyxumia pennen.

Bildene under viser hvordan aktiveringsvinduet på injeksjonsknappen endres etter aktivering.

Ny penn
(oransje vindu)



Penn som er klargjort for injeksjon
(hvitt vindu)



Pennen er aktivert og klar til injeksjon. Vinduet forblir hvitt etter aktivering.

Slik aktiverer du din nye Lyxumia penn

Trinn 1 Dra av hetten og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og fargeløs uten synlige partikler. Dersom dette ikke stemmer, skal du ikke bruke pennen. Ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

Kontroller at
aktiverings-vinduet
er oransje.

Trinn 2 Sett på en kanyle og ta av kanylehetten



Bruk alltid en **ny kanyle** til aktiveringen.

Fjern forseglingen fra den ytre kanylehetten. Hold pennen og kanylen på en rett linje mens du skrur kanylen på.



Vær forsiktig så du ikke skader deg på kanylen.

Dra av ytre og indre kanylehette. Behold den ytre kanylehetten, den skal brukes senere til å fjerne kanylen igjen.

Trinn 3 Trekk ut injeksjonsknappen



Trekk injeksjonsknappen ut med et fast grep til den stopper.



Pilen peker nå mot kanylen.

Trinn 4 Trykk og hold injeksjonsknappen inne for å fjerne overskuddsvæske



Tøm væsken opp i en kopp eller lignende slik at den kan kastes senere.

Trykk injeksjonsknappen helt inn. Du kan kjenne eller høre et “klikk”.

Tell langsomt til 5 mens du holder injeksjonsknappen inne for å få ut de siste dråpene.



Dersom det ikke kommer væske ut, se avsnittet «Spørsmål og svar».
Kontroller at aktiveringsvinduet nå er hvitt.

Trinn 5

Pennen er nå aktivert. Ikke aktiver pennen flere ganger.

Det er **ikke** nødvendig å bytte kanyle mellom aktivering og første injeksjon.

For første injeksjon gå direkte til avsnitt 3 – Trinn C.

Snu

Avsnitt 3 - DAGLIG BRUK

Følg dette avsnittet når aktiveringsvinduet har blitt hvitt.

Injiser kun én dose hver dag.



Trinn A. Trekk av hetten og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og fargeløs uten synlige partikler. Dersom dette ikke stemmer, skal du ikke bruke pennen.

Dersom det er luftbobler i oppløsningen, se avsnittet “Spørsmål og svar”.

Kontroller antall doser i pennen. Plasseringen av det svarte stempelet i doseskalaen viser dette.

Kontroller at aktiveringsvinduet er hvitt. Hvis det er oransje, se avsnitt 2.

Kontroller etiketten på pennen for å forsikre deg om at det er det riktige legemidlet.

Trinn B. Sett på en ny kanyle og fjern kanylehetten



Sett alltid på en **ny kanyle** før hver injeksjon.

Fjern forseglingen fra den ytre kanylehetten.

Hold pennen og kanylen på en rett linje mens du skrur kanylen på.



Vær forsiktig så du ikke skader deg på kanylen.

Dra av ytre og indre kanylehette. Behold den ytre kanylehetten, den skal brukes senere til å fjerne kanylen igjen.

Trinn C. Trekk ut injeksjonsknappen



Trekk injeksjonsknappen ut med et fast grep til den stopper.



Pilen peker nå mot kanylen.

Trinn D. Trykk og hold injeksjonsknappen inne for å injisere dosen



Grip en hudfold og sett inn kanylen (se avsnittet “Injeksjonssteder” for informasjon om hvor på kroppen du kan injisere).

Trykk injeksjonsknappen helt inn. Du kan kjenne eller høre et “klikk”.

Hold injeksjonsknappen inne og tell sakte til 5 for å få full dose.

Dosen er nå gitt, trekk kanylen ut av huden.

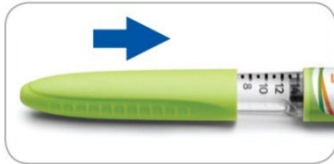
Trinn E. Fjern og kast kanylen etter hver injeksjon



Legg den ytre kanylehetten på en flat overflate. Før kanylen inn i den ytre kanylehetten og sett kanylehetten på igjen.



Klem den ytre kanylehetten så du får grep om kanylen og skru kanylen av pennen.



Spør på apoteket hvordan kanyler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Sett hetten på plass på pennen.

Trinn F. Repeter alle trinnene i avsnitt 3 ved hver injeksjon. Kast pennen 14 dager etter at den ble aktivert. Dette gjelder selv om det er legemiddel igjen i pennen.

Tabell for aktivering og kasting

Fyll inn dato for aktivering av pennen og dato for når pennen skal kastes, i tabellen.

Penn	Aktiveringsdato	Kastes dato
1		

Oppbevaring

Generell informasjon:

- Oppbevar dine Lyxumia penner på et sikkert sted utilgjengelig for barn.
- Beskytt dine Lyxumia penner mot støv og skitt.
- Sett hetten på pennen etter hver bruk for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke Lyxumia etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før aktivering av pennen:

- Oppbevar Lyxumia penner som ikke er tatt i bruk, i kjøleskapet ved 2 °C til 8 °C.
- Lyxumia pennene må ikke fryses, og Lyxumia som har vært frosset må ikke brukes.
- La pennen romtempereres før bruk.

Etter aktivering av pennen:

- Oppbevar Lyxumia pennen ved høyst 30 °C etter aktivering. Den må ikke fryses etter aktivering.
- Ikke oppbevar Lyxumia pennen med kanyle påmontert. Oppbevaring med kanyle påmontert kan føre til forurensning og tilførsel av luft som kan påvirke doseringsnøyaktigheten.
- Etter aktivering kan Lyxumia pennen brukes i 14 dager. Kast Lyxumia pennen etter 14 dager, selv om den fremdeles inneholder legemiddel.

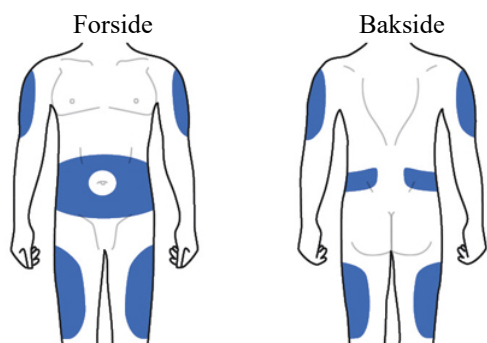
Kassering

- Sett hetten på pennen før du kaster Lyxumia pennen.
- Kast Lyxumia pennen. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes.
-

Vedlikehold

- Behandle Lyxumia pennen din med forsiktighet.
- Du kan rengjøre utsiden av Lyxumia pennen ved å tørke den med en fuktig klut.
- Du må ikke vaske Lyxumia pennen eller fukte den eller legge den i væske. Dette kan ødelegge den.
- Bruk ikke Lyxumia pennen dersom du tror den kan være skadet. Prøv ikke å reparere pennen.

Injeksjonssteder.



Lyxumia skal injiseres under huden og kan injiseres i alle områdene vist med blått på tegningen over. Disse er lårene, buken og overarmene. Spør lege, apotek eller sykepleier om riktig injeksjonsteknikk.

Spørsmål og svar

Hva skjer hvis jeg har glemt å aktivere Lyxumia pennen eller injiserer meg før aktivering?

Du må ikke injisere deg en gang til dersom du har injisert deg uten å aktivere pennen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få råd om kontroll av blodsukker.

Hva om det er luftbobler i oppløsningen?

Små luftbobler i oppløsningen er normalt – dette er ikke skadelig for deg. Dosen din vil bli korrekt og du kan fortsette å følge bruksanvisningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du trenger hjelp.

Hva om det ikke kommer væske ut ved aktivering?

Kanylen kan være tett eller ikke ordentlig satt på. Ta av kanylen, sett på en ny og repeter trinn 4 og 5. Hvis det fremdeles ikke kommer væske ut, kan Lyxumia pennen være ødelagt. Bruk ikke Lyxumia fra denne pakningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp.

Hva om det er vanskelig å trykke injeksjonsknappen helt inn?

Kanylen kan være tett eller ikke ordentlig satt på. Trekk kanylen ut av huden og ta kanylen av pennen. Sett på en ny kanyle og repeter bare trinn D og E. Hvis det fremdeles er vanskelig å trykke inn injeksjonsknappen, kan Lyxumia pennen være ødelagt. Bruk ikke Lyxumia fra denne pakningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp.

Dersom du har spørsmål om Lyxumia eller om diabetes, kontakt lege, apotek eller sykepleier eller kontakt den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen som er oppgitt i pakningsvedlegget til Lyxumia (eget pakningsvedlegg i pakningen).

Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Lixisenatid

BRUKSANVISNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 14 doser, hver dose inneholder **20 mikrogram i 0,2 ml**.

Avsnitt 1 - VIKTIG INFORMASJON

Les denne bruksanvisningen nøye før du bruker din Lyxumia penn.

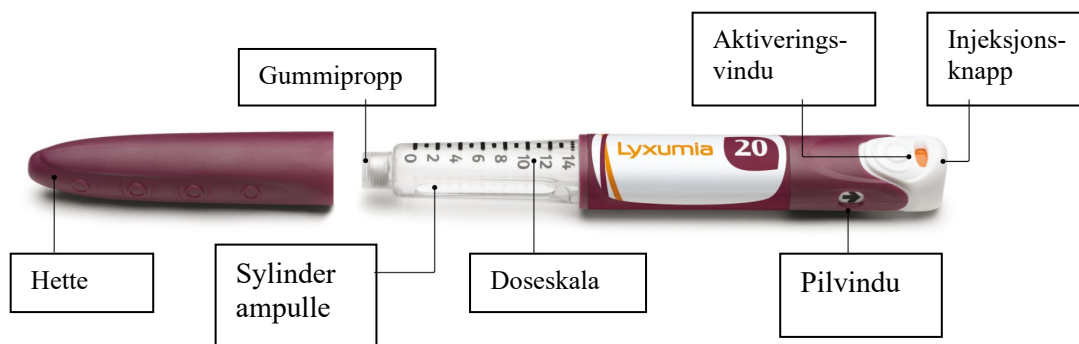
Ta vare på den i tilfelle du trenger å lese den igjen.

Informasjon om Lyxumia penn

Lyxumia leveres som en ferdigfylt penn til injeksjoner.

- **Injiser kun én dose per dag.**
- Hver Lyxumia penn inneholder 14 forhåndsinnstilte doser. Det er ikke nødvendig å måle opp hver dose.
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier om riktig injeksjonsteknikk før du tar pennen i bruk.
- Dersom du ikke greier å følge alle instruksjonene selv, eller ikke kan håndtere pennen (for eksempel på grunn av nedsatt syn) må du bare bruke pennen hvis du har hjelp.

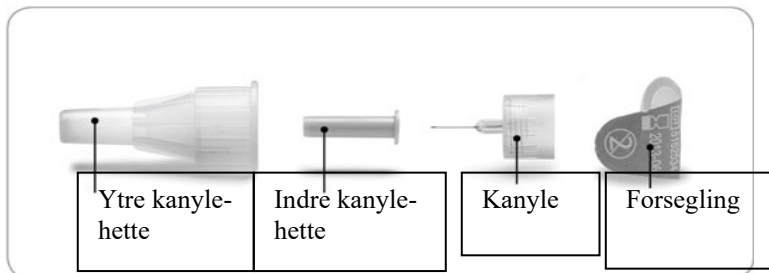
Beskrivelse av din Lyxumia penn



Svart stempel
Stempelet vil flytte seg langs doseskalaen etter hver injeksjon. I eksempelet over viser doseantallet at det er 13 injeksjoner igjen.

- Pennen er bare til én person, del den ikke med andre.
- Kontroller alltid etiketten for å forsikre deg om at du har den riktige Lyxumia pennen og at den ikke har gått ut på holdbarhet. Bruk av feil legemiddel kan være skadelig for helsen din.
- Bruk aldri en sprøyte til å ta ut oppløsning fra sylinderrampullen.

Informasjon om kanylen (skaffes separat)



- Benytt kun kanyler som er godkjent for bruk sammen med Lyxumia. Bruk 29 til 32 G engangskanyler sammen med Lyxumia pennen. Spør lege, apotek eller sykepleier hvilken dimensjon på kanylen som passer for deg.
- På grunn av smittefare må man utvise spesiell varsomhet så kanylen ikke skader andre personer ved et uhell, særlig dersom en annen person gir injeksjonen.
- Ta alltid en ny kanyle for hver injeksjon. Dette forhindrer forurensning av Lyxumia og eventuelt blokkering av kanylen.

Avsnitt 2 - AKTIVERING AV PENNEN

- **Aktiver pennen på samme dag som din første injeksjon.**

Først aktiverer du din nye penn

- **Før du injiserer første dose** – før injeksjon må du fjerne overskuddsvæske fra din nye penn. Dette gjøres én gang og kalles aktivering. Trinn 1 til 5 under beskriver hvordan du utfører dette.
- Aktiveringen sikrer at pennen fungerer som den skal og at den første dosen som injiseres er korrekt.
- **Ikke gjenta aktiveringen.** Da vil du ikke få 14 doser ut av Lyxumia pennen.

Bildene under viser hvordan aktiveringsvinduet på injeksjonsknappen endres etter aktivering.

Ny penn
(oransje vindu)



Penn som er klargjort for injeksjon
(hvitt vindu)



Pennen er aktivert og klar til injeksjon. Vinduet forblir hvitt etter aktivering.

Slik aktiverer du din nye Lyxumia penn

Trinn 1 Dra av hetten og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og fargeløs uten synlige partikler. Dersom dette ikke stemmer, skal du ikke bruke pennen. Ta evt. kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

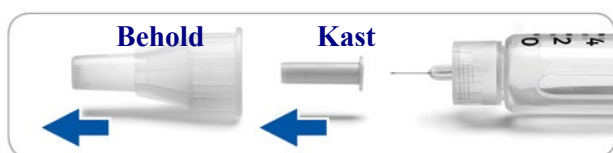
Kontroller at aktiveringsvinduet er oransje.

Trinn 2 Sett på en kanyle og ta av kanylehetten



Bruk alltid en **ny kanyle** til aktiveringen.

Fjern forseglingen fra den ytre kanylehetten. Hold pennen og kanylen på en rett linje mens du skrur kanylen på.



Vær forsiktig så du ikke skader deg på kanylen.

Dra av ytre og indre kanylehette. Behold den ytre kanylehetten, den skal brukes senere til å fjerne kanylen igjen.

Trinn 3 Trekk ut injeksjonsknappen



Trekk injeksjonsknappen ut med et fast grep til den stopper.



Pilen peker nå mot kanylen.

Trinn 4 Trykk og hold injeksjonsknappen inne for å fjerne overskuddsvæske



Tøm væsken opp i en kopp eller lignende slik at den kan kastes senere.

Trykk injeksjonsknappen helt inn. Du kan kjenne eller høre et “klikk”.

Tell langsomt til 5 mens du holder injeksjonsknappen inne for å få ut de siste dråpene.



Dersom det ikke kommer væske ut, se avsnittet «Spørsmål og svar».
Kontroller at aktiveringsvinduet nå er hvitt.

Trinn 5

Pennen er nå aktivert. Ikke aktiver pennen flere ganger.

Det er **ikke** nødvendig å bytte kanyle mellom aktivering og første injeksjon.

For første injeksjon gå direkte til avsnitt 3 – Trinn C.

Snu

Avsnitt 3 - DAGLIG BRUK

Følg dette avsnittet når aktiveringsvinduet har blitt **hvitt**.

Injiser kun **én** dose hver dag.



Trinn A. Trekk av hetten og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og fargeløs uten synlige partikler. Dersom dette ikke stemmer, skal du ikke bruke pennen.

Dersom det er luftbobler i oppløsningen, se avsnittet “Spørsmål og svar”.

Kontroller antall doser i pennen. Plasseringen av det svarte stempelet i doseskalaen viser dette.

Kontroller at aktiveringsvinduet er hvitt. Hvis det er oransje, se avsnitt 2.

Kontroller etiketten på pennen for å forsikre deg om at det er det riktige legemidlet.

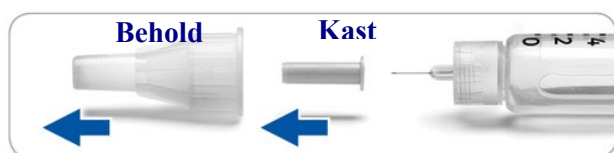
Trinn B. Sett på en ny kanyle og fjern kanylehetten



Sett alltid på en **ny kanyle** før hver injeksjon.

Fjern forseglingen fra den ytre kanylehetten.

Hold pennen og kanylen på en rett linje mens du skrur kanylen på.



Vær forsiktig så du ikke skader deg på kanylen.

Dra av ytre og indre kanylehette. Behold den ytre kanylehetten, den skal brukes senere til å fjerne kanylen igjen.

Trinn C. Trekk ut injeksjonsknappen



Trekk injeksjonsknappen ut med et fast grep til den stopper.



Pilen peker nå mot kanylen.

Trinn D. Trykk og hold injeksjonsknappen inne for å injisere dosen



Grip en hudfold og sett inn kanylen (se avsnittet “Injeksjonssteder” for informasjon om hvor på kroppen du kan injisere).

Trykk injeksjonsknappen helt inn. Du kan kjenne eller høre et “klikk”.

Hold injeksjonsknappen inne og tell sakte til 5 for å få full dose.

Dosen er nå gitt, trekk kanylen ut av huden.

Trinn E. Fjern og kast kanylen etter hver injeksjon



Legg den ytre kanylehetten på et flatt sted. Før kanylen inn i den ytre kanylehetten og sett kanylehetten på igjen.



Klem den ytre kanylehetten så du får grep om kanylen og skru kanylen av pennen.



Spør på apoteket hvordan kanyler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Sett hetten på plass på pennen.

Trinn F. Repeter alle trinnene i avsnitt 3 ved hver injeksjon.
Kast pennen 14 dager etter at den ble aktivert. Dette gjelder selv om det er legemiddel igjen i pennen.

Tabell for aktivering og kasting

Fyll inn dato for aktivering av pennen og dato for når pennen skal kastes 14 dager senere, i tabellen.

Penn	Aktiveringsdato	Kastes dato
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Oppbevaring

Generell informasjon:

- Oppbevar dine Lyxumia penner på et sikkert sted utilgjengelig for barn.
- Beskytt dine Lyxumia penner mot støv og skitt.
- Sett hetten på pennen etter hver bruk for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke Lyxumia etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før aktivering av pennen:

- Oppbevar Lyxumia penner som ikke er tatt i bruk, i kjøleskapet ved 2 °C til 8 °C.
- Lyxumia pennene må ikke fryses, og Lyxumia som har vært frosset må ikke brukes.
- La pennen romtempereres før bruk.

Etter aktivering av pennen:

- Oppbevar Lyxumia pennen ved høyst 30 °C etter aktivering. Den må ikke fryses etter aktivering.
- Ikke oppbevar Lyxumia pennen med kanyle påmontert. Oppbevaring med kanyle påmontert kan føre til forurensning og tilførsel av luft som kan påvirke doseringsnøyaktigheten.
- Etter aktivering kan Lyxumia pennen brukes i 14 dager. Kast Lyxumia pennen etter 14 dager, selv om den fremdeles inneholder legemiddel.

Kassering

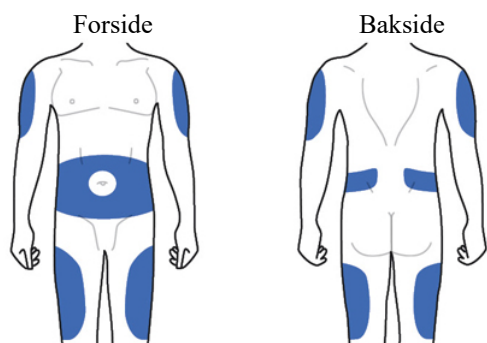
- Sett hetten på pennen før du kaster Lyxumia pennen.

- Kast Lyxumia pennen. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes.

Vedlikehold

- Behandle Lyxumia pennen din med forsiktighet.
- Du kan rengjøre utsiden av Lyxumia pennen ved å tørke den med en fuktig klut.
- Du må ikke vaske Lyxumia pennen eller fukte den eller legge den i væske. Dette kan ødelegge den.
- Bruk ikke Lyxumia pennen dersom du tror den kan være skadet. Prøv ikke å reparere pennen.

Injeksjonssteder.



Lyxumia skal injiseres under huden, og kan injiseres i alle områdene vist med blått på tegningen over. Disse er lårene, buken og overarmene. Spør lege, apotek eller sykepleier om riktig injeksjonsteknikk.

Spørsmål og svar

Hva skjer hvis jeg har glemt å aktivere Lyxumia pennen eller injiserer meg før aktivering?

Du må ikke injisere deg en gang til dersom du har injisert deg uten å aktivere pennen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få råd om kontroll av blodsukker.

Hva om det er luftbobler i oppløsningen?

Små luftbobler i oppløsningen er normalt – dette er ikke skadelig for deg. Dosen din vil bli korrekt og du kan fortsette å følge bruksanvisningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du trenger hjelp.

Hva om det ikke kommer væske ut ved aktivering?

Kanylen kan være tett eller ikke ordentlig satt på. Ta av kanylen, sett på en ny og repeter trinn 4 og 5. Hvis det fremdeles ikke kommer væske ut, kan Lyxumia pennen være ødelagt. Bruk ikke Lyxumia fra denne pakningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp.

Hva om det er vanskelig å trykke injeksjonsknappen helt inn?

Kanylen kan være tett eller ikke ordentlig satt på. Trekk kanylen ut av huden og ta kanylen av pennen. Sett på en ny kanyle og repeter bare trinn D og E. Hvis det fremdeles er vanskelig å trykke inn injeksjonsknappen, kan Lyxumia pennen være ødelagt. Bruk ikke Lyxumia fra denne pakningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp.

Dersom du har spørsmål om Lyxumia eller om diabetes, kontakt lege, apotek eller sykepleier eller kontakt den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen som er oppgitt i pakningsvedlegget til Lyxumia (eget pakningsvedlegg i pakningen).

Lyxumia

Lixisenatid

BRUKSANVISNING

Oppstartspakning – inneholder to ferdigfylte penner med **14** doser hver.

En grønn **10 mikrogram** penn (Lyxumia 10 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning), hver dose inneholder **10 mikrogram i 0,2 ml**.

En lilla **20 mikrogram** penn (Lyxumia 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning), hver dose inneholder **20 mikrogram i 0,2 ml**.

Avsnitt 1 - VIKTIG INFORMASJON

Les denne bruksanvisningen nøye før du bruker din Lyxumia penn.

Ta vare på den i tilfelle du trenger å lese den igjen.

Informasjon om Lyxumia penn

Lyxumia leveres som ferdigfylte penner til injeksjoner.

- **Injiser kun én dose per dag.**
- Hver Lyxumia penn inneholder 14 forhåndsinnstilte doser. Det er ikke nødvendig å måle opp hver dose.
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier om riktig injeksjonsteknikk før du tar pennen i bruk.
- Dersom du ikke greier å følge alle instruksjonene selv, eller ikke kan håndtere pennen (f. eks. pga. alvorlig nedsatt syn) må du bare bruke pennen hvis du har hjelp.

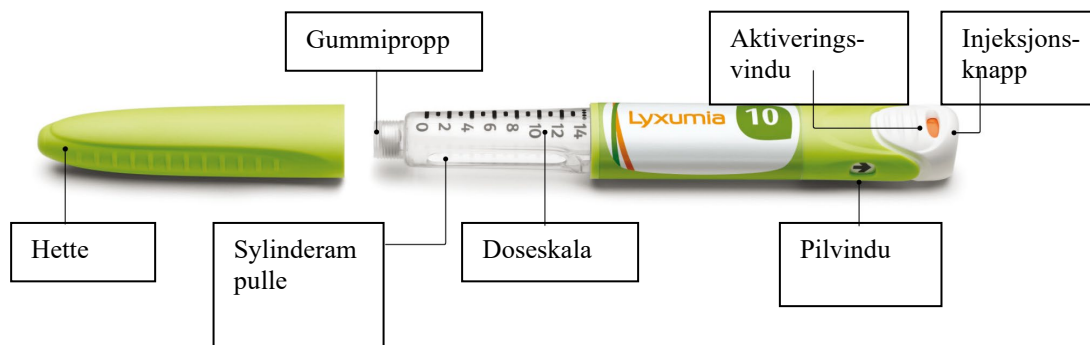
Informasjon om oppstartspakningen

Lyxumia oppstartspakning inneholder to penner med forskjellig farge. Pennene inneholder forskjellig styrke av Lyxumia. Begge pennene brukes på samme måte.

- Den grønne pennen inneholder 14 forhåndsinnstilte doser; hver dose inneholder 10 mikrogram Lyxumia.
- Den lilla pennen inneholder 14 forhåndsinnstilte doser; hver dose inneholder 20 mikrogram Lyxumia.

Du starter behandlingen med den grønne 10 mikrogram Lyxumia pennen, og du skal bruke opp alle 14 dosene i denne. Deretter bruker du den lilla 20 mikrogram Lyxumia pennen.

Beskrivelse av dine Lyxumia penner Grønn 10 mikrogram Lyxumia penn



Lilla 20 mikrogram Lyxumia penn

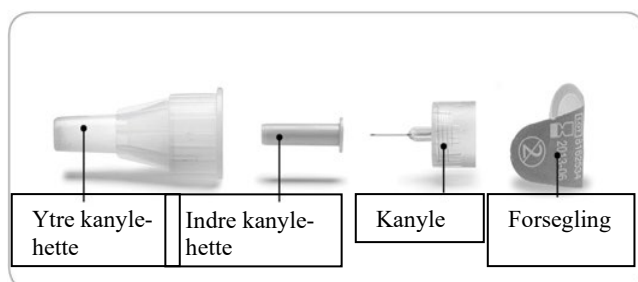


Svart stempel
Stempelet vil flytte seg langs doseskalaen etter hver injeksjon. I eksempelet over viser doseantallet at det er 13 injeksjoner igjen.



- Pennene er bare til en person, del dem ikke med andre.
- Kontroller alltid etiketten for å forsikre deg om at du har den riktige Lyxumia pennen og at holdbarheten ikke er utgått. Bruk av feil legemiddel kan være skadelig for helsen din.
- Bruk aldri en sprøyte til å ta ut oppløsning fra sylind rampullen.

Informasjon om kanylen (skaffes separat)



- Benytt kun kanyler som er godkjent for bruk sammen med Lyxumia. Bruk 29 til 32 G engangskanyler sammen med Lyxumia pennen. Spør lege, apotek eller sykepleier hvilken dimensjon på kanylen som passer for deg.
- På grunn av smittefare må man utvise spesiell varsomhet så kanylen ikke skader andre personer ved et uhell, særlig dersom en annen person gir injeksjonen.
- Ta alltid en ny kanyle for hver injeksjon. Dette forhindrer forurensning av Lyxumia og eventuelt blokkering av kanylen.

Avsnitt 2 – AKTIVERING AV PENNEN

Start med den grønne 10 mikrogram Lyxumia pennen.

- **Ikke aktiver den lille 20 mikrogram Lyxumia pennen før du har brukt opp den grønne pennen.**
- **Aktiver pennen på samme dag som din første injeksjon.**

Først aktiverer du din nye penn

- **Før du injiserer første dose** – før injeksjon må du fjerne overskuddsvæske fra din nye penn. Dette gjøres én gang og kalles aktivering. Trinn 1 til 5 under beskriver hvordan du utfører dette.
- Aktiveringen sikrer at pennen fungerer som den skal og at den første dosen som injiseres er korrekt.
- **Ikke gjenta aktiveringen.** Da vil du ikke få 14 doser ut av Lyxumia pennen.

Bildene under viser hvordan aktiveringsvinduet på injeksjonsknappen endres etter aktivering.

Ny penn
(oransje vindu)



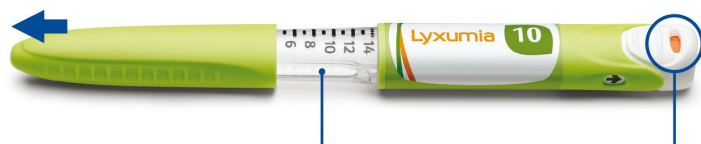
Penn som er klargjort for injeksjon
(hvitt vindu)



Pennen er aktivert og klar til injeksjon. Vinduet forblir hvitt etter aktivering.

Slik aktiverer du din nye Lyxumia penn

Trinn 1 Dra av hetten og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og fargeløs uten synlige partikler. Dersom dette ikke stemmer, skal du ikke bruke denne oppstartspakning. Ta evt. kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

Kontroller at aktiverings-vinduet er oransje.

Trinn 2 Sett på en kanyle og ta av kanylehetten



Bruk alltid en **ny kanyle** til aktiveringen.

Fjern forseglingen fra den ytre kanylehetten. Hold pennen og kanylen på en rett linje mens du skrur kanylen på.



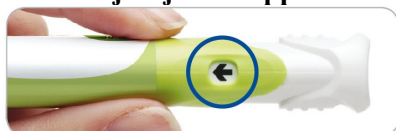
Vær forsiktig så du ikke skader deg på kanylen.

Dra av ytre og indre kanylehette. Behold den ytre kanylehetten, den skal brukes senere til å fjerne kanylen igjen.

Trinn 3 Trekk ut injeksjonsknappen



Trekk injeksjonsknappen ut med et fast grep til den stopper.



Pilen peker nå mot kanylen.

Trinn 4 Trykk og hold injeksjonsknappen inne for å fjerne overskuddsvæske



Tøm væsken opp i en kopp eller lignende slik at den kan kastes senere.

Trykk injeksjonsknappen helt inn. Du kan kjenne eller høre et “klikk”.

Tell langsomt til 5 mens du holder injeksjonsknappen inne for å få ut de siste dråpene.



Dersom det ikke kommer væske ut, se avsnittet «Spørsmål og svar».

Kontroller at aktiveringsvinduet nå er hvitt.

Trinn 5

Pennen er nå aktivert. Ikke aktiver pennen flere ganger.

Det er **ikke** nødvendig å bytte kanyle mellom aktivering og første injeksjon.

For første injeksjon gå direkte til avsnitt 3 – Trinn C.

Snu

Avsnitt 3 - DAGLIG BRUK

Følg dette avsnittet når aktiveringsvinduet har blitt hvitt.

Injiser kun én dose hver dag.



Trinn A. Trekk av hetten og kontroller pennen



Kontroller væsken. Den skal være klar og fargeløs uten synlige partikler. Dersom dette ikke stemmer, skal du ikke bruke denne oppstartspakning.

Dersom det er luftbobler i oppløsningen, se avsnittet “Spørsmål og svar”.

Kontroller antall doser i pennen. Plasseringen av det svarte stempelet i doseskalaen viser dette.

Kontroller at aktiveringsvinduet er hvitt. Hvis det er oransje, se avsnitt 2.

Kontroller etiketten på pennen for å forsikre deg om at det er det riktige legemidlet.

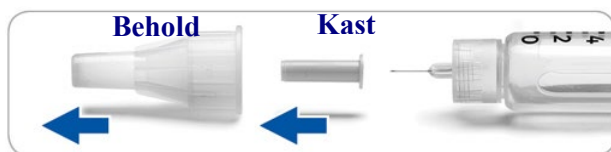
Trinn B. Sett på en ny kanyle og fjern kanylehetten



Sett alltid på en **ny kanyle** før hver injeksjon.

Fjern forseglingen fra den ytre kanylehetten.

Hold pennen og kanylen på en rett linje mens du skrur kanylen på.



Vær forsiktig så du ikke skader deg på kanylen.

Dra av ytre og indre kanylehette. Behold den ytre kanylehetten, den skal brukes senere til å fjerne kanylen igjen.

Trinn C. Trekk ut injeksjonsknappen



Trekk injeksjonsknappen ut med et fast grep til den stopper.



Pilen peker nå mot kanylen.

Trinn D. Trykk og hold injeksjonsknappen inne for å injisere dosen



Grip en hudfold og sett inn kanylen (se avsnittet “Injeksjonssteder” for informasjon om hvor på kroppen du kan injisere).

Trykk injeksjonsknappen helt inn. Du kan kjenne eller høre et “klikk”.

Hold injeksjonsknappen inne og tell sakte til 5 for å få full dose.

Dosen er nå gitt, trekk kanylen ut av huden.

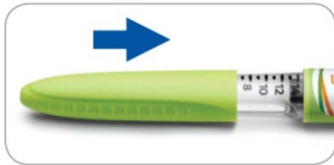
Trinn E. Fjern og kast kanylen etter hver injeksjon



Legg den ytre kanylehetten på et flatt sted. Før kanylen inn i den ytre kanylehetten og sett kanylehetten på igjen.



Klem den ytre kanylehetten så du får grep om kanylen og skru kanylen av pennen.



Spør på apoteket hvordan kanyler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Sett hetten på plass på pennen.

**Trinn F. Repeter alle trinnene i avsnitt 3 ved hver injeksjon.
Kast pennen 14 dager etter at den ble aktivert. Dette gjelder selv om det er legemiddel igjen i pennen.**

Gå til **avsnitt 4** for å starte på den lille pennen etter at du har brukt opp den grønne pennen.

Avsnitt 4 – TA I BRUK DEN LILLA PENNEN

Den grønne 10 mikrogramspennen er nå tom



Den grønne 10 mikrogram Lyxumia pennen er tom når det svarte stempelet har nådd «0» på doseskalaen og injeksjonsknappen ikke kan trekkes helt ut.

Etter at den grønne 10 mikrogram Lyxumia pennen er tom skal du fortsette behandlingen ved å ta den neste injeksjonen når det er på tide med den lille 20 mikrogram Lyxumia pennen. Denne brukes på nøyaktig samme måte.

Bruk av lilla 20 mikrogram Lyxumia penn



Aktivering av lilla 20 mikrogram penn

Den lille 20 mikrogram Lyxumia pennen må også aktiveres før bruk. Følg alle trinnene i avsnitt 2.

Bruk av lilla 20 mikrogram penn

Følg alle trinnene i avsnitt 3 for å injisere en dose med den lille 20 mikrogram Lyxumia pennen. Repeter avsnitt 3 ved din daglige injeksjon til pennen er tømt.

Tabell for aktivering og kasting

Fyll inn dato for aktivering av pennen og dato for når pennen skal kastes 14 dager senere, i tabellen.

Penn	Aktiveringsdato	Kastes dato
10 mikrogram	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrogram	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Oppbevaring

Generell informasjon:

- Oppbevar dine Lyxumia penner på et sikkert sted utilgjengelig for barn.
- Beskytt dine Lyxumia penner mot støv og skitt.
- Sett hetten på pennen etter hver bruk for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke Lyxumia etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før aktivering av pennen:

- Oppbevar Lyxumia penner som ikke er tatt i bruk, i kjøleskapet ved 2 °C til 8 °C.
- Lyxumia pennene må ikke fryses, og Lyxumia som har vært frosset må ikke brukes.
- La pennen romtempereres før bruk.

Etter aktivering av pennen:

- Oppbevar Lyxumia pennen ved høyst 30 °C etter aktivering. Den må ikke fryses etter aktivering.
- Ikke oppbevar Lyxumia pennen med kanyle påmontert. Oppbevaring med kanyle påmontert kan føre til forurensning og tilførsel av luft som kan påvirke doseringsnøyaktigheten.
- Etter aktivering kan Lyxumia pennen brukes i 14 dager. Kast Lyxumia pennen etter 14 dager, selv om den fremdeles inneholder legemiddel.

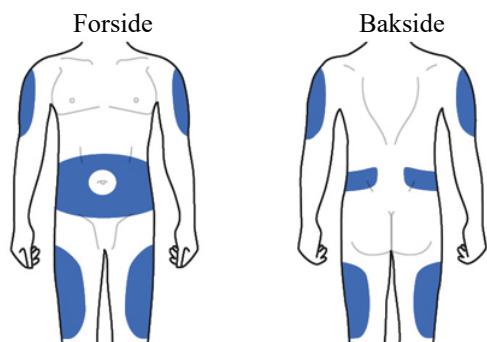
Kassering

- Sett hetten på pennen før du kaster Lyxumia pennen.
- Kast Lyxumia pennen. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes.

Vedlikehold

- Behandle Lyxumia pennen din med forsiktighet.
- Du kan rengjøre utsiden av Lyxumia pennen ved å tørke den med en fuktig klut.
- Du må ikke vaske Lyxumia pennen eller fukte den eller legge den i væske. Dette kan ødelegge den.
- Bruk ikke Lyxumia pennen dersom du tror den kan være skadet. Ta en ny penn. Prøv ikke å reparere pennen.

Injeksjonssteder.



Lyxumia skal injiseres under huden, og kan injiseres i alle områdene vist med blått på tegningen over. Disse er lårene, buken og overarmene. Spør lege, apotek eller sykepleier om riktig injeksjonsteknikk.

Spørsmål og svar

Hva skjer hvis jeg har glemt å aktivere Lyxumia pennen eller injiserer meg før aktivering?

Du må ikke injisere deg en gang til dersom du har injisert deg uten å aktivere pennen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få råd om kontroll av blodsukker.

Hva om det er luftbobler i oppløsningen?

Små luftbobler i oppløsningen er normalt – dette er ikke skadelig for deg. Dosen din vil bli korrekt og du kan fortsette å følge bruksanvisningen. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du trenger hjelp.

Hva om det ikke kommer væske ut ved aktivering?

Kanylen kan være tett eller ikke ordentlig satt på. Ta av kanylen, sett på en ny og repeter trinn 4 og 5. Hvis det fremdeles ikke kommer væske ut, kan Lyxumia pennen være ødelagt. Bruk ikke denne Lyxumia oppstartspakning. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp.

Hva om det er vanskelig å trykke injeksjonsknappen helt inn?

Kanylen kan være tett eller ikke ordentlig satt på. Trekk kanylen ut av huden og ta kanylen av pennen. Sett på en ny kanyle og repeter bare trinn D og E. Hvis det fremdeles er vanskelig å trykke inn injeksjonsknappen, kan Lyxumia pennen være ødelagt. Bruk ikke denne Lyxumia oppstartspakning. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp.

Dersom du har spørsmål om Lyxumia eller om diabetes, kontakt lege, apotek eller sykepleier eller kontakt den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen som er oppgitt i pakningsvedlegget til Lyxumia (eget pakningsvedlegg i pakningen).