

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów (µg) liksysenatydu (50 µg/ml).

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 20 mikrogramów (µg) liksysenatydu (100 µg/ml).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 540 mikrogramów metakrezolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (zastrzyk).

Przejrzysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lyxumia jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy i (lub) insuliną bazalną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4 oraz 5.1 w celu uzyskania dostępnych danych dotyczących różnych połączeń).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa: liksysenatyd podawany jest przez 14 dni w dawce początkowej wynoszącej 10 µg raz na dobę.

Dawka podtrzymująca: od 15. dnia leczenia liksysenatyd podawany jest w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej 20 µg raz na dobę.

Jako dawka początkowa stosowany jest produkt leczniczy Lyxumia 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań.

Jako dawka podtrzymująca stosowany jest produkt leczniczy Lyxumia 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań.

W przypadku dodawania produktu leczniczego Lyxumia do dotychczas stosowanego leczenia metforminą, nie ma konieczności zmiany dawki metforminy.

W przypadku dodawania produktu leczniczego Lyxumia do dotychczas stosowanego leczenia pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną bazalną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Nie należy podawać produktu leczniczego Lyxumia w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonilomocznika z powodu występowania zwiększonego ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu leczniczego Lyxumia nie wymaga dodatkowej kontroli stężenia glukozy we krwi. W przypadku stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną bazalną, może być konieczne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi lub samodzielna kontrola glikemii przez pacjenta, aby dostosować dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki do wieku pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek, dlatego też nie zaleca się stosowania liksysenatydu w tych grupach pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności liksysenatydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lyxumia podaje się we wstrzyknięciach podskórnych w udo, brzuch lub ramię. Produktu leczniczego Lyxumia nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcie podaje się raz na dobę w ciągu godziny poprzedzającej którykolwiek posiłek dnia. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek Lyxumia przed tym samym posiłkiem każdego dnia. W przypadku pominięcia dawki, należy ją wstrzyknąć w ciągu godziny poprzedzającej następny posiłek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania liksysenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 1, dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. Nie należy stosować liksysenatydu w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. Zgłoszono kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liksysenatydu, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: stałym, silnym bólu brzucha. Gdy zachodzi podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liksysenatydu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia liksysenatydem. Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie trzustki.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z objawami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Liksysenatydu nie badano u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z ciężką neuropatią trzewną, dlatego też nie zaleca się stosowania liksysenatydu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lyxumia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Hipoglikemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia łącznie z pochodnymi sulfonylomocznika lub z insuliną bazalną może występować zwiększone ryzyko hipoglikemii. Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny bazalnej (patrz punkt 4.2). Nie należy podawać liksysenatydu w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonylomocznika z powodu występowania zwiększonego ryzyka hipoglikemii.

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksysenatydu może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Liksysenatydu należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w żołądku i jelitach, wymagające uważnego monitorowania pacjenta lub produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym. Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania tych produktów leczniczych podano w punkcie 4.5.

Populacje nie badane

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania liksysenatydu w skojarzeniu z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

Odwodnienie

Pacjentów stosujących liksysenatydu należy poinformować o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, a także o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia odwodnienia.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Liksysenatydu jest peptydem i nie podlega metabolizmowi z udziałem cytochromu P450. W badaniach *in vitro*, liksysenatydu nie wpływał na czynność izoenzymów cytochromu P450 ani ludzkich białek transportowych.

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksysenatydu może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Szczególnie na początku leczenia liksysenatydem należy ściśle obserwować pacjentów stosujących produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, jak i te produkty lecznicze, które wymagają uważnego monitorowania pacjenta. Przyjmowanie tych produktów leczniczych należy skoordynować ze stosowaniem liksysenatydu. Jeśli te produkty lecznicze powinny być podawane z pokarmem, należy poinformować pacjentów, aby jeśli to możliwe, przyjmowali je z posiłkiem, wtedy gdy nie stosują liksysenatydu.

W przypadku doustnych produktów leczniczych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, takich jak antybiotyki, pacjentów należy poinformować, aby przyjmowali te produkty lecznicze przynajmniej na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksysenatydu.

Odporne na sok żołądkowy, dojelitowe postaci leków zawierające substancje czynne wrażliwe na rozpad w żołądku należy podawać na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksysenatydu.

Paracetamol

Paracetamol zastosowano jako modelowy produkt leczniczy w badaniu wpływu liksysenatydu na opróżnianie żołądka. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg paracetamolu, wartości AUC i $t_{1/2}$ nie uległy zmianie bez względu na czas podania leku (przed lub po wstrzyknięciu liksysenatydu). Przy podaniu paracetamolu na 1 lub 4 godziny po podaniu 10 µg liksysenatydu, C_{max} paracetamolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 29% i 31%, a mediana t_{max} uległa opóźnieniu o odpowiednio 2,0 i 1,75 godzin. Dalsze opóźnienie t_{max} oraz zmniejszenie wartości C_{max} paracetamolu jest przewidywane dla dawki podtrzymującej wynoszącej 20 µg.

Przy podaniu paracetamolu na 1 godzinę przed wstrzyknięciem liksysenatydu nie zaobserwowano jego wpływu na C_{max} i t_{max} paracetamolu.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki paracetamolu, ale gdy wymagane jest szybkie pojawienie się działania należy wziąć pod uwagę obserwowane opóźnienie t_{max} , gdy paracetamol podawano 1-4 godzin po zastosowaniu liksysenatydu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego (etynyloestradiol 0,03 mg /lewonorgestrel 0,15 mg) na 1 godzinę przed lub 11 godzin po podaniu 10 µg liksysenatydu, wartości C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ i t_{max} etynyloestradiolu i lewonorgestrelu nie uległy zmianie.

Podanie doustnego środka antykoncepcyjnego na 1 godzinę przed lub 4 godziny po podaniu liksysenatydu nie wpływało na AUC i $t_{1/2}$ etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, podczas gdy C_{max} etynyloestradiolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 52% i 39%, a C_{max} lewonorgestrelu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 46% i 20%, a mediana t_{max} opóźnieniu o 1 do 3 godzin.

Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

Atorwastatyna

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 40 mg atorwastatyny rano przez 6 dni, narażenie na atorwastatynę nie uległo zmianie, podczas gdy C_{max} uległo zmniejszeniu o 31%, a t_{max} opóźnieniu o 3,25 godziny.

Nie obserwowano takiego wydłużenia t_{max} przy podawaniu atorwastatyny wieczorem, a liksysenatydu rano, lecz wartości AUC i C_{max} atorwastatyny uległy zwiększeniu odpowiednio o 27% i 66%.

Zmiany te nie są istotne klinicznie i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki atorwastatyny w skojarzeniu z liksysenatydem.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Przy równoczesnym podawaniu 25 mg warfaryny i wielokrotnych dawek 20 µg liksysenatydu, nie zaobserwowano wpływu na AUC lub INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany), podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 19%, a wartość t_{max} opóźnieniu o 7 godzin.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki warfaryny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem; zalecane jest jednak częste monitorowanie INR u pacjentów otrzymujących warfarynę i (lub) pochodne kumaryny w czasie rozpoczęcia lub zakończenia leczenia liksysenatydem.

Digoksyna

Równoczesne podanie 20 µg liksysenatydu i 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na AUC digoksyny w stanie równowagi. Wartość t_{max} digoksyny uległa opóźnieniu o 1,5 godziny, a C_{max} zmniejszeniu o 26%.

Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki digoksyny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

Ramipryl

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 5 mg ramiprylu przez 6 dni, AUC ramiprylu uległo zwiększeniu o 21%, podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 63%. AUC oraz C_{max}

aktywnego metabolitu (ramiprylatu) nie uległy zmianie. Wartości t_{max} ramiprylu i ramiprylatu uległy opóźnieniu o około 2,5 godzin.

Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki ramiprylu przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Produkt leczniczy Lyxumia nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Ciąża

Brak jest dostępnych wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lyxumia u kobiet w ciąży. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na rozród (patrz punkt 5.3). Nie jest znane ryzyko dla człowieka. Nie należy stosować produktu leczniczego Lyxumia w ciąży. Zamiast niego zalecane jest stosowanie insuliny. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Lyxumia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Lyxumia przenika do mleka matki. Produktu leczniczego Lyxumia nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośrednio szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Liksysenatyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną bazalną, należy poinformować pacjenta o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponad 2600 pacjentów otrzymywało dotychczas produkt leczniczy Lyxumia, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z metforminą, z pochodnymi sulfonilomocznika (z metforminą lub bez metforminy) lub z insuliną bazalną (z metforminą lub bez metforminy, z pochodnymi sulfonilomocznika lub bez pochodnych sulfonilomocznika) w 8 dużych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia.

Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane w czasie badań klinicznych to nudności, wymioty i biegunka. Objawy te były najczęściej łagodne i przemijające.

Ponadto obserwowano hipoglikemię (gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną bazalną) i bóle głowy.

Reakcje alergiczne obserwowano u 0,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiono w formie tabelarycznej

Działania niepożądane zgłaszane przez cały czas leczenia w badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia przedstawiono w Tabeli 1. W tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstością >5%, jeśli częstość ich występowania była większa u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia, niż u pacjentów otrzymujących wszystkie substancje porównawcze. W tabeli przedstawiono także działania niepożądane występujące z częstością ≥1% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia, jeśli częstość ich występowania była ponad 2 razy większa niż we wszystkich grupach otrzymujących substancje porównawcze.

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Dla każdego układu narządów przedstawiono działania niepożądane w kolejności zmniejszającej się częstości występowania.

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane przez cały okres leczenia w badaniach III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia (włącznie z okresem wykraczającym poza 24-tygodniowy okres leczenia w badaniach z całkowitym okresem leczenia ≥ 76 tygodni).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		grypa zakażenie górnych dróg oddechowych zapalenie pęcherza moczowego zakażenie wirusowe		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną bazalną)	hipoglikemia (w skojarzeniu z samą metforminą)		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy senność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty biegunka	niestrawność		opóźnienie opróżniania żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		świąd w miejscu wstrzyknięcia		

Opis wybranych objawów niepożądanych

Hipoglikemia

W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia w monoterapii, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 1,7% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z samą metforminą, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 7,0% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo w całym okresie leczenia.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Lyxumia w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą objawowa hipoglikemia wystąpiła u 22,0% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 18,4% pacjentów otrzymujących placebo przez cały okres leczenia (całkowita różnica wyniosła 3,6%). Gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z insuliną bazalną i metforminą lub bez metforminy, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 42,1% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 38,9% pacjentów otrzymujących placebo przez cały okres leczenia (całkowita różnica wyniosła 3,2%).

Przez cały okres leczenia, gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z samą pochodną sulfonilomocznika, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 22,7% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 15,2% pacjentów otrzymujących placebo (całkowita różnica wyniosła 7,5%). Gdy produkt leczniczy Lyxumia podawano w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną bazalną, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 47,2% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 21,6% pacjentów otrzymujących placebo (całkowita różnica wyniosła 25,6%).

Ogólnie ciężka objawowa hipoglikemia występowała niezbyt często (u 0,4% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo) w czasie całego okresu leczenia w badaniach klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną placebo.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Częstość występowania nudności była większa w grupie leczonych liksysenatydem (26,1%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (6,2%); także wymioty obserwowano częściej w grupie leczonych liksysenatydem (10,5%) niż w grupie otrzymującej placebo (1,8%). Objawy te były najczęściej łagodne i przejściowe i występowały one w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia. Po tym okresie, w ciągu następnych tygodni objawy zmniejszały się stopniowo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia oraz u 1,4% pacjentów w grupie otrzymujących placebo podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Większość reakcji cechowała się łagodnym nasileniem i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia.

Immunogenność

Z uwagi na potencjalne właściwości immunogenne produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liksysenatydom w następstwie leczenia produktem leczniczym Lyxumia. W badaniach z grupą kontrolną placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia, u 69,8% pacjentów otrzymujących liksysenatyd występowały przeciwciała. Odsetek pacjentów z przeciwciałami był podobny na końcu całego 76-tygodniowego okresu leczenia. Na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia, u 32,2% pacjentów z przeciwciałami, stężenie przeciwciał było powyżej dolnej granicy oznaczalności, zaś na końcu całego 76-tygodniowego okresu leczenia, u 44,7% pacjentów stężenie przeciwciał było powyżej dolnej granicy oznaczalności. Po odstawieniu produktu leczniczego, kilku pacjentom z przeciwciałami dalej mierzono poziom przeciwciał: odsetek ulegał zmniejszeniu do około 90% w ciągu 3 miesięcy oraz 30% w 6. miesiącu lub później.

Zmiana w stężeniu HbA_{1c} w stosunku do wartości początkowych była podobna bez względu na stan przeciwciał (dodatni lub ujemny). Wśród pacjentów leczonych liksysenatydem, którym mierzono stężenie HbA_{1c}, 79,3% nie miało przeciwciał lub ich stężenie było poniżej dolnej granicy oznaczalności, zaś u pozostałych 20,7% pacjentów występowało oznaczalne stężenie przeciwciał. W podgrupie pacjentów z najwyższymi stężeniami przeciwciał (5,2%), średnia poprawa w stężeniu HbA_{1c} w tygodniu 24 i w tygodniu 76 była w zakresie istotnym klinicznie; reakcja glikemii była jednak zmienna i u 1,9% nie zaobserwowano zmniejszenia stężenia HbA_{1c}.

Stan przeciwciał (dodatni lub ujemny) nie pozwala na przewidywanie zmniejszenia stężenia HbA_{1c} u poszczególnych pacjentów.

Nie zaobserwowano różnicy w ogólnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez względu na stan przeciwciał, za wyjątkiem zwiększenia częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia (4,7% u pacjentów z przeciwciałami w porównaniu do 2,5% u pacjentów, u których przeciwciała nie występowały przez cały okres leczenia). Nasilenie większości reakcji w miejscu wstrzyknięcia było łagodne, bez względu na obecność przeciwciał.

Nie obserwowano reakcji krzyżowych z natywnym glukagonem ani endogennym GLP-1.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne prawdopodobnie związane ze stosowaniem liksysenatydu (takie jak reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka) obserwowano u 0,4% pacjentów leczonych liksysenatydem, podczas gdy prawdopodobnie związane ze stosowaniem reakcje alergiczne wystąpiły u mniej niż 0,1% pacjentów otrzymujących placebo w czasie głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Reakcje anafilaktyczne zostały zgłoszone u 0,2% pacjentów leczonych liksysenatydem, a ich brak w grupie otrzymujących placebo. Nasilenie większości ze zgłoszonych reakcji alergicznych było łagodne. Podczas badań klinicznych liksysenatydu został zgłoszony jeden przypadek reakcji rzekomoanafilaktycznej.

Częstość akcji serca

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników po podaniu 20 µg liksysenatydu obserwowano przemijający wzrost częstości akcji serca. U pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo częściej zgłaszano występowanie zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza tachykardii (0,8% w stosunku do <0,1%) oraz uczucia kołatania serca (1,5% w stosunku do 0,8%).

Odstawienie produktu leczniczego

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło z częstością 7,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia w porównaniu do 3,2% u pacjentów otrzymujących placebo podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie leczonych liksysenatydem były nudności (3,1%) i wymioty (1,2%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki do 30 µg liksysenatydu dwa razy na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 13 tygodni. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące zgodnie z występującymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi pacjenta i zmniejszyć podawaną dawkę liksysenatydu do przepisanej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), Kod ATC: A10BJ03

Mechanizm działania

Liksyesenatyd jest wybiórczym agonistą receptora GLP-1. Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, zwiększającego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy.

Działanie liksyesenatydu polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, co skutkuje wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Liksyesenatyd stymuluje wydzielanie insuliny, gdy zwiększone jest stężenie glukozy we krwi, lecz nie przy normoglikemii, co zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii, zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu.

Liksyesenatyd spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejszając przez to szybkość narastania związanego z posiłkiem stężenia glukozy we krwi krążącej.

Działanie farmakodynamiczne

Przy podawaniu raz na dobę, liksyesenatyd poprawia kontrolę glikemii dzięki natychmiastowemu i przedłużonemu działaniu obniżającemu stężenie glukozy we krwi po posiłku jak i na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wpływ na poposiłkowe stężenie glukozy potwierdzono w badaniu trwającym 4 tygodnie porównującym liksyesenatyd z liraglutylem podawanym w dawce 1,8 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą. Zmniejszenie wartości AUC_{0:30-4:30 h} stężenia glukozy w osoczu po posiłku testowym w stosunku do wartości początkowej wyniosło: -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) w grupie otrzymującej liksyesenatyd i -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) w grupie otrzymującej liraglutyl. Wyniki te potwierdzono również w trwającym 8 tygodni badaniu porównującym liksyesenatyd z liraglutylem podawanym przed śniadaniem w skojarzeniu z insuliną galargine i metforminą lub bez metforminy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lyxumia oceniano w dziewięciu randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział 4508 pacjentów z cukrzycą typu 2 (2869 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej liksyesenatyd, w tym 47,5% mężczyzn, 52,5% kobiet oraz 517 pacjentów w wieku ≥ 65 lat).

Skuteczność produktu leczniczego Lyxumia oceniano również w dwóch otwartych, randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą aktywną (porównanie z eksenatylem lub insuliną glulizynową) oraz w badaniu w czasie posiłku (łącznie 1067 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksyesenatyd).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lyxumia u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, były oceniane w specjalnie dedykowanym badaniu kontrolowanym placebo (176 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksyesenatyd, w tym 62 pacjentów w wieku ≥ 75 lat).

Dodatkowo przeprowadzono badanie kliniczne (ELIXA) z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo badające wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, w którym wzięło udział 6068 pacjentów z cukrzycą typu 2, po przebytych ostrym zespole wieńcowym (3034 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksyesenatyd, w tym 198 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 655 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek).

W ukończonych dotychczas badaniach klinicznych III fazy zaobserwowano, że około 90% pacjentów zdolnych było utrzymać dawkowanie podtrzymujące wynoszące 20 µg produktu leczniczego Lyxumia jeden raz na dobę, na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia.

- Kontrola glikemii

Leczenie dodatkowe skojarzone z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Produkt leczniczy Lyxumia w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, pioglitazonem lub w skojarzeniu z kombinacją tych leków wywoływał statystycznie istotne zmniejszenie stężeń HbA_{1c}, glikemii na czczo i glikemii 2 godziny po posiłku testowym w porównaniu do placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia (Tabele 2 i 3). Zmniejszenie stężenia HbA_{1c} było znamienne przy podawaniu produktu leczniczego raz na dobę, stosowanego rano jak i wieczorem.

Wpływ na stężenie HbA_{1c} utrzymywał się w badaniach długookresowych przez okres do 76 tygodni.

Leczenie dodane do samej metforminy

Tabela 2: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z metforminą (wyniki po 24 tygodniach).

Metformina jako leczenie podstawowe					
		Liksysenatyd 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Liksysenatyd 20 µg Rano (N= 255)	Placebo (N= 170) Wieczorem (N= 255)
Średnie HbA_{1c} (%)					
Wartość początkowa	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Średnia masa ciała (kg)					
Wartość początkowa	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną aktywnie leczoną, produkt leczniczy Lyxumia podawany raz na dobę wykazywał zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o -0,79% w porównaniu do -0,96% dla eksenatyd podawanego dwa razy na dobę na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą w leczeniu wynoszącą: 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie HbA_{1c} mniejsze niż 7% był podobny w grupie leczonych liksysenatydem (48,5%) jak i w grupie otrzymującej eksenatyd (49,8%).

Częstość występowania nudności wynosiła 24,5% w grupie leczonych liksysenatydem w porównaniu do 35,1% w grupie otrzymującej eksenatyd dwa razy na dobę, a częstość występowania objawowej hipoglikemii w grupie otrzymującej liksysenatyd wynosiła 2,5% podczas całego 24-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do 7,9% w grupie otrzymującej eksenatyd.

W 24-tygodniowym badaniu otwartym, obniżenie poziomu HbA_{1c} podczas stosowania liksysenatyd przed głównym posiłkiem dnia, nie było niższe niż podczas stosowania liksysenatyd przed śniadaniem (średnia zmiana LS od linii podstawowej: -0,65% versus -0,74%). Podobne obniżenie poziomu HbA_{1c} obserwowano niezależnie od tego, który posiłek był głównym posiłkiem dnia (śniadanie, lunch czy obiad). Pod koniec badania, u 43,6% (grupa stosująca lek przed głównym posiłkiem dnia) i u 42,8% (grupa stosująca lek przed śniadaniem) pacjentów stwierdzono poziom HbA_{1c} mniejszy niż 7%, nudności stwierdzono u 14,7% i 15,5% pacjentów, a objawową hipoglikemię

u 5,8% i 2,2% pacjentów, odpowiednio u pacjentów z grupy stosującej lek przed głównym posiłkiem dnia i pacjentów z grupy stosującej lek przed śniadaniem.

Leczenie dodane do samej pochodnej sulfonylomocznika lub w skojarzeniu z metforminą

Tabela 3: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (wyniki po 24 tygodniach).

Pochodna sulfonylomocznika jako leczenie podstawowe z metforminą lub bez metforminy		
	Liksyesenatyd 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Średnie HbA_{1c} (%)		
Wartość początkowa	8,28	8,22
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,85	-0,10
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość początkowa	82,58	84,52
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,76	-0,93

Leczenie dodane do samego pioglitazonu lub w skojarzeniu z metforminą

W badaniu klinicznym dodanie liksyesenatydu do pioglitazonu stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub bez, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą pioglitazonu skutkowało zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} o 0,90% w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do zmniejszenia o 0,34% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów otrzymujących placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% u 52,3% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 26,4% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia występowanie nudności zgłaszano u 23,5% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 10,6% pacjentów otrzymujących placebo a występowanie objawowej hipoglikemii u 3,4% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie skojarzone z insuliną bazalną

Produkt leczniczy Lyxumia podawany z samą insuliną bazalną, lub w skojarzeniu z insuliną bazalną i metforminą, lub w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonylomocznika powodował statystycznie istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i stężenia glukozy we krwi 2 godziny po posiłku testowym w porównaniu do placebo.

Tabela 4: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z insuliną bazalną (wyniki po 24 tygodniach).

	Insulina bazalna jako leczenie podstawowe Sama lub w skojarzeniu z metforminą		Insulina bazalna jako leczenie podstawowe Sama lub w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika*	
	Liksyesenatyd 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Liksyesenatyd 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
Średnie HbA_{1c} (%)				
Wartość początkowa	8,39	8,38	8,53	8,53
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Średni czas leczenia insuliną bazalną dla wartości początkowej (w latach)	3,06	3,2	2,94	3,01
Średnia zmiana w dawce insuliny bazalnej (U)				
Wartość początkowa	53,62	57,65	24,87	24,11
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Średnia masa ciała (kg)				
Wartość początkowa	87,39	89,11	65,99	65,60
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*przeprowadzono w populacji azjatyckiej

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną, niewystarczająco kontrolowanych za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych. Badanie składało się z 12-tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego wprowadzono i ustalono dawkę insuliny glargine oraz 24-tygodniowego okresu leczenia, podczas którego pacjenci otrzymywali liksyesenatyd lub placebo w skojarzeniu z insuliną glargine i metforminą z tiazolidynedionem lub bez tiazolidynedionu. Dawka insuliny glargine była dostosowywana w sposób ciągły podczas tego okresu. Podczas 12-tygodniowego okresu wstępnego dodanie i dostosowanie dawki insuliny glargine skutkowało zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} o 1%. Dodanie liksyesenatydu pozwoliło istotnie bardziej zmniejszyć stężenie HbA_{1c} o 0,71% w grupie leczonych liksyesenatydem w porównaniu do zmniejszenia stężenia HbA_{1c} o 0,40% w grupie otrzymującej placebo. Na końcu 24-tygodniowego okresu leczenia osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% u 56,3% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 38,5% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia u 22,4% pacjentów leczonych liksyesenatydem zgłoszono wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia objawowej hipoglikemii w porównaniu do 13,5% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość hipoglikemii była zasadniczo większa w grupie pacjentów leczonych liksyesenatydem podczas pierwszych 6 tygodni leczenia, a następnie była podobna do grupy otrzymujących placebo.

Pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazalną w skojarzeniu z 1 do 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych dołączono losowo do otwartego badania intensyfikacji leczenia insuliną. Po 12 tygodniach zrównoważonego dostosowywania dawki insuliny glargine podawanej z metforminą lub bez niej, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii na 26 tygodni, losowo, dołączono do leczenia pojedynczą dawkę liksysenatydu lub insulinę glulizynową podawaną raz na dobę (w obu przypadkach stosowane przed głównym posiłkiem) lub insulinę glulizynową podawaną 3 razy na dobę.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) było porównywalne w obrębie wszystkich grup (tabela 5).

W przeciwieństwie do obu schematów leczenia insuliną glulizynową, liksysenatyd powodował zmniejszenie masy ciała.

Wskaźnik występowania przypadków objawowych hipoglikemii był niższy podczas przyjmowania liksysenatydu (36%) w porównaniu do insuliny glulizynowej podawanej raz na dobę oraz trzy razy na dobę (odpowiednio 47% oraz 52%).

Tabela 5: Wyniki uzyskane z badania kontrolowanego dotyczącego skojarzonego leczenia z insuliną bazalną z metforminą lub bez niej (wyniki po 26 tygodniach) w grupie zmodyfikowanej populacji ocenianej według zamiaru leczenia (mITT, ang. modified intention-to-treat) oraz bezpieczeństwa stosowania w badanej populacji.

	Liksyesenatyd	Insulina glulizynowa stosowana raz na dobę	Insulina glulizynowa stosowana trzy razy na dobę
Średnie HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,63	-0,58	-0,84
Średnia różnica (SE - odchylenie standardowe) obliczona metodą najmniejszych kwadratów dla liksyesenatydu w stosunku do 95% przedział ufności (CI)		-0,05 (0,059) (-0,170 do 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 do 0,328)
Średnia masa ciała	N = 297	N = 298	N = 295
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,63	+1,03	+1,37
Średnia różnica (SE - odchylenie standardowe) obliczona metodą najmniejszych kwadratów dla liksyesenatydu w stosunku do 95% przedział ufności (CI)		-1,66 (0,305) (-2,257 do -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 do -1,396)*

*p<0,0001

- Glikemia na czczo

Zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo uzyskane przy leczeniu produktem leczniczym Lyxumia wynosiło od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 do 21,4 mg/dl) na końcu 24-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości początkowej w badaniach z grupą kontrolną placebo.

- Glikemia poposiłkowa

Podawanie produktu leczniczego Lyxumia skutkowało zmniejszeniem stężenia glukozy 2 godziny po posiłku testowym, statystycznie znaczącym w porównaniu z placebo niezależnie od zastosowanego leczenia podstawowego.

Zmniejszenie stężenia glukozy przy stosowaniu produktu leczniczego Lyxumia wynosiło od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 do 143,3 mg/dl) w stosunku do wartości początkowych na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia we wszystkich badaniach, gdzie mierzono poposiłkowe stężenie glukozy; u 26,2% do 46,8% pacjentów stężenie glukozy 2 godziny po posiłku wynosiło mniej niż 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Masa ciała

Leczenie produktem leczniczym Lyxumia w skojarzeniu z metforminą i (lub) pochodnymi sulfonilomocznika skutkowało trwałymi zmianami masy ciała w porównaniu do wartości początkowych we wszystkich badaniach z grupą kontrolną w zakresie od -1,76 kg do -2,96 kg na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia.

Zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej w zakresie od -0,38 kg do -1,80 kg obserwowano także u pacjentów otrzymujących liksysenatyd ze stałą dawką insuliny bazalnej samodzielnie lub w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika.

U pacjentów, którzy rozpoczynali stosowanie insuliny masa ciała pozostawała prawie niezmieniona w grupie leczonych liksysenatydem, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo obserwowano wzrost masy ciała.

Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w długookresowych badaniach trwających do 76 tygodni. Zmniejszenie masy ciała jest niezależne od częstości występowania nudności i wymiotów.

- Czynność komórek beta

W badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Lyxumia wykazano poprawę czynności komórek beta ocenianej w modelu homeostazy dla komórek beta (HOMA-β).

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Lyxumia wykazano przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny i poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylnie szybkie wstrzyknięcie (bolus) glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=20).

- Ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie stwierdzono przyspieszenia średniej czynności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 w żadnym z badań klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną placebo.

W badaniach III fazy z grupą kontrolną placebo obserwowano zmniejszenie średnich wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego o odpowiednio 2,1 mmHg i 1,5 mmHg.

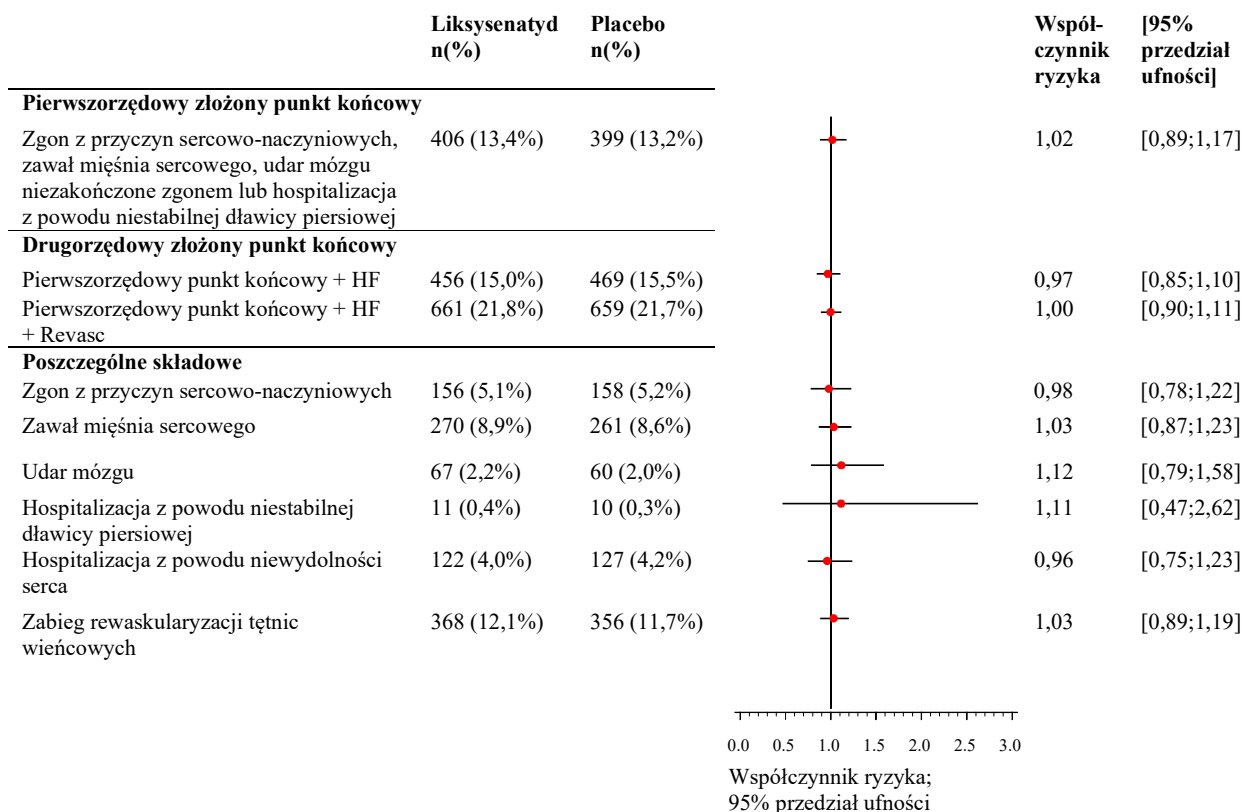
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne ELIXA z podwójnie ślepą próbą, grupą kontrolną placebo oceniało występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas leczenia liksysenatydem u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym.

Łącznie 6068 pacjentów zostało przydzielonych losowo, w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub liksysenatyd w dawce 20 µg (po zastosowaniu dawki początkowej 10 µg w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia).

96% pacjentów z obu leczonych grup ukończyło badanie zgodnie z protokołem, a dane dotyczące stanu zdrowia zgromadzono na końcu badania od 99% pacjentów otrzymujących liksysenatyd i 98,6% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia długość leczenia wynosiła 22,4 miesiące u pacjentów otrzymujących liksysenatyd i 23,3 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo, a średnia długość badania obserwacyjnego wynosiła odpowiednio 25,8 miesiące i 25,7 miesiące. Średnie wyjściowe wartości HbA1c (± odchylenie standardowe) w grupie otrzymującej liksysenatyd i grupie otrzymującej placebo wynosiły odpowiednio 7,72 (±1,32)% i 7,64 (±1,28)% oraz 7,46 (±1,51)% i 7,61 (±1,48)% w 24. miesiącu badania.

Wyniki pierwszorzędkowego oraz drugorzędkowego złożonego punktu końcowego, a także wyniki poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego przedstawiono na Wykresie 1.

Wykres 1: Wykres drzewkowy: analiza poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych - populacja ITT



CV– sercowo-naczyniowe, MI- zawał mięśnia sercowego, HF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca, Revasc – zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, HR – współczynnik ryzyka, CI- przedział ufności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku ≥ 70 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liksyesenatydu u osób w wieku ≥ 70 lat z cukrzycą typu 2 oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo. Z badania wykluczono pacjentów w słabym stanie ogólnym, w tym pacjentów z ryzykiem niedożywienia, pacjentów po niedawno przebytym zdarzeniu sercowo-naczyniowym oraz pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami zdolności poznawczych. Łącznie zostało dobranych losowo 350 pacjentów (współczynnik randomizacji 1:1). Ogólnie 37% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat (N=131) i u 31% pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N=107). Pacjenci otrzymywali ustaloną dawkę (dawki) leku (leków) przeciwcukrzycowego i (lub) insulinę bazalną jako leczenie podstawowe. Nie stosowano pochodnych sulfonilomocznika i glinidów jednocześnie z insuliną bazalną jako terapię podstawową.

Liksyesenatyd powodował wyraźną poprawę wartości HbA1c (zmiana -0,64% w porównaniu do placebo; 95% przedział ufności: -0,810% do -0,464%; $p<0,0001$) w porównaniu do średniej wartości wyjściowej HbA1c wynoszącej 8%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lyxumia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym u pacjentów z cukrzycą typu 2, wchłanianie liksysenatydu jest szybkie i nie jest zależne od wielkości podanej dawki. Niezależnie od podanej dawki oraz faktu, czy liksysenatyd podano w dawce pojedynczej czy w dawkach wielokrotnych, mediana t_{max} u pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi 1 do 3,5 godzin. Nie ma klinicznie znamiennych różnic w szybkości wchłaniania liksysenatydu w zależności od miejsca podania podskórnego - w powłoki brzuszne, uda lub ramienia.

Dystrybucja

Liksyesenatyd w umiarkowanym stopniu (55%) wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym liksyesenatydu (V_z/F) wynosi około 100 litrów.

Metabolizm i wydalanie

Jako peptyd, liksyesenatyd jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej, następnie podlega reabsorpcji cewkowej i degradacji metabolicznej z wytworzeniem mniejszych peptydów i aminokwasów, które ponownie wchodzą w szlaki przemian metabolicznych białek.

Po podaniu wielokrotnych dawek u pacjentów z cukrzycą typu 2, średni końcowy czas półtrwania wynosił około 3 godziny, a średni klirens pozorny (CL/F) – około 35 l/h.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny obliczony ze wzoru Cockcroft-Gaulta 60-90 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-30 ml/min) wartość AUC była większa odpowiednio o 46%, 51% i 87%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ liksyesenatyd jest wydalany głównie przez nerki, nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby. Uważa się, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Płeć

Płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Rasa

Pochodzenie etniczne nie wpływało klinicznie znacząco na farmakokinetykę liksyesenatydu na podstawie wyników badań farmakokinetycznych prowadzonych w populacji kaukaskiej, japońskiej i chińskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływał w znaczącym stopniu na farmakokinetykę liksyesenatydu.

W badaniu farmakokinetyki prowadzonym z udziałem osób w podeszłym wieku nie chorujących na cukrzycę, po podaniu liksyesenatydu w dawce 20 µg obserwowano wartości AUC zwiększone średnio o 29% w populacji osób w podeszłym wieku (11 osób w wieku 65 do 74 lat i 7 osób w wieku ≥ 75 lat) w porównaniu do 18 osób w wieku 18 do 45 lat, co prawdopodobnie związane jest ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej.

Masa ciała

Masa ciała nie ma klinicznie istotnego wpływu na AUC liksyesenatydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przy podawaniu podskórnym u szczurów i myszy obserwowano wystąpienie raka z komórek C tarczycy niewywołującego zgonu. Uważa się, że spowodowane to było niegenotoksycznym mechanizmem, w którym uczestniczy receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Rozrost (hiperplazję) i gruczolaka komórek C obserwowano, gdy podawano produkt leczniczy we wszystkich dawkach szczurom, dlatego nie można określić dawki, dla której nie obserwuje się żadnego działania niepożądanego (ang. no observed adverse effect level – NOAEL).

U myszy te działania występowały przy współczynniku narażenia 9,3-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej. Nie zaobserwowano występowania raka z komórek C u myszy, zaś u szczurów rak z komórek C wystąpił przy współczynniku narażenia około 900-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej.

W dwuletnim badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przy podawaniu podskórnym, zaobserwowano 3 przypadki gruczolakoraka endometrium w grupie stosującej średnią dawkę; wzrost był istotny statystycznie opowiadając 97-krotnie większemu współczynnikowi narażenia. Nie wykazano działania związanego z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednio szkodliwego wpływu na płodność samców i samic szczura. U psów leczonych liksysenatydem obserwowano odwracalne zmiany w jądrach i najądrzach. U zdrowych mężczyzn nie zaobserwowano wpływu na spermatogenezę. W badaniach dotyczących wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy obserwowano szkodliwe działania takie jak wady rozwojowe, opóźnienie wzrostu, opóźnienie kostnienia i działania na układ kostny, gdy podawano liksysenatyd we wszystkich dawkach szczurom (współczynnik narażenia 5-krotnie większy w porównaniu do narażenia obserwowanego u ludzi) i wysokich dawkach królikom (współczynnik narażenia 32-krotnie większy w porównaniu do narażenia obserwowanego u ludzi). U matek szczurów i królików obserwowano występowanie nieznacznej toksyczności powodującej małe spożycie pokarmu i zmniejszenie masy ciała. Wzrost noworodków samców szczura był zmniejszony przy narażeniu na duże dawki liksysenatydu podczas późnego okresu ciąży i laktacji, przy czym zaobserwowano nieznacznie zwiększoną śmiertelność młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol 85%

Sodu octan trójwodny

Metionina

Metakrezol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym użyciu: 14 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą. Przechowywać wstrzykiwacz zamknięty nasadką w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład ze szkła typu I z tłoczkiem z gumy (bromobutyłowej), wieczkami z kryzą (aluminium) zaopatrzonymi w laminowane krążki uszczelniające (guma bromobutyłowa po stronie wewnętrznej i poliizopren po stronie zewnętrznej). Każdy wkład znajduje się we wstrzykiwaczu jednorazowego użytku.

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony zielony wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 10 µg.

Opakowanie zawiera 1 fabrycznie napełniony zielony wstrzykiwacz.

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony fioletowy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 20 µg.

Opakowanie zawiera 1, 2 i 6 fabrycznie napełnionych fioletowych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Lyxumia nie należy używać, gdy był on wcześniej zamrożony.

Produkt leczniczy Lyxumia można podawać z użyciem jednorazowych igieł do wstrzykiwaczy o rozmiarze 29 do 32. Igieł do wstrzykiwaczy nie są dołączone do opakowania.

Pacjentów należy poinstruować o konieczności utylizacji zużytych igieł po każdym użyciu leku zgodnie z lokalnymi przepisami oraz o konieczności przechowywania wstrzykiwacza bez nałożonej igły. Pomaga to zapobiegać zabrudzeniu i możliwemu zablokowaniu igły. Wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

EU/1/12/811/001 (1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz)

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

EU/1/12/811/002 (1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz)

EU/1/12/811/003 (2 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze)

EU/1/12/811/004 (6 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/02/2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18/09/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opakowanie do rozpoczynania leczenia

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów (μg) liksysenatydu (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 20 mikrogramów (μg) liksysenatydu (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 540 mikrogramów metakrezolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (zastrzyk).

Przejrzysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lyxumia jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy i (lub) insuliną bazalną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4 oraz 5.1 w celu uzyskania dostępnych danych dotyczących różnych połączeń).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa: liksysenatyd podawany jest przez 14 dni w dawce początkowej wynoszącej 10 μg raz na dobę.

Dawka podtrzymująca: od 15. dnia leczenia liksysenatyd podawany jest w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej 20 μg raz na dobę.

W przypadku dodawania produktu leczniczego Lyxumia do dotychczas stosowanego leczenia metforminą, nie ma konieczności zmiany dawki metforminy.

W przypadku dodawania produktu leczniczego Lyxumia do dotychczas stosowanego leczenia pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną bazalną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Nie należy podawać produktu leczniczego Lyxumia w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonilomocznika z powodu występowania zwiększonego ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu leczniczego Lyxumia nie wymaga dodatkowej kontroli stężenia glukozy we krwi. W przypadku stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną

bazalną, może być konieczne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi lub samodzielna kontrola glikemii przez pacjenta, aby dostosować dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki do wieku pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek, dlatego też nie zaleca się stosowania liksysenatydu w tych grupach pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności liksysenatydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lyxumia podaje się we wstrzyknięciach podskórnych w udo, brzuch lub ramię. Produktu leczniczego Lyxumia nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcie podaje się raz na dobę w ciągu godziny poprzedzającej którykolwiek posiłek dnia. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek Lyxumia przed tym samym posiłkiem każdego dnia. W przypadku pominięcia dawki, należy ją wstrzyknąć w ciągu godziny poprzedzającej następny posiłek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania liksysenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 1, dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. Nie należy stosować liksysenatydu w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. Zgłoszono kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liksysenatydu, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: stałym, silnym bólu brzucha. Gdy zachodzi podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liksysenatydu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia liksysenatydem. Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie trzustki.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z objawami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Liksysenatydu nie badano u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z ciężką neuropatią trzewną, dlatego też nie zaleca się stosowania liksysenatydu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lyxumia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Hipoglikemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia łącznie z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną bazalną może występować zwiększone ryzyko hipoglikemii. Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej (patrz punkt 4.2). Nie należy podawać liksysenatydu w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonilomocznika z powodu występowania zwiększonego ryzyka hipoglikemii.

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksysenatyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Liksyesenatyd należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w żołądku i jelitach, wymagające uważnego monitorowania pacjenta lub produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym. Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania tych produktów leczniczych podano w punkcie 4.5.

Populacje nie badane

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania liksyesenatydu w skojarzeniu z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

Odwodnienie

Pacjentów stosujących liksyesenatyd należy poinformować o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, a także o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia odwodnienia.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Liksyesenatyd jest peptydem i nie podlega metabolizmowi z udziałem cytochromu P450. W badaniach *in vitro*, liksyesenatyd nie wpływał na czynność izoenzymów cytochromu P450 ani ludzkich białek transportowych.

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksyesenatyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Szczególnie na początku leczenia liksyesenatydem należy ściśle obserwować pacjentów stosujących produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, jak i te produkty lecznicze, które wymagają uważnego monitorowania pacjenta. Przyjmowanie tych produktów leczniczych należy skoordynować ze stosowaniem liksyesenatydu. Jeśli te produkty lecznicze powinny być podawane z pokarmem, należy poinformować pacjentów, aby jeśli to możliwe, przyjmowali je z posiłkiem, wtedy gdy nie stosują liksyesenatydu.

W przypadku doustnych produktów leczniczych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, takich jak antybiotyki, pacjentów należy poinformować, aby przyjmowali te produkty lecznicze przynajmniej na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu.

Odporne na sok żołądkowy, dojelitowe postaci leków zawierające substancje czynne wrażliwe na rozpad w żołądku należy podawać na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu.

Paracetamol

Paracetamol zastosowano jako modelowy produkt leczniczy w badaniu wpływu liksysenatydu na opróżnianie żołądka. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg paracetamolu, wartości AUC i $t_{1/2}$ nie uległy zmianie bez względu na czas podania leku (przed lub po wstrzyknięciu liksysenatydu).

Przy podaniu paracetamolu na 1 lub 4 godziny po podaniu 10 µg liksysenatydu, C_{max} paracetamolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 29% i 31%, a mediana t_{max} uległa opóźnieniu o odpowiednio 2,0 i 1,75 godzin. Dalsze opóźnienie t_{max} oraz zmniejszenie wartości C_{max} paracetamolu jest przewidywane dla dawki podtrzymującej wynoszącej 20 µg.

Przy podaniu paracetamolu na 1 godzinę przed wstrzyknięciem liksysenatydu nie zaobserwowano jego wpływu na C_{max} i t_{max} paracetamolu.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki paracetamolu, ale gdy wymagane jest szybkie pojawienie się działania należy wziąć pod uwagę obserwowane opóźnienie t_{max} , gdy paracetamol podawano 1-4 godzin po zastosowaniu liksysenatydu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego (etynyloestradiol 0,03 mg /lewonorgestrel 0,15 mg) na 1 godzinę przed lub 11 godzin po podaniu 10 µg liksysenatydu, wartości C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ i t_{max} etynyloestradiolu i lewonorgestrelu nie uległy zmianie.

Podanie doustnego środka antykoncepcyjnego na 1 godzinę przed lub 4 godziny po podaniu liksysenatydu nie wpływało na AUC i $t_{1/2}$ etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, podczas gdy C_{max} etynyloestradiolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 52% i 39%, a C_{max} lewonorgestrelu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 46% i 20%, a mediana t_{max} opóźnieniu o 1 do 3 godzin.

Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

Atorwastatyna

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 40 mg atorwastatyny rano przez 6 dni, narażenie na atorwastatynę nie uległo zmianie, podczas gdy C_{max} uległo zmniejszeniu o 31%, a t_{max} opóźnieniu o 3,25 godziny.

Nie obserwowano takiego wydłużenia t_{max} przy podawaniu atorwastatyny wieczorem, a liksysenatydu rano, lecz wartości AUC i C_{max} atorwastatyny uległy zwiększeniu odpowiednio o 27% i 66%.

Zmiany te nie są istotne klinicznie i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki atorwastatyny w skojarzeniu z liksysenatydem.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Przy równoczesnym podawaniu 25 mg warfaryny i wielokrotnych dawek 20 µg liksysenatydu, nie zaobserwowano wpływu na AUC lub INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany), podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 19%, a wartość t_{max} opóźnieniu o 7 godzin.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki warfaryny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem; zalecane jest jednak częste monitorowanie INR u pacjentów otrzymujących warfarynę i (lub) pochodne kumaryny w czasie rozpoczęcia lub zakończenia leczenia liksysenatydem.

Digoksyna

Równoczesne podanie 20 µg liksysenatydu i 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na AUC digoksyny w stanie równowagi. Wartość t_{max} digoksyny uległa opóźnieniu o 1,5 godziny, a C_{max} zmniejszeniu o 26%.

Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki digoksyny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

Ramipryl

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 5 mg ramiprylu przez 6 dni, AUC ramiprylu uległo zwiększeniu o 21%, podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 63%. AUC oraz C_{max} aktywnego metabolitu (ramiprylatu) nie uległy zmianie. Wartości t_{max} ramiprylu i ramiprylatu uległy opóźnieniu o około 2,5 godzin.

Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki ramiprylu przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Produkt leczniczy Lyxumia nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Ciąża

Brak jest dostępnych wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lyxumia u kobiet w ciąży. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na rozród (patrz punkt 5.3). Nie jest znane ryzyko dla człowieka. Nie należy stosować produktu leczniczego Lyxumia w ciąży. Zamiast niego zalecane jest stosowanie insuliny. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Lyxumia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Lyxumia przenika do mleka matki. Produktu leczniczego Lyxumia nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośrednio szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Liksysenatyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną bazalną, należy poinformować pacjenta o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponad 2600 pacjentów otrzymywało dotychczas produkt leczniczy Lyxumia, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z metforminą, z pochodnymi sulfonilomocznika (z metforminą lub bez metforminy) lub z insuliną bazalną (z metforminą lub bez metforminy, z pochodnymi sulfonilomocznika lub bez pochodnych sulfonilomocznika) w 8 dużych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia.

Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane w czasie badań klinicznych to nudności, wymioty i biegunka. Objawy te były najczęściej łagodne i przemijające.

Ponadto obserwowano hipoglikemię (gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną bazalną) i bóle głowy.

Reakcje alergiczne obserwowano u 0,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiono w formie tabelarycznej

Działania niepożądane zgłaszane przez cały czas leczenia w badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia przedstawiono w Tabeli 1. W tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstością >5%, jeśli częstość ich występowania była większa u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia, niż u pacjentów otrzymujących wszystkie substancje porównawcze. W tabeli przedstawiono także działania niepożądane występujące z częstością ≥1% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia, jeśli częstość ich występowania była ponad 2 razy większa niż we wszystkich grupach otrzymujących substancje porównawcze.

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często: ≥1/10; często: ≥1/100 do <1/10; niezbyt często: ≥1/1000 do <1/100; rzadko: ≥1/10 000 do <1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000).

Dla każdego układu narządów przedstawiono działania niepożądane w kolejności zmniejszającej się częstości występowania.

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane przez cały okres leczenia w badaniach III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia (włącznie z okresem wykraczającym poza 24-tygodniowy okres leczenia w badaniach z całkowitym okresem leczenia ≥ 76 tygodni).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		grypa zakażenie górnych dróg oddechowych zapalenie pęcherza moczowego zakażenie wirusowe		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną bazalną)	hipoglikemia (w skojarzeniu z samą metforminą)		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy senność		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty biegunka	niestrawność		opóźnienie opróżniania żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		świąd w miejscu wstrzyknięcia		

Opis wybranych objawów niepożądanych

Hipoglikemia

W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia w monoterapii, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 1,7% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z samą metforminą, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 7,0% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo w całym okresie leczenia.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Lyxumia w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą objawowa hipoglikemia wystąpiła u 22,0% pacjentów leczonych liksysenatydem

i u 18,4% pacjentów otrzymujących placebo przez cały okres leczenia (całkowita różnica wyniosła 3,6%). Gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z insuliną bazalną i metforminą lub bez metforminy, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 42,1% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 38,9% pacjentów otrzymujących placebo przez cały okres leczenia (całkowita różnica wyniosła 3,2%).

Przez cały okres leczenia, gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z samą pochodną sulfonylomocznika, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 22,7% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 15,2% pacjentów otrzymujących placebo (całkowita różnica wyniosła 7,5%). Gdy produkt leczniczy Lyxumia podawano w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną bazalną, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 47,2% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 21,6% pacjentów otrzymujących placebo (całkowita różnica wyniosła 25,6%).

Ogólnie ciężka objawowa hipoglikemia występowała niezbyt często (u 0,4% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo) w czasie całego okresu leczenia w badaniach klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną placebo.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Częstość występowania nudności była większa w grupie leczonych liksysenatydem (26,1%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (6,2%); także wymioty obserwowano częściej w grupie leczonych liksysenatydem (10,5%) niż w grupie otrzymującej placebo (1,8%). Objawy te były najczęściej łagodne i przejściowe i występowały one w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia. Po tym okresie, w ciągu następnych tygodni objawy zmniejszały się stopniowo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia oraz u 1,4% pacjentów w grupie otrzymujących placebo podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Większość reakcji cechowała się łagodnym nasileniem i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia.

Immunogenność

Z uwagi na potencjalne właściwości immunogenne produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liksysenatydom w następstwie leczenia produktem leczniczym Lyxumia. W badaniach z grupą kontrolną placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia, u 69,8% pacjentów otrzymujących liksysenatyd występowały przeciwciała. Odsetek pacjentów z przeciwciałami był podobny na końcu całego 76-tygodniowego okresu leczenia. Na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia, u 32,2% pacjentów z przeciwciałami, stężenie przeciwciał było powyżej dolnej granicy oznaczalności, zaś na końcu całego 76-tygodniowego okresu leczenia, u 44,7% pacjentów stężenie przeciwciał było powyżej dolnej granicy oznaczalności. Po odstawieniu produktu leczniczego, kilku pacjentom z przeciwciałami dalej mierzono poziom przeciwciał: odsetek ulegał zmniejszeniu do około 90% w ciągu 3 miesięcy oraz 30% w 6. miesiącu lub później.

Zmiana w stężeniu HbA_{1c} w stosunku do wartości początkowych była podobna bez względu na stan przeciwciał (dodatni lub ujemny). Wśród pacjentów leczonych liksysenatydem, którym mierzono stężenie HbA_{1c}, 79,3% nie miało przeciwciał lub ich stężenie było poniżej dolnej granicy oznaczalności, zaś u pozostałych 20,7% pacjentów występowało oznaczalne stężenie przeciwciał. W podgrupie pacjentów z najwyższymi stężeniami przeciwciał (5,2%), średnia poprawa w stężeniu HbA_{1c} w tygodniu 24 i w tygodniu 76 była w zakresie istotnym klinicznie; reakcja glikemii była jednak zmienna i u 1,9% nie zaobserwowano zmniejszenia stężenia HbA_{1c}. Stan przeciwciał (dodatni lub ujemny) nie pozwala na przewidywanie zmniejszenia stężenia HbA_{1c} u poszczególnych pacjentów.

Nie zaobserwowano różnicy w ogólnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez względu na stan przeciwciał, za wyjątkiem zwiększenia częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia (4,7% u pacjentów z przeciwciałami w porównaniu do 2,5% u pacjentów, u których przeciwciała nie występowały przez

cały okres leczenia). Nasilenie większości reakcji w miejscu wstrzyknięcia było łagodne, bez względu na obecność przeciwciał.

Nie obserwowano reakcji krzyżowych z natywnym glukagonem ani endogennym GLP-1.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne prawdopodobnie związane ze stosowaniem liksysenatydu (takie jak reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka) obserwowano u 0,4% pacjentów leczonych liksysenatydem, podczas gdy prawdopodobnie związane ze stosowaniem reakcje alergiczne wystąpiły u mniej niż 0,1% pacjentów otrzymujących placebo w czasie głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Reakcje anafilaktyczne zostały zgłoszone u 0,2% pacjentów leczonych liksysenatydem, a ich brak w grupie otrzymujących placebo. Nasilenie większości ze zgłoszonych reakcji alergicznych było łagodne. Podczas badań klinicznych liksysenatydu został zgłoszony jeden przypadek reakcji rzekomoanafilaktycznej.

Częstość akcji serca

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników po podaniu 20 µg liksysenatydu obserwowano przemijający wzrost częstości akcji serca. U pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo częściej zgłaszano występowanie zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza tachykardii (0,8% w stosunku do <0,1%) oraz uczucia kołatania serca (1,5% w stosunku do 0,8%).

Odstawienie produktu leczniczego

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło z częstością 7,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia w porównaniu do 3,2% u pacjentów otrzymujących placebo podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie leczonych liksysenatydem były nudności (3,1%) i wymioty (1,2%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki do 30 µg liksysenatydu dwa razy na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 13 tygodni. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące zgodnie z występującymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi pacjenta i zmniejszyć podawaną dawkę liksysenatydu do przepisanej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), Kod ATC: A10BJ03

Mechanizm działania

Liksyesenatyd jest wybiórczym agonistą receptora GLP-1. Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, zwiększającego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy.

Działanie liksysenatydu polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, co skutkuje wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Liksyesenatydy stymuluje wydzielanie insuliny, gdy zwiększone jest stężenie glukozy we krwi, lecz nie przy normoglikemii, co zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii, zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu.

Liksyesenatydy spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejszając przez to szybkość narastania związanego z posiłkiem stężenia glukozy we krwi krążącej.

Działanie farmakodynamiczne

Przy podawaniu raz na dobę, liksyesenatydy poprawia kontrolę glikemii dzięki natychmiastowemu i przedłużonemu działaniu obniżającemu stężenie glukozy we krwi po posiłku jak i na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wpływ na poposiłkowe stężenie glukozy potwierdzono w badaniu trwającym 4 tygodnie porównującym liksyesenatydy z liraglutylem podawanym w dawce 1,8 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą. Zmniejszenie wartości AUC_{0:30-4:30 h} stężenia glukozy w osoczu po posiłku testowym w stosunku do wartości początkowej wyniosło: -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) w grupie otrzymującej liksyesenatydy i -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) w grupie otrzymującej liraglutyl. Wyniki te potwierdzono również w trwającym 8 tygodni badaniu porównującym liksyesenatydy z liraglutylem podawanym przed śniadaniem w skojarzeniu z insuliną galargine i metforminą lub bez metforminy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lyxumia oceniano w dziewięciu randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział 4508 pacjentów z cukrzycą typu 2 (2869 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej liksyesenatydy, w tym 47,5% mężczyzn, 52,5% kobiet oraz 517 pacjentów w wieku ≥ 65 lat).

Skuteczność produktu leczniczego Lyxumia oceniano również w dwóch otwartych, randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą aktywną (porównanie z eksenatylem lub insuliną glulizynową) oraz w badaniu w czasie posiłku (łącznie 1067 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksyesenatydy).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lyxumia u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, były oceniane w specjalnie dedykowanym badaniu kontrolowanym placebo (176 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksyesenatydy, w tym 62 pacjentów w wieku ≥ 75 lat).

Dodatkowo przeprowadzono badanie kliniczne (ELIXA) z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo badające wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, w którym wzięło udział 6068 pacjentów z cukrzycą typu 2, po przebytych ostrym zespole wieńcowym (3034 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksyesenatydy, w tym 198 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 655 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek).

W ukończonych dotychczas badaniach klinicznych III fazy zaobserwowano, że około 90% pacjentów zdolnych było utrzymać dawkowanie podtrzymujące wynoszące 20 µg produktu leczniczego Lyxumia jeden raz na dobę, na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia.

- Kontrola glikemii

Leczenie dodatkowe skojarzone z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Produkt leczniczy Lyxumia w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, pioglitazonem lub w skojarzeniu z kombinacją tych leków wywoływał statystycznie istotne zmniejszenie stężeń HbA_{1c}, glikemii na czczo i glikemii 2 godziny po posiłku testowym w porównaniu do placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia (Tabele 2 i 3). Zmniejszenie stężenia HbA_{1c} było znamienne przy podawaniu produktu leczniczego raz na dobę, stosowanego rano jak i wieczorem.

Wpływ na stężenie HbA_{1c} utrzymywał się w badaniach długookresowych przez okres do 76 tygodni.

Leczenie dodane do samej metforminy

Tabela 2: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z metforminą (wyniki po 24 tygodniach).

Metformina jako leczenie podstawowe					
		Liksysenatyd 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Liksysenatyd 20 µg Rano (N= 255)	Placebo (N= 170) Wieczorem (N= 255)
Średnie HbA_{1c} (%)					
Wartość początkowa	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Średnia masa ciała (kg)					
Wartość początkowa	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną aktywnie leczoną, produkt leczniczy Lyxumia podawany raz na dobę wykazywał zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o -0,79% w porównaniu do -0,96% dla eksenatyd podawanego dwa razy na dobę na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą w leczeniu wynoszącą: 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie HbA_{1c} mniejsze niż 7% był podobny w grupie leczonych liksysenatydem (48,5%) jak i w grupie otrzymującej eksenatyd (49,8%).

Częstość występowania nudności wynosiła 24,5% w grupie leczonych liksysenatydem w porównaniu do 35,1% w grupie otrzymującej eksenatyd dwa razy na dobę, a częstość występowania objawowej hipoglikemii w grupie otrzymującej liksysenatyd wynosiła 2,5% podczas całego 24-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do 7,9% w grupie otrzymującej eksenatyd.

W 24-tygodniowym badaniu otwartym, obniżenie poziomu HbA_{1c} podczas stosowania liksysenatyd przed głównym posiłkiem dnia, nie było niższe niż podczas stosowania liksysenatyd przed śniadaniem (średnia zmiana LS od linii podstawowej: -0,65% versus -0,74%). Podobne obniżenie poziomu HbA_{1c} obserwowano niezależnie od tego, który posiłek był głównym posiłkiem dnia (śniadanie, lunch czy obiad). Pod koniec badania, u 43,6% (grupa stosująca lek przed głównym posiłkiem dnia) i u 42,8% (grupa stosująca lek przed śniadaniem) pacjentów stwierdzono poziom HbA_{1c} mniejszy niż 7%, nudności stwierdzono u 14,7% i 15,5% pacjentów, a objawową hipoglikemię

u 5,8% i 2,2% pacjentów, odpowiednio u pacjentów z grupy stosującej lek przed głównym posiłkiem dnia i pacjentów z grupy stosującej lek przed śniadaniem.

Leczenie dodane do samej pochodnej sulfonilomocznika lub w skojarzeniu z metforminą

Tabela 3: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (wyniki po 24 tygodniach).

Pochodna sulfonilomocznika jako leczenie podstawowe z metforminą lub bez metforminy		
	Liksyesenatyd 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Średnie HbA_{1c} (%)		
Wartość początkowa	8,28	8,22
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,85	-0,10
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość początkowa	82,58	84,52
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,76	-0,93

Leczenie dodane do samego pioglitazonu lub w skojarzeniu z metforminą

W badaniu klinicznym dodanie liksyesenatydu do pioglitazonu stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub bez, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą pioglitazonu skutkowało zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} o 0,90% w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do zmniejszenia o 0,34% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów otrzymujących placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% u 52,3% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 26,4% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia występowanie nudności zgłaszano u 23,5% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 10,6% pacjentów otrzymujących placebo a występowanie objawowej hipoglikemii u 3,4% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie skojarzone z insuliną bazalną

Produkt leczniczy Lyxumia podawany z samą insuliną bazalną, lub w skojarzeniu z insuliną bazalną i metforminą, lub w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonilomocznika powodował statystycznie istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i stężenia glukozy we krwi 2 godziny po posiłku testowym w porównaniu do placebo.

Tabela 4: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z insuliną bazalną (wyniki po 24 tygodniach).

	Insulina bazalna jako leczenie podstawowe Sama lub w skojarzeniu z metforminą		Insulina bazalna jako leczenie podstawowe Sama lub w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika*	
	Liksysenatyd 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Liksysenatyd 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
Średnie HbA_{1c} (%)				
Wartość początkowa	8,39	8,38	8,53	8,53
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Średni czas leczenia insuliną bazalną dla wartości początkowej (w latach)	3,06	3,2	2,94	3,01
Średnia zmiana w dawce insuliny bazalnej (U)				
Wartość początkowa	53,62	57,65	24,87	24,11
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Średnia masa ciała (kg)				
Wartość początkowa	87,39	89,11	65,99	65,60
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*przeprowadzono w populacji azjatyckiej

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną, niewystarczająco kontrolowanych za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych. Badanie składało się z 12-tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego wprowadzono i ustalono dawkę insuliny glargine oraz 24-tygodniowego okresu leczenia, podczas którego pacjenci otrzymywali liksysenatyd lub placebo w skojarzeniu z insuliną glargine i metforminą z tiazolidynedionem lub bez tiazolidynedionu. Dawka insuliny glargine była dostosowywana w sposób ciągły podczas tego okresu. Podczas 12-tygodniowego okresu wstępnego dodanie i dostosowanie dawki insuliny glargine skutkowało zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} o 1%. Dodanie liksysenatydu pozwoliło istotnie bardziej zmniejszyć stężenie HbA_{1c} o 0,71% w grupie leczonych liksysenatydem w porównaniu do zmniejszenia stężenia HbA_{1c} o 0,40% w grupie otrzymującej placebo. Na końcu 24-tygodniowego okresu leczenia osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% u 56,3% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 38,5% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia u 22,4% pacjentów leczonych liksysenatydem zgłoszono wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia objawowej hipoglikemii w porównaniu do 13,5% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość hipoglikemii była zasadniczo większa w grupie pacjentów leczonych liksysenatydem podczas pierwszych 6 tygodni leczenia, a następnie była podobna do grupy otrzymujących placebo.

Pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazalną w skojarzeniu z 1 do 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych dołączono losowo do otwartego badania intensyfikacji leczenia insuliną. Po 12 tygodniach zrównoważonego dostosowywania dawki insuliny glargine podawanej z metforminą lub bez niej, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii na 26 tygodni, losowo, dołączono do leczenia pojedynczą dawkę liksysenatydu lub insulinę glulizynową podawaną raz na dobę (w obu przypadkach stosowane przed głównym posiłkiem) lub insulinę glulizynową podawaną 3 razy na dobę.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) było porównywalne w obrębie wszystkich grup (tabela 5).

W przeciwieństwie do obu schematów leczenia insuliną glulizynową, liksysenatyd powodował zmniejszenie masy ciała.

Wskaźnik występowania przypadków objawowych hipoglikemii był niższy podczas przyjmowania liksysenatydu (36%) w porównaniu do insuliny glulizynowej podawanej raz na dobę oraz trzy razy na dobę (odpowiednio 47% oraz 52%).

Tabela 5: Wyniki uzyskane z badania kontrolowanego dotyczącego skojarzonego leczenia z insuliną bazalną z metforminą lub bez niej (wyniki po 26 tygodniach) w grupie zmodyfikowanej populacji ocenianej według zamiaru leczenia (mITT, ang. modified intention-to-treat) oraz bezpieczeństwa stosowania w badanej populacji.

	Liksyesenatyd	Insulina glulizynowa stosowana raz na dobę	Insulina glulizynowa stosowana trzy razy na dobę
Średnie HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,63	-0,58	-0,84
Średnia różnica (SE - odchylenie standardowe) obliczona metodą najmniejszych kwadratów dla liksyesenatydu w stosunku do 95% przedział ufności (CI)		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
		(-0,170 do 0,064)	(0,095 do 0,328)
Średnia masa ciała	N = 297	N = 298	N = 295
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,63	+1,03	+1,37
Średnia różnica (SE - odchylenie standardowe) obliczona metodą najmniejszych kwadratów dla liksyesenatydu w stosunku do 95% przedział ufności (CI)		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
		(-2,257 do -1,062)	(-2,593 do -1,396)*

*p<0,0001

- Glikemia na czczo

Zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo uzyskane przy leczeniu produktem leczniczym Lyxumia wynosiło od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 do 21,4 mg/dl) na końcu 24-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości początkowej w badaniach z grupą kontrolną placebo.

- Glikemia poposiłkowa

Podawanie produktu leczniczego Lyxumia skutkowało zmniejszeniem stężenia glukozy 2 godziny po posiłku testowym, statystycznie znaczącym w porównaniu z placebo niezależnie od zastosowanego leczenia podstawowego.

Zmniejszenie stężenia glukozy przy stosowaniu produktu leczniczego Lyxumia wynosiło od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 do 143,3 mg/dl) w stosunku do wartości początkowych na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia we wszystkich badaniach, gdzie mierzono poposiłkowe stężenie glukozy; u 26,2% do 46,8% pacjentów stężenie glukozy 2 godziny po posiłku wynosiło mniej niż 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Masa ciała

Leczenie produktem leczniczym Lyxumia w skojarzeniu z metforminą i (lub) pochodnymi sulfonilomocznika skutkowało trwałymi zmianami masy ciała w porównaniu do wartości początkowych we wszystkich badaniach z grupą kontrolną w zakresie od -1,76 kg do -2,96 kg na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia.

Zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej w zakresie od -0,38 kg do -1,80 kg obserwowano także u pacjentów otrzymujących liksysenatyd ze stałą dawką insuliny bazalnej samodzielnie lub w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika.

U pacjentów, którzy rozpoczynali stosowanie insuliny masa ciała pozostawała prawie niezmieniona w grupie leczonych liksysenatydem, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo obserwowano wzrost masy ciała.

Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w długookresowych badaniach trwających do 76 tygodni. Zmniejszenie masy ciała jest niezależne od częstości występowania nudności i wymiotów.

- Czynność komórek beta

W badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Lyxumia wykazano poprawę czynności komórek beta ocenianej w modelu homeostazy dla komórek beta (HOMA-β).

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Lyxumia wykazano przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny i poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylnie szybkie wstrzyknięcie (bolus) glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=20).

- Ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie stwierdzono przyspieszenia średniej czynności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 w żadnym z badań klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną placebo.

W badaniach III fazy z grupą kontrolną placebo obserwowano zmniejszenie średnich wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego o odpowiednio 2,1 mmHg i 1,5 mmHg.

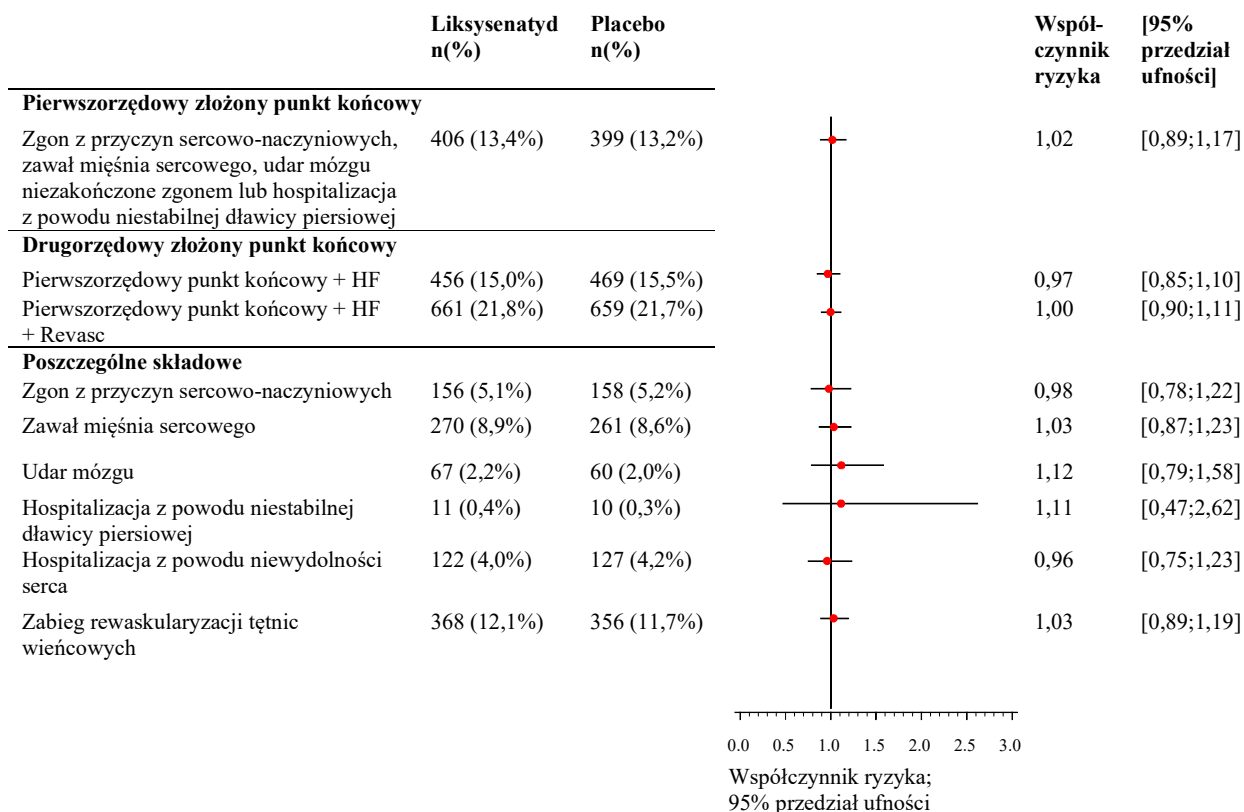
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne ELIXA z podwójnie ślepą próbą, grupą kontrolną placebo oceniało występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas leczenia liksysenatydem u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym.

Łącznie 6068 pacjentów zostało przydzielonych losowo, w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub liksysenatyd w dawce 20 µg (po zastosowaniu dawki początkowej 10 µg w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia).

96% pacjentów z obu leczonych grup ukończyło badanie zgodnie z protokołem, a dane dotyczące stanu zdrowia zgromadzono na końcu badania od 99% pacjentów otrzymujących liksysenatyd i 98,6% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia długość leczenia wynosiła 22,4 miesiące u pacjentów otrzymujących liksysenatyd i 23,3 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo, a średnia długość badania obserwacyjnego wynosiła odpowiednio 25,8 miesiące i 25,7 miesiące. Średnie wyjściowe wartości HbA1c (± odchylenie standardowe) w grupie otrzymującej liksysenatyd i grupie otrzymującej placebo wynosiły odpowiednio 7,72 (±1,32)% i 7,64 (±1,28)% oraz 7,46 (±1,51)% i 7,61 (±1,48)% w 24. miesiącu badania.

Wyniki pierwszorzędowego oraz drugorzędowego złożonego punktu końcowego, a także wyniki poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego przedstawiono na Wykresie 1.

Wykres 1: Wykres drzewkowy: analiza poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych - populacja ITT



CV– sercowo-naczyniowe, MI- zawał mięśnia sercowego, HF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca, Revasc – zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, HR – współczynnik ryzyka, CI- przedział ufności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku ≥ 70 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liksyesenatydu u osób w wieku ≥ 70 lat z cukrzycą typu 2 oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo. Z badania wykluczono pacjentów w słabym stanie ogólnym, w tym pacjentów z ryzykiem niedożywienia, pacjentów po niedawno przebyłym zdarzeniu sercowo-naczyniowym oraz pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami zdolności poznawczych. Łącznie zostało dobranych losowo 350 pacjentów (współczynnik randomizacji 1:1). Ogólnie 37% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat (N=131) i u 31% pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N=107). Pacjenci otrzymywali ustaloną dawkę (dawki) leku (leków) przeciwcukrzycowego i (lub) insulinę bazalną jako leczenie podstawowe. Nie stosowano pochodnych sulfonilomocznika i glinidów jednocześnie z insuliną bazalną jako terapię podstawową.

Liksyesenatyd powodował wyraźną poprawę wartości HbA1c (zmiana -0,64% w porównaniu do placebo; 95% przedział ufności: -0,810% do -0,464%; $p<0,0001$) w porównaniu do średniej wartości wyjściowej HbA1c wynoszącej 8%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lyxumia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym u pacjentów z cukrzycą typu 2, wchłanianie liksysenatydu jest szybkie i nie jest zależne od wielkości podanej dawki. Niezależnie od podanej dawki oraz faktu, czy liksysenatyd podano w dawce pojedynczej czy w dawkach wielokrotnych, mediana t_{max} u pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi 1 do 3,5 godzin. Nie ma klinicznie znamiennych różnic w szybkości wchłaniania liksysenatydu w zależności od miejsca podania podskórnego - w powłoki brzuszne, uda lub ramienia.

Dystrybucja

Liksyesenatyd w umiarkowanym stopniu (55%) wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym liksyesenatydu (V_z/F) wynosi około 100 litrów.

Metabolizm i wydalanie

Jako peptyd, liksyesenatyd jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej, następnie podlega reabsorpcji cewkowej i degradacji metabolicznej z wytworzeniem mniejszych peptydów i aminokwasów, które ponownie wchodzi w szlaki przemian metabolicznych białek.

Po podaniu wielokrotnych dawek u pacjentów z cukrzycą typu 2, średni końcowy czas półtrwania wynosił około 3 godziny, a średni klirens pozorny (CL/F) – około 35 l/h.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny obliczony ze wzoru Cockcroft-Gaulta 60-90 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-30 ml/min) wartość AUC była większa odpowiednio o 46%, 51% i 87%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ liksyesenatyd jest wydalany głównie przez nerki, nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby. Uważa się, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Płeć

Płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Rasa

Pochodzenie etniczne nie wpływało klinicznie znacząco na farmakokinetykę liksyesenatydu na podstawie wyników badań farmakokinetycznych prowadzonych w populacji kaukaskiej, japońskiej i chińskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływał w znaczącym stopniu na farmakokinetykę liksyesenatydu.

W badaniu farmakokinetyki prowadzonym z udziałem osób w podeszłym wieku nie chorujących na cukrzycę, po podaniu liksyesenatydu w dawce 20 µg obserwowano wartości AUC zwiększone średnio o 29% w populacji osób w podeszłym wieku (11 osób w wieku 65 do 74 lat i 7 osób w wieku ≥ 75 lat) w porównaniu do 18 osób w wieku 18 do 45 lat, co prawdopodobnie związane jest ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej.

Masa ciała

Masa ciała nie ma klinicznie istotnego wpływu na AUC liksyesenatydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przy podawaniu podskórnym u szczurów i myszy obserwowano wystąpienie raka z komórek C tarczycy niewywołującego zgonu. Uważa się, że spowodowane to było niegenotoksycznym mechanizmem, w którym uczestniczy receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Rozrost (hiperplazję) i gruczolaka komórek C obserwowano, gdy podawano produkt leczniczy we wszystkich dawkach szczurom, dlatego nie można określić dawki, dla której nie obserwuje się żadnego działania niepożądanego (ang. no observed adverse effect level – NOAEL).

U myszy te działania występowały przy współczynniku narażenia 9,3-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej. Nie zaobserwowano występowania raka z komórek C u myszy, zaś u szczurów rak z komórek C wystąpił przy współczynniku narażenia około 900-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej.

W dwuletnim badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przy podawaniu podskórnym, zaobserwowano 3 przypadki gruczolakoraka endometrium w grupie stosującej średnią dawkę; wzrost był istotny statystycznie opowiadając 97-krotnie większemu współczynnikowi narażenia. Nie wykazano działania związanego z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednio szkodliwego wpływu na płodność samców i samic szczura. U psów leczonych liksysenatydem obserwowano odwracalne zmiany w jądrach i najądrzach. U zdrowych mężczyzn nie zaobserwowano wpływu na spermatogenezę. W badaniach dotyczących wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy obserwowano szkodliwe działania takie jak wady rozwojowe, opóźnienie wzrostu, opóźnienie kostnienia i działania na układ kostny, gdy podawano liksysenatyd we wszystkich dawkach szczurom (współczynnik narażenia 5-krotnie większy w porównaniu do narażenia obserwowanego u ludzi) i wysokich dawkach królikom (współczynnik narażenia 32-krotnie większy w porównaniu do narażenia obserwowanego u ludzi). U matek szczurów i królików obserwowano występowanie nieznacznej toksyczności powodującej małe spożycie pokarmu i zmniejszenie masy ciała. Wzrost noworodków samców szczura był zmniejszony przy narażeniu na duże dawki liksysenatydu podczas późnego okresu ciąży i laktacji, przy czym zaobserwowano nieznacznie zwiększoną śmiertelność młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol 85%

Sodu octan trójwodny

Metionina

Metakrezol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym użyciu: 14 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą. Przechowywać wstrzykiwacz zamknięty nasadką w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Wkład ze szkła typu I z tłoczkiem z gumy (bromobutyłowej), wieczkami z kryzą (aluminium) zaopatrzonymi w laminowane krążki uszczelniające (guma bromobutyłowa po stronie wewnętrznej i poliizopren po stronie zewnętrznej). Każdy wkład znajduje się we wstrzykiwaczu jednorazowego użytku.

Opakowanie zawierające 1 zielony fabrycznie napełniony produktem leczniczym Lyxumia wstrzykiwacz w ilości 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań oraz 1 fioletowy fabrycznie napełniony produktem leczniczym Lyxumia wstrzykiwacz w ilości 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań.

Każdy zielony fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 10 µg.

Każdy fioletowy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 20 µg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Lyxumia nie należy używać, gdy był on wcześniej zamrożony.

Produkt leczniczy Lyxumia można podawać z użyciem jednorazowych igieł do wstrzykiwaczy o rozmiarze 29 do 32. Igły do wstrzykiwaczy nie są dołączone do opakowania.

Pacjentów należy poinstruować o konieczności utylizacji zużytych igieł po każdym użyciu leku zgodnie z lokalnymi przepisami oraz o konieczności przechowywania wstrzykiwacza bez nałożonej igły. Pomaga to zapobiegać zabrudzeniu i możliwemu zablokowaniu igły. Wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/811/005 (1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz + 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/02/2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18/09/2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt nad Menem
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt nad Menem
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE (OPAKOWANIE DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Liksysenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów liksysenatydu (50 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: glicerol 85%, sodu octan trójwodny, metionina, metakrezol (aby uzyskać więcej informacji, patrz ulotka), kwas solny i roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml (14 dawek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności / EXP:
Wyrzucić wstrzykiwacz 14 dni po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIAPrzed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w celu ochrony przed światłem.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/811/001 – 1 wstrzykiwacz

13. NUMER SERII

Nr serii / Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lyxumia 10

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE (OPAKOWANIE PODTRZYMUJĄCE LECZENIE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań
Liksysenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 20 mikrogramów liksysenatydu (100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: glicerol 85%, sodu octan trójwodny, metionina, metakrezol (aby uzyskać więcej informacji, patrz ulotka), kwas solny i roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml (14 dawek)
2 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml (2 x14 dawek)
6 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml (6 x14 dawek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności / EXP:
Wyrzucić wstrzykiwacz 14 dni po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIAPrzed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w celu ochrony przed światłem.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/811/002 – 1 wstrzykiwacz

EU/1/12/811/003 – 2 wstrzykiwacze

EU/1/12/811/004 – 6 wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii / Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lyxumia 20

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (OPAKOWANIE DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA NA 28 DNI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Liksysenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 10 lub 20 mikrogramów liksysenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: glicerol 85%, sodu octan trójwodny, metionina, metakrezol (aby uzyskać więcej informacji, patrz ulotka), kwas solny i roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie zawierające 2 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze przeznaczone do zastosowania w 4 tygodniowym okresie rozpoczynającym leczenie zawiera:

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml zawierający 14 dawek po 10 mikrogramów

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml zawierający 14 dawek po 20 mikrogramów

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Informacje wydrukowane na wewnętrznej stronie opakowania:

Należy uważnie zapoznać się z Instrukcją Użycia przed zastosowaniem wstrzykiwacza Lyxumia.

Należy koniecznie rozpocząć leczenie od zielonego wstrzykiwacza zawierającego lek Lyxumia 10 mikrogramów.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności / EXP:

Wyrzucić wstrzykiwacz 14 dni po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz z nałożoną nasadką w celu ochrony przed światłem.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/811/005 – 2 wstrzykiwacze

13. NUMER SERII

Nr serii / Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Lyxumia

10

20

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Lyxumia 10 µg do wstrzykiwań
Liksysenatyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (14 dawek)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Lyxumia 20 µg do wstrzykiwań
Liksysenatyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (14 dawek)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań liksysenatyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lyxumia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lyxumia
3. Jak stosować lek Lyxumia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lyxumia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lyxumia i w jakim celu się go stosuje

Lyxumia zawiera substancję czynną liksysenatyd.

Jest lekiem podawanym we wstrzyknięciach, stosowanym w celu poprawy kontroli stężenia cukru we krwi przez organizm wtedy, gdy stężenie cukru jest zbyt wysokie. Lek stosuje się u osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

Lek Lyxumia stosowany jest z innymi lekami przeciwcukrzycowymi wtedy, gdy ich stosowanie nie wystarcza do kontroli stężenia cukru we krwi. Leki te to:

- doustne leki przeciwcukrzycowe (takie jak metformina, pioglitazon, leki będące pochodnymi sulfonilomocznika) i (lub)
- insulina podstawowa, rodzaj insuliny działającej przez cały dzień.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lyxumia

Kiedy nie stosować leku Lyxumia:

- jeśli pacjent ma uczulenie na liksysenatyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lyxumia należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 1 lub cukrzycową kwasicę ketonową (powikłanie cukrzycy występujące gdy organizm nie jest zdolny do rozkładu glukozy, ponieważ brak jest wystarczającej ilości insuliny), ponieważ lek ten może być nieodpowiedni;
- jeśli pacjent ma lub wystąpiło u niego kiedykolwiek w życiu zapalenie trzustki;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia żołądkowe lub jelitowe takie jak choroba mięśni żołądka zwana „neuropatią trzewną”, która może powodować opóźnianie opróżniania żołądka;

- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek lub pacjent jest dializowany, stosowanie tego leku nie jest zalecane;
- jeśli pacjent stosuje równocześnie pochodne sulfonilomocznika lub insulinę podstawową. Jest to konieczne z uwagi na ryzyko wystąpienia małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności poprawy stężenia cukru we krwi, a następnie zmniejszenia dawki insuliny podstawowej lub pochodnej sulfonilomocznika. Nie należy podawać leku Lyxumia w skojarzeniu z insuliną podstawową i pochodnymi sulfonilomocznika stosowanymi równocześnie;
- jeśli pacjent stosuje równocześnie inne leki, ponieważ są takie leki, jak antybiotyki lub tabletki, kapsułki dojelitowe oporne na sok żołądkowy, które nie powinny znajdować się zbyt długo w żołądku (patrz punkt Lek Lyxumia a inne leki);
- jeśli u pacjenta wystąpi utrata płynów lub odwodnienie, np. w przypadku wymiotów, nudności i biegunki. Ważne jest, aby zapobiegać odwodnieniu pijąc duże ilości płynów, zwłaszcza na początku leczenia lekiem Lyxumia;
- jeśli u pacjenta choroba serca może powodować duszność lub obrzęki wokół kostek, ponieważ doświadczenia w tej populacji są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku Lyxumia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania leku Lyxumia w tej grupie wiekowej.

Lek Lyxumia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek Lyxumia może wpływać na działanie niektórych leków stosowanych przez pacjenta. Może być konieczne zażywanie niektórych leków, takich jak antybiotyki lub tabletki, kapsułki dojelitowe oporne na sok żołądkowy, które nie powinny znajdować się zbyt długo w żołądku, co najmniej na godzinę przed wstrzyknięciem lub cztery godziny po wstrzyknięciu leku Lyxumia.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Lyxumia nie należy stosować w ciąży. Nie wiadomo, czy lek Lyxumia może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

Leku Lyxumia nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek Lyxumia wydzielany jest do mleka kobiecego.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku stosowania leku Lyxumia równocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną podstawową, może wystąpić małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Może to spowodować trudności w koncentracji, uczucie senności lub zawroty głowy. Jeśli do tego dojdzie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Lyxumia

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu w jednej dawce (23 mg), tj. jest on praktycznie „wolny od sodu”. Lek zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Lyxumia

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ile należy wstrzyknąć

- Dawka początkowa wynosi 10 mikrogramów raz na dobę przez pierwsze 14 dni – wstrzyknięcia z użyciem **zielonego** wstrzykiwacza.
- Dawka po tym okresie wynosi 20 mikrogramów raz na dobę – wstrzyknięcia z użyciem **fioletowego** wstrzykiwacza.

Kiedy wstrzykiwać

Lek Lyxumia należy wstrzykiwać w ciągu godziny poprzedzającej którykolwiek posiłek dnia. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek Lyxumia przed tym samym posiłkiem każdego dnia.

Gdzie wstrzykiwać

Lek Lyxumia należy wstrzykiwać podskórnie w okolicy brzucha, uda lub ramienia.

Informacje dotyczące stosowania fabrycznie napelnionych wstrzykiwaczy

Przed pierwszym zastosowaniem wstrzykiwacza, lekarz prowadzący lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta jak wstrzykiwać lek Lyxumia.

- **Zawsze należy zapoznać się z „Instrukcją użycia” dołączonej do opakowania.**
- **Zawsze należy stosować wstrzykiwacz w sposób opisany w „Instrukcji użycia”.**

Inne ważne informacje dotyczące stosowania fabrycznie napelnionych wstrzykiwaczy

W „Instrukcji użycia” zamieszczono więcej informacji dotyczących stosowania wstrzykiwaczy.

Najważniejsze z nich to:

- Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze używać nowej igły. Po każdym użyciu igłę należy wyrzucić do pojemnika odpornego na przebicie, zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą o tym jak pozbywać się igieł.
- Należy używać wyłącznie igieł przeznaczonych do stosowania z wstrzykiwaczem Lyxumia (patrz “Instrukcja użycia”).
- **Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza Lyxumia należy go koniecznie aktywować.** Służy to upewnieniu się, że wstrzykiwacz działa poprawnie oraz że dawka leku podawana w pierwszym wstrzyknięciu jest prawidłowa.
- Jeśli pacjentowi wydaje się, że wstrzykiwacz Lyxumia jest uszkodzony, nie należy go używać. Należy nabyć nowy wstrzykiwacz. Nie należy próbować naprawiać wstrzykiwaczy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lyxumia

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Lyxumia, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Zbyt duża ilość leku Lyxumia może spowodować nudności lub wymioty.

Pominięcie zastosowania leku Lyxumia

W przypadku pominięcia dawki leku Lyxumia, można go wstrzyknąć w ciągu godziny poprzedzającej następny posiłek. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lyxumia

Nie należy zaprzestawać stosowania leku Lyxumia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W przypadku zaprzestania stosowania leku Lyxumia, może dojść do zwiększenia stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt często obserwowano niektóre ciężkie reakcje alergiczne (takie jak anafilaksja) u pacjentów przyjmujących lek Lyxumia. Jeśli wystąpią objawy, takie jak obrzęk twarzy, języka lub gardła powodujące trudności w oddychaniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Należy zaprzestać stosowania leku Lyxumia i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zaobserwowano którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Ciężki, nieustępujący ból brzucha (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, a także nudności i wymioty, które mogą być objawami zapalenia trzustki (ostre zapalenie trzustki).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Lyxumia, które mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób (bardzo często) były nudności (uczucie mdłości) i wymioty. Te działania niepożądane są najczęściej łagodne i zazwyczaj ustępują w trakcie leczenia.

Pozostałe działania niepożądane:

Bardzo często występujące działania niepożądane: mogą występować u więcej niż u 1 na 10 osób

- Biegunka
- Ból głowy
- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), zwłaszcza gdy lek Lyxumia jest stosowany równocześnie z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika

Objawami ostrzegawczymi małego stężenia cukru we krwi mogą być zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, uczucie senności, osłabienie, zawroty głowy, splątanie lub rozdrażnienie, uczucie głodu, szybkie bicie serca i uczucie roztrzęsienia. Lekarz prowadzący udzieli informacji jak postępować w przypadku wystąpienia małego stężenia cukru we krwi.

Sytuacja ta może występować częściej, gdy pacjent stosuje równocześnie dodatkowo pochodne sulfonilomocznika lub insulinę podstawową. Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę tych leków przed rozpoczęciem stosowania leku Lyxumia.

Często występujące działania niepożądane: mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 osób

- Grypa
- Przeziębienie (Zakażenie górnych dróg oddechowych)
- Zawroty głowy
- Niestrawność
- Ból pleców
- Zapalenie pęcherza moczowego
- Zakażenie wirusowe
- Małe stężenie cukru we krwi (gdy lek Lyxumia jest stosowany z metforminą)
- Senność
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak swędzenie)

Niezbyt często występujące działania niepożądane: mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób

- Pokrzywka
- Kamienie żółciowe
- Zapalenie pęcherzyka żółciowego

Rzadko występujące działania niepożądane: mogą występować u nie więcej niż 1 na 1000 osób

- opóźnienie opróżniania żołądka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lyxumia

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i pudełku po: Termin ważności / EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

W trakcie używania wstrzykiwacza

Wstrzykiwacz można stosować przez okres 14 dni, gdy przechowywany jest w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać. Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą. Gdy pacjent nie używa wstrzykiwacza, należy przechowywać go z nałożoną nasadką w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lyxumia

- Substancją czynną leku jest liksysenatyd.
- Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań: Każda dawka zawiera 10 mikrogramów liksysenatydu (50 mikrogramów/ml).
- Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań: Każda dawka zawiera 20 mikrogramów liksysenatydu (100 mikrogramów/ml).
- Pozostałe składniki to: glicerol 85%, sodu octan trójwodny, metionina, metakrezol, kwas solny (do ustalenia pH), roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Lyxumia i co zawiera opakowanie

Lyxumia jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań (zastrzyków) znajdującym się w szklanym wkładzie umieszczonym w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

Każdy zielony wstrzykiwacz Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 10 mikrogramów. Opakowanie zawiera 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz.

Każdy fioletowy wstrzykiwacz Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 20 mikrogramów. Opakowanie zawiera 1, 2 lub 6 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia jest także dostępne do stosowania w okresie pierwszych 28 dni leczenia. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia zawiera jeden zielony wstrzykiwacz Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań i jeden fioletowy wstrzykiwacz Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Liksyesenatyd

INSTRUKCJA UŻYCIA

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 14 dawek, każda dawka zawiera **10 mikrogramów w 0,2 ml**.

Punkt 1 – WAŻNE INFORMACJE

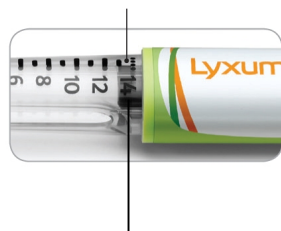
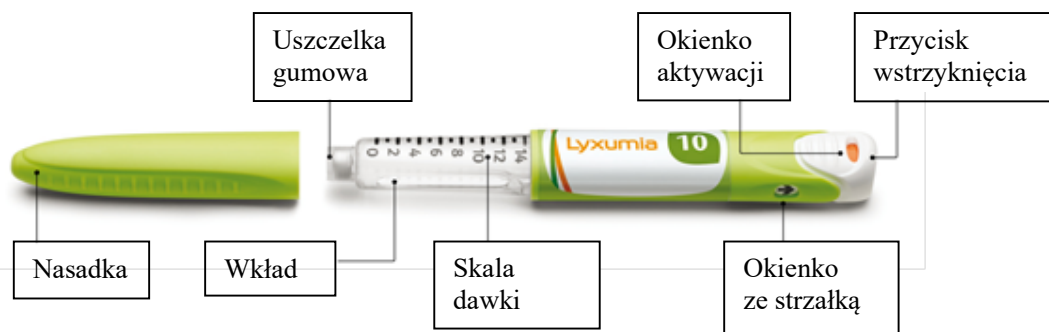
Należy uważnie przeczytać niniejszą instrukcję przed zastosowaniem wstrzykiwacza Lyxumia. Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Informacje o wstrzykiwaczu Lyxumia

Lek Lyxumia dostępny jest w postaci fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy do wstrzykiwania.

- **Należy wstrzykiwać tylko jedną dawkę leku dziennie.**
- Każdy wstrzykiwacz Lyxumia zawiera 14 fabrycznie zaprogramowanych dawek leku. Nie ma potrzeby odmierzania każdej dawki.
- Przed zastosowaniem leku lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarka powie pacjentowi jak należy prawidłowo wstrzykiwać lek.
- Jeśli pacjent nie jest w stanie prawidłowo samodzielnie postępować według wszystkich instrukcji lub jeśli nie jest w stanie obsługiwać wstrzykiwacza (np. jeśli ma słaby wzrok), należy używać wstrzykiwacza tylko wtedy, gdy uzyska się pomoc od drugiej osoby.

Informacje o wstrzykiwaczu Lyxumia

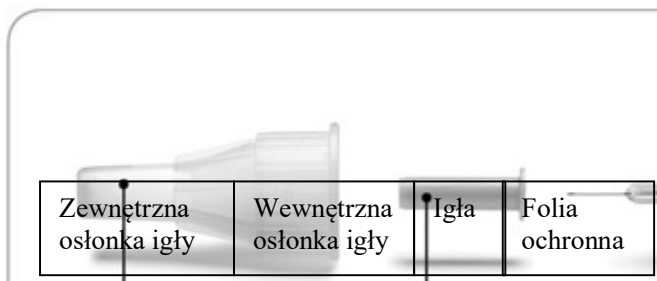


Czarny tłoczek

Tłoczek porusza się wzdłuż skali dawek po każdym wstrzyknięciu. W powyższym przykładzie przedstawiono tłoczek wskazujący na 13 pozostałych do wykonania wstrzyknięć.

- Wstrzykiwacz przeznaczony jest tylko dla jednej osoby. Nie wolno używać go innym osobom.
- Zawsze należy sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że pacjent ma właściwy wstrzykiwacz Lyxumia. Należy także sprawdzić, czy nie został przekroczony termin ważności. Zastosowanie niewłaściwego leku może zaszkodzić zdrowiu pacjenta.
- Nie należy próbować nabierać płynu z wkładu strzykawką.

Informacje dotyczące igieł (dostarczane oddzielnie)



- Należy stosować wyłącznie igły zatwierdzone do stosowania z lekiem Lyxumia. Należy używać igieł jednorazowych o rozmiarze 29 do 32 wraz ze wstrzykiwaczem Lyxumia. Należy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę, jaki rozmiar i długość igły będą dla pacjenta najlepsze.
- Jeśli zastrzyk wykonuje inna osoba, powinna ona zachować ostrożność, aby przypadkowo nie zranić igłą żadnych innych osób. Zdarzenie takie może spowodować przeniesienie zakażenia.
- Należy używać nowej igły do każdego wstrzyknięcia. Zapobiega to zanieczyszczeniu leku Lyxumia lub możliwości zatkania igły.

Punkt 2 – PRZED ROZPOCZĘCIEM UŻYTKOWANIA

- **Wstrzykiwacz należy aktywować w dniu pierwszego zastrzyku**

Najpierw należy aktywować wstrzykiwacz

- **Przed wstrzyknięciem dawki** – przed wstrzyknięciem należy usunąć nadmiar płynu z nowego wstrzykiwacza. Czynność tę wykonuje się tylko raz i jest ona zwana „aktywacją”. Poniżej przedstawiono instrukcję jak to wykonać po kolei od Kroku 1 do Kroku 5.
- Aktywację wykonuje się, aby upewnić się, że wstrzykiwacz działa poprawnie oraz że dawka leku podawana w pierwszym wstrzyknięciu jest prawidłowa.
- **Nie należy powtarzać** procesu aktywacji, gdyż pacjent nie uzyska 14 dawek leku z nowego wstrzykiwacza Lyxumia.

Na poniższych ilustracjach przedstawiono jak po aktywacji zmienia się okienko aktywacji na przycisku wstrzyknięcia znajdującym się na wstrzykiwaczu.

Nowy wstrzykiwacz
(okienko pomarańczowe)



Wstrzykiwacz gotowy do wstrzyknięcia
(okienko białe)



Wstrzykiwacz jest aktywowany i gotowy do wykonania wstrzyknięcia. Po aktywacji okienko pozostaje białe.

Jak aktywować nowy wstrzykiwacz Lyxumia

Krok 1 Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wstrzykiwacz



Obejrzeć płyn. Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny oraz nie zawierać cząstek. Jeśli jest inaczej, nie należy używać danego wstrzykiwacza. Skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest pomarańczowe

Krok 2 Nałożyć igłę i zdjąć osłonki igły



Należy zawsze używać **nowej igły** do aktywacji wstrzykiwacza.

Zdjąć folię ochronną z zewnętrznej osłonki igły.

Ustawić igłę w jednej linii ze wstrzykiwaczem. Utrzymywać igłę w linii prostej i nakręcić ją na wstrzykiwacz.



Gdy igła jest nieosłonięta, należy zachować ostrożność, aby uniknąć zranienia.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Zachować zewnętrzną osłonkę igły – będzie później potrzebna do zdjęcia igły.

Krok 3 Odciągnąć przycisk wstrzyknięcia



Pociągnąć mocno przycisk wstrzyknięcia aż do zatrzymania.



Strzałka wskazuje teraz w kierunku igły.

Krok 4 Nacisnąć i przytrzymać przycisk wstrzyknięcia, aby usunąć nadmiar płynu



Skierować igłę do odpowiedniego pojemnika (takiego jak kubek papierowy lub chusteczka), aby zebrać płyn i wyrzucić go.

Wcisnąć całkowicie przycisk wstrzyknięcia. Pacjent może odczuć lub usłyszeć „kliknięcie”.

Wciskając przycisk wstrzyknięcia policzyć powoli do 5, aby wypuścić pozostałe krople.



Jeśli nie wydostaje się płyn – patrz punkt „Pytania i odpowiedzi”.
Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest teraz białe.

Krok 5 Wstrzykiwacz jest teraz aktywowany.

Nie wolno ponownie aktywować wstrzykiwacza.

Nie ma konieczności wymiany igły pomiędzy aktywacją a pierwszym wstrzyknięciem leku.

Aby uzyskać informacje o pierwszym wstrzyknięciu – patrz bezpośrednio Punkt 3 – Krok C.

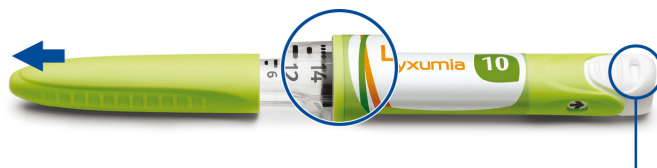
[Odwrócić stronę](#)

Punkt 3 – CODZIENNE UŻYTKOWANIE WSTRZYKIWACZA

Należy korzystać z poniższej instrukcji tylko wtedy, gdy okienko aktywacji jest **białe**.
Należy stosować tylko **jedną** dawkę leku dziennie.



Krok A. Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wstrzykiwacz



Obejrzeć płyn. Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny oraz nie zawierać cząstek. Jeśli jest inaczej, nie należy używać danego wstrzykiwacza.

W przypadku stwierdzenia pęcherzyków powietrza patrz punkt „Pytania i odpowiedzi”.

Sprawdzić liczbę dawek pozostałych we wstrzykiwaczu. Liczba ta wskazana jest pozycją czarnego tłoczka na skali dawki.

Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest białe. Jeśli jest ono pomarańczowe, patrz Punkt 2.

Sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, czy pacjent ma właściwy lek.

Krok B. Nałożyć nową igłę i zdjąć osłonki igły



Należy zawsze używać **nowej igły** do każdego wstrzyknięcia.

Zdjąć folię ochronną z zewnętrznej osłonki igły.

Ustawić igłę w jednej linii ze wstrzykiwaczem. Utrzymywać igłę w linii prostej i nakręcić ją na wstrzykiwacz.



Gdy igła jest nieosłonięta, należy zachować ostrożność, aby uniknąć zranienia.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Zachować zewnętrzną osłonkę igły – będzie później potrzebna do zdjęcia igły.

Krok C. Odciągnąć przycisk wstrzyknięcia



Pociągnąć mocno przycisk wstrzyknięcia aż do zatrzymania.



Strzałka wskazuje teraz w kierunku igły.

Krok D. Nacisnąć i przytrzymać przycisk wstrzyknięcia, aby podać dawkę leku



Uchwycić fałd skóry i wprowadzić igłę (patrz punkt "Miejsca wstrzyknięcia", aby uzyskać informację w jakich obszarach ciała można wstrzykiwać lek).

Wcisnąć całkowicie przycisk wstrzyknięcia. Pacjent może odczuć lub usłyszeć „kliknięcie”.

Wciskając przycisk wstrzyknięcia policzyć powoli do 5, aby podać pełną dawkę leku.

Dawka została wstrzyknięta. Wyjąć igłę ze skóry.

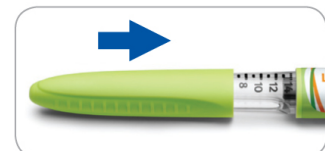
Krok E. Zdjąć i wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu



Umieścić osłonkę igły na płaskiej powierzchni. Wprowadzić igłę do zewnętrznej osłonki. Nałożyć zewnętrzną osłonkę igły.



Ścisnąć zewnętrzną osłonkę igły, aby uchwycić igłę i użyć osłonki do odkręcenia igły ze wstrzykiwacza.



Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć igłę, której się już nie używa.
Zamknąć wstrzykiwacz nasadką.

Krok F. Należy powtórzyć wszystkie kroki z punktu 3 przy każdym wstrzyknięciu.

Wyrzucić wstrzykiwacz 14 dni po aktywacji. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy we wstrzykiwaczu zostało trochę leku.

Tabela aktywacji i wyrzucania

W tabeli należy wpisać datę, kiedy wstrzykiwacz został aktywowany i datę wyrzucenia go 14 dni później.

Wstrzykiwacz	Data aktywacji	Data wyrzucenia
1		

Przechowywanie

Informacje ogólne

- Przechowywać wstrzykiwacze Lyxumia w bezpiecznym miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Chronić wstrzykiwacze Lyxumia od brudu i kurzu.
- Zamykać wstrzykiwacz nasadką po każdym użyciu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować leku Lyxumia po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed aktywacją wstrzykiwacza:

- Przechowywać nieużywane wstrzykiwacze Lyxumia w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C.
- Nie zamrażać wstrzykiwaczy Lyxumia i nie stosować leku Lyxumia, jeśli był on uprzednio zamrożony.
- Przed użyciem pozostawić wstrzykiwacz do ogrzania do temperatury pokojowej.

Po aktywacji wstrzykiwacza:

- Po aktywacji przechowywać wstrzykiwacz Lyxumia w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać leku Lyxumia po aktywacji.
- Nie przechowywać wstrzykiwacza Lyxumia z nałożoną igłą. Nałożona igła może prowadzić do zanieczyszczenia i dostania się do leku powietrza, co może ujemnie wpłynąć na dokładność odmierzenia podawanej dawki.
- Po aktywacji wstrzykiwacza Lyxumia można go używać przez okres do 14 dni. Wyrzucić wstrzykiwacz Lyxumia po 14 dniach używania. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy we wstrzykiwaczu zostało trochę leku.

Usuwanie

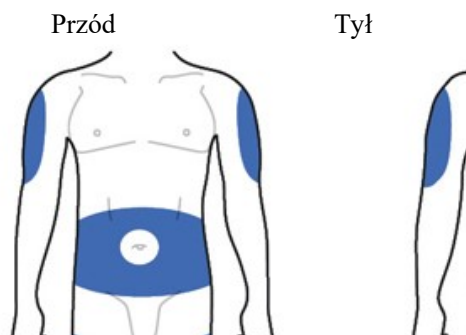
- Przed wyrzuceniem wstrzykiwacza Lyxumia, należy zamknąć go nasadką.
- Wyrzucając wstrzykiwacz Lyxumia należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.

Konserwacja

- Należy obchodzić się ostrożnie ze wstrzykiwaczem Lyxumia.
- Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza Lyxumia można czyścić wilgotną ściereczką.
- Nie zamaczać, nie myć ani nie smarować wstrzykiwacza Lyxumia płynami, może to doprowadzić do jego uszkodzenia.

- Jeśli pacjent uważa, że wstrzykiwacz Lyxumia jest uszkodzony, nie należy go używać. Nie należy próbować naprawiać wstrzykiwaczy.

Miejsca wstrzykiwania



Lek Lyxumia należy wstrzykiwać pod skórę i można go wstrzykiwać wyłącznie w obszary ciała oznaczone powyżej kolorem niebieskim. Obszary te to uda, brzuch i ramiona. Aby uzyskać informacje o prawidłowym sposobie wstrzykiwania, prosimy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pytania i odpowiedzi

Co zrobić jeśli zapomni się aktywować wstrzykiwacz Lyxumia lub wstrzyknie się lek przed aktywacją wstrzykiwacza?

Jeśli pacjent wstrzyknie sobie dawkę leku przed aktywacją wstrzykiwacza, nie należy tego poprawiać podając sobie kolejne wstrzyknięcie. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, aby uzyskać informacje o kontroli stężenia cukru we krwi.

Co zrobić jeśli we wkładzie znajdują się pęcherzyki powietrza?

Małe pęcherzyki powietrza we wkładzie są normalnym zjawiskiem – nie zaszkodzą one pacjentowi. Podana dawka leku ze wstrzykiwacza będzie prawidłowa i można nadal używać wstrzykiwacza stosując się do instrukcji. Aby uzyskać potrzebną pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Co zrobić jeśli podczas aktywacji nie wydostaje się ze wstrzykiwacza płyn?

Igła mogła się zatkać lub nie została prawidłowo założona. Zdjąć igłę ze wstrzykiwacza, założyć nową igłę i powtórzyć tylko Krok 4 i Krok 5. Jeśli wciąż nie wydostaje się płyn, wstrzykiwacz Lyxumia może być uszkodzony. Nie należy stosować danego opakowania leku Lyxumia. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Co zrobić jeśli bardzo trudno jest całkowicie wcisnąć przycisk wstrzyknięcia?

Igła mogła się zatkać lub nie została prawidłowo założona. Wyjąć igłę ze skóry i zdjąć igłę ze wstrzykiwacza. Założyć nową igłę i powtórzyć tylko Krok D i Krok E. Jeśli wciąż bardzo trudno jest całkowicie wcisnąć przycisk wstrzyknięcia, wstrzykiwacz Lyxumia może być uszkodzony. Nie należy stosować danego opakowania leku Lyxumia. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

W przypadku pojawienia się jakichkolwiek pytań dotyczących leku Lyxumia lub cukrzycy, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką lub skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego podanym w „Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika” leku Lyxumia: (dostarczonej osobno w opakowaniu).

Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Liksyesenatyd

INSTRUKCJA UŻYCIA

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 14 dawek, każda dawka zawiera **20 mikrogramów w 0,2 ml**.

Punkt 1 – WAŻNE INFORMACJE

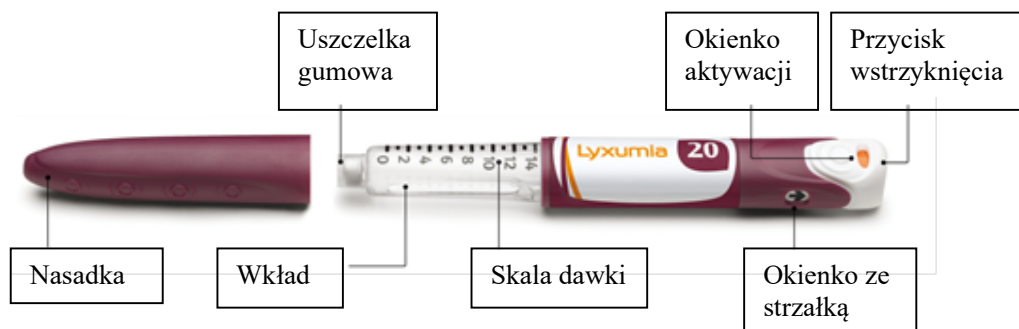
Należy uważnie przeczytać niniejszą instrukcję przed zastosowaniem wstrzykiwacza Lyxumia. Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Informacje o wstrzykiwaczu Lyxumia

Lek Lyxumia dostępny jest w postaci fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy do wstrzykiwania.

- **Należy wstrzykiwać tylko jedną dawkę leku dziennie.**
- Każdy wstrzykiwacz Lyxumia zawiera 14 fabrycznie zaprogramowanych dawek leku. Nie ma potrzeby odmierzania każdej dawki.
- Przed zastosowaniem leku lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarka powie pacjentowi jak należy prawidłowo wstrzykiwać lek.
- Jeśli pacjent nie jest w stanie prawidłowo samodzielnie postępować według wszystkich instrukcji lub jeśli nie jest w stanie obsługiwać wstrzykiwacza (np. jeśli ma słaby wzrok), należy używać wstrzykiwacza tylko wtedy, gdy uzyska się pomoc od drugiej osoby.

Informacje o wstrzykiwaczu Lyxumia

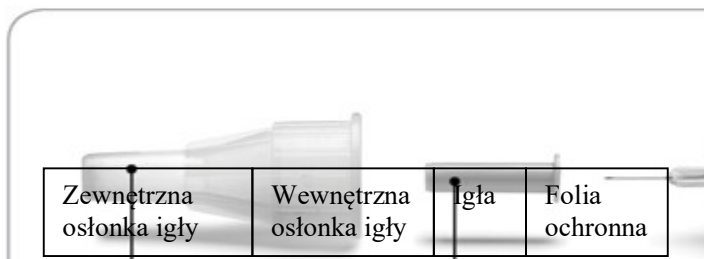


Czarny tłoczek

Tłoczek porusza się wzdłuż skali dawek po każdym wstrzyknięciu. W powyższym przykładzie przedstawiono tłoczek wskazujący na 13 pozostałych do wykonania wstrzyknięć.

- Wstrzykiwacz przeznaczony jest tylko dla jednej osoby. Nie wolno używać go innym osobom.
- Zawsze należy sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że pacjent ma właściwy wstrzykiwacz Lyxumia. Należy także sprawdzić, czy nie został przekroczony termin ważności. Zastosowanie niewłaściwego leku może zaszkodzić zdrowiu pacjenta.
- Nie należy próbować nabierać płynu z wkładu strzykawką.

Informacje dotyczące igieł (dostarczane oddzielnie)



- Należy stosować wyłącznie igły zatwierdzone do stosowania z lekiem Lyxumia. Należy używać igieł jednorazowych o rozmiarze 29 do 32 wraz ze wstrzykiwaczem Lyxumia. Należy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę, jaki rozmiar i długość igły będą dla pacjenta najlepsze.
- Jeśli zastrzyk wykonuje inna osoba, powinna ona zachować ostrożność, aby przypadkowo nie zranić igłą żadnych innych osób. Zdarzenie takie może spowodować przeniesienie zakażenia.
- Należy używać nowej igły do każdego wstrzyknięcia. Zapobiega to zanieczyszczeniu leku Lyxumia lub możliwości zatkania igły.

Punkt 2 – PRZED ROZPOCZĘCIEM UŻYTKOWANIA

- **Wstrzykiwacz należy aktywować w dniu pierwszego zastrzyku**

Najpierw należy aktywować wstrzykiwacz

- **Przed wstrzyknięciem dawki** – przed wstrzyknięciem należy usunąć nadmiar płynu z nowego wstrzykiwacza. Czynność tę wykonuje się tylko raz i jest ona zwana „aktywacją”. Poniżej przedstawiono instrukcję jak to wykonać po kolei od Kroku 1 do Kroku 5.
- Aktywację wykonuje się, aby upewnić się, że wstrzykiwacz działa poprawnie oraz że dawka leku podawana w pierwszym wstrzyknięciu jest prawidłowa.
- **Nie należy powtarzać** procesu aktywacji, gdyż pacjent nie uzyska 14 dawek leku z nowego wstrzykiwacza Lyxumia.

Na poniższych ilustracjach przedstawiono jak po aktywacji zmienia się okienko aktywacji na przycisku wstrzyknięcia znajdującym się na wstrzykiwaczu.

Nowy wstrzykiwacz
(okienko pomarańczowe)



Wstrzykiwacz gotowy do wstrzyknięcia
(okienko białe)



Wstrzykiwacz jest aktywowany i gotowy do wykonania wstrzyknięcia. Po aktywacji okienko pozostaje białe.

Jak aktywować nowy wstrzykiwacz Lyxumia

Krok 1 Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wstrzykiwacz



Obejrzeć płyn. Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny oraz nie zawierać cząstek. Jeśli jest inaczej, nie należy używać danego wstrzykiwacza. Skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest pomarańczowe

Krok 2 Nałożyć igłę i zdjąć osłonki igły



Należy zawsze używać **nowej igły** do aktywacji wstrzykiwacza.

Zdjąć folię ochronną z zewnętrznej osłonki igły.

Ustawić igłę w jednej linii ze wstrzykiwaczem. Utrzymywać igłę w linii prostej i nakręcić ją na wstrzykiwacz.



Gdy igła jest nieosłonięta, należy zachować ostrożność, aby uniknąć zranienia.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Zachować zewnętrzną osłonkę igły – będzie później potrzebna do zdjęcia igły.

Krok 3 Odciągnąć przycisk wstrzyknięcia



Pociągnąć mocno przycisk wstrzyknięcia aż do zatrzymania.



Strzałka wskazuje teraz w kierunku igły.

Krok 4 Nacisnąć i przytrzymać przycisk wstrzyknięcia, aby usunąć nadmiar płynu



Skierować igłę do odpowiedniego pojemnika (takiego jak kubek papierowy lub chusteczka), aby zebrać płyn i wyrzucić go.

Wcisnąć całkowicie przycisk wstrzyknięcia. Pacjent może odczuć lub usłyszeć „kliknięcie”.

Wciskając przycisk wstrzyknięcia policzyć powoli do 5, aby wypuścić pozostałe krople.



Jeśli nie wydostaje się płyn – patrz punkt „Pytania i odpowiedzi”.
Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest teraz białe.

Krok 5 Wstrzykiwacz jest teraz aktywowany.

Nie wolno ponownie aktywować wstrzykiwacza.

Nie ma konieczności wymiany igły pomiędzy aktywacją a pierwszym wstrzyknięciem leku.

Aby uzyskać informacje o pierwszym wstrzyknięciu – patrz bezpośrednio Punkt 3 – Krok C.

Odwrócić stronę

Punkt 3 – CODZIENNE UŻYTKOWANIE WSTRZYKIWACZA

Należy korzystać z poniższej instrukcji tylko wtedy, gdy okienko aktywacji jest białe.

Należy stosować tylko jedną dawkę leku dziennie.



Krok A. Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wstrzykiwacz



Obejrzeć płyn. Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny oraz nie zawierać cząstek. Jeśli jest inaczej, nie należy używać danego wstrzykiwacza.

W przypadku stwierdzenia pęcherzyków powietrza patrz punkt „Pytania i odpowiedzi”.

Sprawdzić liczbę dawek pozostałych we wstrzykiwaczu. Liczba ta wskazana jest pozycją czarnego tłoczka na skali dawki.

Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest białe. Jeśli jest ono pomarańczowe, patrz Punkt 2.

Sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, czy pacjent ma właściwy lek.

Krok B. Nałożyć nową igłę i zdjąć osłonki igły



Należy zawsze używać **nowej igły** do każdego wstrzyknięcia.

Zdjąć folię ochronną z zewnętrznej osłonki igły.

Ustawić igłę w jednej linii ze wstrzykiwaczem. Utrzymywać igłę w linii prostej i nakręcić ją na wstrzykiwacz.



Gdy igła jest nieosłonięta, należy zachować ostrożność, aby uniknąć zranienia.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Zachować zewnętrzną osłonkę igły – będzie później potrzebna do zdjęcia igły.

Krok C. Odciągnąć przycisk wstrzyknięcia

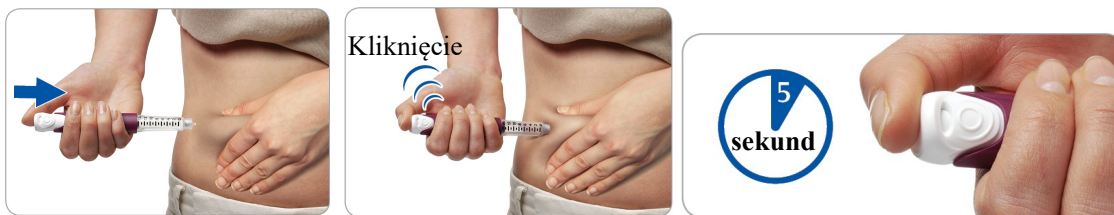


Pociągnąć mocno przycisk wstrzyknięcia aż do zatrzymania.



Strzałka wskazuje teraz w kierunku igły.

Krok D. Nacisnąć i przytrzymać przycisk wstrzyknięcia, aby podać dawkę leku



Uchwycić fałd skóry i wprowadzić igłę (patrz punkt “Miejsca wstrzyknięcia”, aby uzyskać informację w jakich obszarach ciała można wstrzykiwać lek).

Wcisnąć całkowicie przycisk wstrzyknięcia. Pacjent może odczuć lub usłyszeć „kliknięcie”.

Wciskając przycisk wstrzyknięcia policzyć powoli do 5, aby podać pełną dawkę leku.

Dawka została wstrzyknięta. Wyjąć igłę ze skóry.

Krok E. Zdjąć i wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu



Umieścić osłonkę igły na płaskiej powierzchni. Wprowadzić igłę do zewnętrznej osłonki. Nałożyć zewnętrzną osłonkę igły.



Ścisnąć zewnętrzną osłonkę igły, aby uchwycić igłę i użyć osłonki do odkręcenia igły ze wstrzykiwacza.



Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć igłę, której się już nie używa.
Zamknąć wstrzykiwacz nasadką.

Krok F. Należy powtórzyć wszystkie kroki z punktu 3 przy każdym wstrzyknięciu.

Wyrzucić wstrzykiwacz 14 dni po aktywacji. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy we wstrzykiwaczu zostało trochę leku.

Tabela aktywacji i wyrzucania

W tabeli należy wpisać datę, kiedy wstrzykiwacz został aktywowany i datę wyrzucenia go 14 dni później.

Wstrzykiwacz	Data aktywacji	Data wyrzucenia
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Przechowywanie

Informacje ogólne

- Przechowywać wstrzykiwacze Lyxumia w bezpiecznym miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Chronić wstrzykiwacze Lyxumia od brudu i kurzu.
- Zamykać wstrzykiwacz nasadką po każdym użyciu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować leku Lyxumia po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed aktywacją wstrzykiwacza:

- Przechowywać nieużywane wstrzykiwacze Lyxumia w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C.
- Nie zamrażać wstrzykiwaczy Lyxumia i nie stosować leku Lyxumia jeśli był on uprzednio zamrożony.
- Przed użyciem pozostawić wstrzykiwacz do ogrzania do temperatury pokojowej.

Po aktywacji wstrzykiwacza:

- Po aktywacji przechowywać wstrzykiwacz Lyxumia w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać leku Lyxumia po aktywacji.
- Nie przechowywać wstrzykiwacza Lyxumia z nałożoną igłą. Nałożona igła może prowadzić do zanieczyszczenia i dostania się do leku powietrza, co może ujemnie wpłynąć na dokładność odmierzenia podawanej dawki.
- Po aktywacji wstrzykiwacza Lyxumia można go używać przez okres do 14 dni. Wyrzucić wstrzykiwacz Lyxumia po 14 dniach używania. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy we wstrzykiwaczu zostało trochę leku.

Usuwanie

- Przed wyrzuceniem wstrzykiwacza Lyxumia należy zamknąć go nasadką.
- Wyrzucając wstrzykiwacz Lyxumia należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.

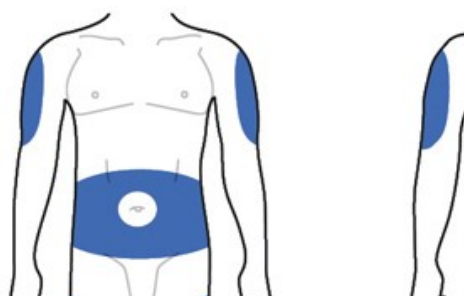
Konserwacja

- Należy obchodzić się ostrożnie ze wstrzykiwaczem Lyxumia.
- Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza Lyxumia można czyścić wilgotną ściereczką.
- Nie zamaczać, nie myć ani nie smarować wstrzykiwacza Lyxumia płynami, może to doprowadzić do jego uszkodzenia.
- Jeśli pacjent uważa, że wstrzykiwacz Lyxumia jest uszkodzony, nie należy go używać. Nie należy próbować naprawiać wstrzykiwaczy.

Miejsca wstrzykiwania

Przód

Tył



Lek Lyxumia należy wstrzykiwać pod skórę i można go wstrzykiwać wyłącznie w obszary ciała oznaczone powyżej kolorem niebieskim. Obszary te to uda, brzuch i ramiona. Aby uzyskać informacje o prawidłowym sposobie wstrzykiwania, prosimy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pytania i odpowiedzi

Co zrobić jeśli zapomni się aktywować wstrzykiwacz Lyxumia lub wstrzyknie się lek przed aktywacją wstrzykiwacza?

Jeśli pacjent wstrzyknie sobie dawkę leku przed aktywacją wstrzykiwacza, nie należy tego poprawiać podając sobie kolejne wstrzyknięcie. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, aby uzyskać informacje o kontroli stężenia cukru we krwi.

Co zrobić jeśli we wkładzie znajdują się pęcherzyki powietrza?

Małe pęcherzyki powietrza we wkładzie są normalnym zjawiskiem – nie zaszkodzą one pacjentowi. Podana dawka leku ze wstrzykiwacza będzie prawidłowa i można nadal używać wstrzykiwacza stosując się do instrukcji. Aby uzyskać potrzebną pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Co zrobić jeśli podczas aktywacji nie wydostaje się ze wstrzykiwacza płyn?

Igła mogła się zatkać lub nie została prawidłowo założona. Zdjąć igłę ze wstrzykiwacza, założyć nową igłę i powtórzyć tylko Krok 4 i Krok 5. Jeśli wciąż nie wydostaje się płyn, wstrzykiwacz Lyxumia może być uszkodzony. Nie należy stosować danego opakowania leku Lyxumia. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Co zrobić jeśli bardzo trudno jest całkowicie wcisnąć przycisk wstrzyknięcia?

Igła mogła się zatkać lub nie została prawidłowo założona. Wyjąć igłę ze skóry i zdjąć igłę ze wstrzykiwacza. Założyć nową igłę i powtórzyć tylko Krok D i Krok E. Jeśli wciąż bardzo trudno jest całkowicie wcisnąć przycisk wstrzyknięcia, wstrzykiwacz Lyxumia może być uszkodzony. Nie należy stosować danego opakowania leku Lyxumia. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

W przypadku pojawienia się jakichkolwiek pytań dotyczących leku Lyxumia lub cukrzycy, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką lub skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego podanym w „Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika” leku Lyxumia: (dostarczonej osobno w opakowaniu).

Lyxumia

Liksyesenatyd

INSTRUKCJA UŻYCIA

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia – zawiera dwa fabrycznie napełnione wstrzykiwacze, każdy po 14 dawek leku.

W zielonym wstrzykiwaczu **10 mikrogramów** (Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań), każda dawka zawiera **10 mikrogramów leku w 0,2 ml**.

W fioletowym wstrzykiwaczu **20 mikrogramów** (Lyxumia 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań), każda dawka zawiera **20 mikrogramów leku w 0,2 ml**.

Punkt 1 – WAŻNE INFORMACJE

Należy uważnie przeczytać niniejszą instrukcję przed zastosowaniem wstrzykiwacza Lyxumia. Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Informacje o wstrzykiwaczu Lyxumia

- **Należy wstrzykiwać tylko jedną dawkę leku dziennie.**
- Każdy wstrzykiwacz Lyxumia zawiera 14 fabrycznie zaprogramowanych dawek leku. Nie ma potrzeby odmierzania każdej dawki.
- Przed zastosowaniem leku lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarka powie pacjentowi jak należy prawidłowo wstrzykiwać lek.
- Jeśli pacjent nie jest w stanie prawidłowo samodzielnie postępować według wszystkich instrukcji lub jeśli nie jest w stanie obsługiwać wstrzykiwacza (np. jeśli ma słaby wzrok), należy używać wstrzykiwacza tylko wtedy, gdy uzyska się pomoc od drugiej osoby.

Informacje o opakowaniu do rozpoczęcia leczenia

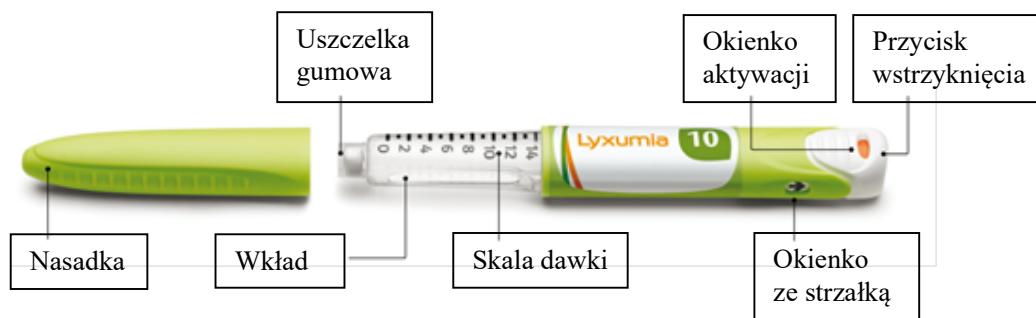
W opakowaniu do rozpoczęcia leczenia lekiem Lyxumia znajdują się dwa wstrzykiwacze o różnym kolorze. Każdy z tych wstrzykiwaczy zawiera lek Lyxumia o innej mocy. Obydwa wstrzykiwacze używane są w identyczny sposób.

- Zielony wstrzykiwacz zawiera 14 fabrycznie zaprogramowanych dawek leku; każda dawka zawiera 10 mikrogramów leku Lyxumia.
- Fioletowy wstrzykiwacz zawiera 14 fabrycznie zaprogramowanych dawek leku; każda dawka zawiera 20 mikrogramów leku Lyxumia.

Należy koniecznie rozpocząć leczenie od zielonego wstrzykiwacza zawierającego 10 mikrogramów leku Lyxumia w każdej dawce. Należy koniecznie najpierw zużyć wszystkie 14 dawek z tego wstrzykiwacza. Następnie należy użyć fioletowego wstrzykiwacza zawierającego 20 mikrogramów leku Lyxumia w każdej dawce.

Informacje o wstrzykiwaczach Lyxumia

Zielony wstrzykiwacz Lyxumia 10 mikrogramów



Fioletowy wstrzykiwacz Lyxumia 20 mikrogramów

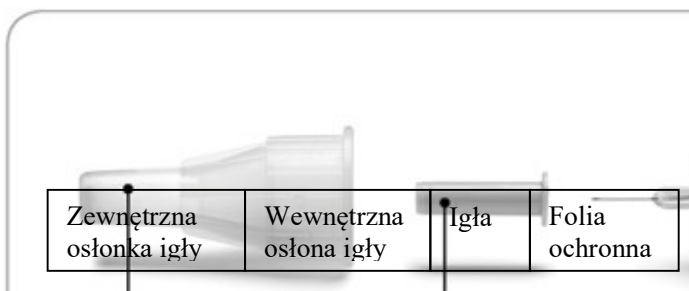


Czarny tłoczek

Tłoczek porusza się wzdłuż skali dawek po każdym wstrzyknięciu. W powyższym przykładzie przedstawiono tłoczek wskazujący na 13 pozostałych do wykonania wstrzyknięć.

- Wstrzykiwacz przeznaczony jest tylko dla jednej osoby. Nie wolno używać go innym osobom.
- Zawsze należy sprawdzić etykietę aby upewnić się, że pacjent ma właściwy wstrzykiwacz Lyxumia. Należy także sprawdzić, czy nie został przekroczony termin ważności. Zastosowanie niewłaściwego leku może zaszkodzić zdrowiu pacjenta.
- Nie należy próbować nabierać płynu z wkładu strzykawką.

Informacje dotyczące igieł (dostarczane oddzielnie)



- Należy stosować wyłącznie igły zatwierdzone do stosowania z lekiem Lyxumia. Należy używać igieł jednorazowych o rozmiarze 29 do 32 wraz ze wstrzykiwaczem Lyxumia. Należy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę, jaki rozmiar i długość igły będą dla pacjenta najlepsze.
- Jeśli zastrzyk wykonuje inna osoba, powinna ona zachować ostrożność, aby przypadkowo nie zranić igłą żadnych innych osób. Zdarzenie takie może spowodować przeniesienie zakażenia.
- Należy używać nowej igły do każdego wstrzyknięcia. Zapobiega to zanieczyszczeniu leku Lyxumia lub możliwości zatkania igły.

Punkt 2 – PRZED ROZPOCZĘCIEM UŻYTKOWANIA

Rozpocząć leczenie od zielonego wstrzykiwacza Lyxumia 10 mikrogramów.

- Nie aktywować fioletowego wstrzykiwacza Lyxumia 20 mikrogramów, aż do skończenia zielonego wstrzykiwacza.
- Wstrzykiwacz należy aktywować w dniu pierwszego zastrzyku.

Najpierw należy aktywować wstrzykiwacz

- **Przed wstrzyknięciem dawki** – przed wstrzyknięciem należy usunąć nadmiar płynu z nowego wstrzykiwacza. Czynność tę wykonuje się tylko raz i jest ona zwana „aktywacją”. Poniżej przedstawiono instrukcję jak to wykonać po kolei od Kroku 1 do Kroku 5.
- Aktywację wykonuje się aby upewnić się, że wstrzykiwacz działa poprawnie oraz że dawka leku podawana w pierwszym wstrzyknięciu jest prawidłowa.
- **Nie należy powtarzać** procesu aktywacji, gdyż pacjent nie uzyska 14 dawek leku z nowego wstrzykiwacza Lyxumia.

Na poniższych ilustracjach przedstawiono jak po aktywacji zmienia się okienko aktywacji na przycisku wstrzyknięcia znajdującym się na wstrzykiwaczu.

Nowy wstrzykiwacz

(okienko pomarańczowe)
(białe)



Wstrzykiwacz gotowy do wstrzyknięcia

(okienko



Wstrzykiwacz jest aktywowany i gotowy do wykonania wstrzyknięcia. Po aktywacji okienko pozostaje białe.

Jak aktywować nowy wstrzykiwacz Lyxumia

Krok 1 Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wstrzykiwacz



Obejrzeć płyn. Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny oraz nie zawierać cząstek. Jeśli jest inaczej, nie należy używać danego wstrzykiwacza. Skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Sprawdzić czy okienko aktywacji jest pomarańczowe

Krok 2 Nałożyć igłę i zdjąć osłonki igły



Należy zawsze używać **nowej igły** do aktywacji wstrzykiwacza.

Zdjąć folię ochronną z zewnętrznej osłonki igły.

Ustawić igłę w jednej linii ze wstrzykiwaczem. Utrzymywać igłę w linii prostej i nakręcić ją na wstrzykiwacz.



Gdy igła jest nieosłonięta, należy zachować ostrożność, aby uniknąć zranienia.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Zachować zewnętrzną osłonkę igły – będzie później potrzebna do zdjęcia igły.

Krok 3 Odciągnąć przycisk wstrzyknięcia



Pociągnąć mocno przycisk wstrzyknięcia aż do zatrzymania.



Strzałka wskazuje teraz w kierunku igły.

Krok 4 Nacisnąć i przytrzymać przycisk wstrzyknięcia, aby usunąć nadmiar płynu



Skierować igłę do odpowiedniego pojemnika (takiego jak kubek papierowy lub chusteczka), aby zebrać płyn i wyrzucić go.

Wcisnąć całkowicie przycisk wstrzyknięcia. Pacjent może odczuć lub usłyszeć „kliknięcie”.
Wcisnąc przycisk wstrzyknięcia policzyć powoli do 5, aby wypuścić pozostałe krople.



Jeśli nie wydostaje się płyn – patrz punkt „Pytania i odpowiedzi”.
Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest teraz białe.

Krok 5 Wstrzykiwacz jest teraz aktywowany.

Nie wolno ponownie aktywować wstrzykiwacza.

Nie ma konieczności wymiany igły pomiędzy aktywacją a pierwszym wstrzyknięciem leku.
Aby uzyskać informacje o pierwszym wstrzyknięciu – patrz bezpośrednio Punkt 3 – Krok C.

Odwrócić stronę

Punkt 3 – CODZIENNE UŻYTKOWANIE WSTRZYKIWACZA

Należy korzystać z poniższej instrukcji tylko wtedy, gdy okienko aktywacji jest białe.
Należy stosować tylko jedną dawkę leku dziennie.



Krok A. Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wstrzykiwacz



Obejrzeć płyn. Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny oraz nie zawierać cząstek. Jeśli jest inaczej, nie należy używać danego wstrzykiwacza.
W przypadku stwierdzenia pęcherzyków powietrza patrz punkt „Pytania i odpowiedzi”.

Sprawdzić liczbę dawek pozostałych we wstrzykiwaczu. Liczba ta wskazana jest pozycją czarnego tłoczka na skali dawki.

Sprawdzić, czy okienko aktywacji jest białe. Jeśli jest ono pomarańczowe, patrz Punkt 2.

Sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, czy pacjent ma właściwy lek.

Krok B. Nalożyć nową igłę i zdjąć osłonki igły



Należy zawsze używać **nowej igły** do każdego wstrzyknięcia.

Zdjąć folię ochronną z zewnętrznej osłonki igły.

Ustawić igłę w jednej linii ze wstrzykiwaczem. Utrzymywać igłę w linii prostej i nakręcić ją na wstrzykiwacz.



Gdy igła jest nieosłonięta, należy zachować ostrożność aby uniknąć zranienia.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Zachować zewnętrzną osłonkę igły – będzie później potrzebna do zdjęcia igły.

Krok C. Odciągnąć przycisk wstrzyknięcia



Pociągnąć mocno przycisk wstrzyknięcia aż do zatrzymania.



Strzałka wskazuje teraz w kierunku igły.

Krok D. Nacisnąć i przytrzymać przycisk wstrzyknięcia, aby podać dawkę leku



Uchwycić fałd skóry i wprowadzić igłę (patrz punkt „Miejsca wstrzyknięcia”, aby uzyskać informacje w jakich obszarach ciała można wstrzykiwać lek).

Wcisnąć całkowicie przycisk wstrzyknięcia. Pacjent może odczuć lub usłyszeć „kliknięcie”.

Wcisnąc przycisk wstrzyknięcia policzyć powoli do 5, aby podać pełną dawkę leku.

Dawka została wstrzyknięta. Wyjąć igłę ze skóry.

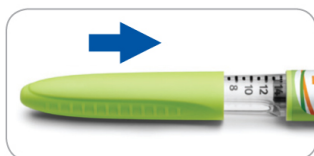
Krok E. Zdjąć i wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu



Umieścić osłonkę igły na płaskiej powierzchni. Wprowadzić igłę do zewnętrznej osłonki. Nałożyć zewnętrzną osłonkę igły.



Ścisnąć zewnętrzną osłonkę igły, aby uchwycić igłę i użyć osłonki do odkręcenia igły ze wstrzykiwacza.



Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć igłę, której się już nie używa. Zamknąć wstrzykiwacz nasadką.

Krok F. Należy powtórzyć wszystkie kroki z punktu 3 przy każdym wstrzyknięciu.

Wyrzucić wstrzykiwacz 14 dni po aktywacji. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy we wstrzykiwaczu zostało trochę leku.

Po wyrzuceniu zielonego wstrzykiwacza, prosimy przejść do **Punktu 4**, aby rozpocząć użytkowanie fioletowego wstrzykiwacza.

Punkt 4 – PRZEJŚCIE NA FIOLETOWY WSTRZYKIWACZ

Ukończone stosowanie zielonego wstrzykiwacza 10 mikrogramów



Zielony wstrzykiwacz Lyxumia 10 mikrogramów jest pusty, gdy czarny tłoczek znajduje się w pozycji „0” na skali dawek, a przycisku wstrzyknięcia nie można w pełni odciągnąć.

Po zużyciu zielonego wstrzykiwacza Lyxumia 10 mikrogramów, należy koniecznie kontynuować leczenie poprzez wykonanie kolejnego wstrzyknięcia fioletowym wstrzykiwaczem Lyxumia 20 mikrogramów, gdy nadejdzie pora podania leku. Tego wstrzykiwacza używa się w identyczny sposób.

Instrukcja użycia wstrzykiwacza 20 mikrogramów



Aktywacja fioletowego wstrzykiwacza Lyxumia 20 mikrogramów

Fioletowy wstrzykiwacz Lyxumia 20 mikrogramów należy również aktywować przed pierwszym użyciem. Należy postępować według wszystkich kolejnych kroków z Punktu 2.

Stosowanie fioletowego wstrzykiwacza Lyxumia 20 mikrogramów

Aby wstrzyknąć dawkę leku przy użyciu fioletowego wstrzykiwacza Lyxumia 20 mikrogramów, należy postępować według wszystkich kolejnych kroków z Punktu 3. Należy postępować codziennie według instrukcji z Punktu 3 aż do całkowitego opróżnienia wstrzykiwacza.

Tabela aktywacji i wyrzucania

W tabeli należy wpisać datę, kiedy wstrzykiwacz został aktywowany i datę wyrzucenia go 14 dni później.

Wstrzykiwacz	Data aktywacji	Data wyrzucenia
10 mikrogramów	/ /	/ /
20 mikrogramów	/ /	/ /

Przechowywanie

Informacje ogólne

- Przechowywać wstrzykiwacze Lyxumia w bezpiecznym miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Chronić wstrzykiwacze Lyxumia od brudu i kurzu.
- Zamykać wstrzykiwacz nasadką po każdym użyciu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować leku Lyxumia po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i pudełka. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed aktywacją wstrzykiwacza:

- Przechowywać nieużywane wstrzykiwacze Lyxumia w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C.
- Nie zamrażać wstrzykiwaczy Lyxumia i nie stosować leku Lyxumia jeśli był on uprzednio zamrożony.
- Przed użyciem pozostawić wstrzykiwacz do ogrzania do temperatury pokojowej.

Po aktywacji wstrzykiwacza:

- Po aktywacji przechowywać wstrzykiwacz Lyxumia w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać leku Lyxumia po aktywacji.
- Nie przechowywać wstrzykiwacza Lyxumia z nałożoną igłą. Nałożona igła może prowadzić do zanieczyszczenia i dostania się do leku powietrza, co może ujemnie wpłynąć na dokładność odmierzania podawanej dawki.
- Po aktywacji wstrzykiwacza Lyxumia można go używać przez okres do 14 dni. Wyrzucić wstrzykiwacz Lyxumia po 14 dniach używania. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy we wstrzykiwaczu zostało trochę leku.

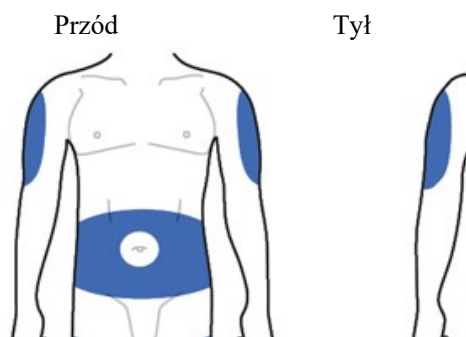
Usuwanie

- Przed wyrzuceniem wstrzykiwacza Lyxumia należy zamknąć go nasadką.
- Wyrzucając wstrzykiwacz Lyxumia należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.

Konserwacja

- Należy obchodzić się ostrożnie ze wstrzykiwaczem Lyxumia.
- Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza Lyxumia można czyścić wilgotną ściereczką.
- Nie zamaczać, nie myć ani nie smarować wstrzykiwacza Lyxumia płynami, może to doprowadzić do jego uszkodzenia.
- Jeśli pacjent uważa, że wstrzykiwacz Lyxumia jest uszkodzony, nie należy go używać. Nie należy próbować naprawiać wstrzykiwaczy.

Miejsca wstrzykiwania



Lek Lyxumia należy wstrzykiwać pod skórę i można go wstrzykiwać wyłącznie w obszary ciała oznaczone powyżej kolorem niebieskim. Obszary te to uda, brzuch i ramiona. Aby uzyskać informacje o prawidłowym sposobie wstrzykiwania, prosimy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pytania i odpowiedzi

Co zrobić jeśli zapomni się aktywować wstrzykiwacz Lyxumia lub wstrzyknie się lek przed aktywacją wstrzykiwacza?

Jeśli pacjent wstrzyknie sobie dawkę leku przed aktywacją wstrzykiwacza, nie należy tego poprawiać podając sobie kolejne wstrzyknięcie. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, aby uzyskać informacje o kontroli stężenia cukru we krwi.

Co zrobić jeśli we wkładzie znajdują się pęcherzyki powietrza?

Małe pęcherzyki powietrza we wkładzie są normalnym zjawiskiem – nie zaszkodzą one pacjentowi. Podana dawka leku ze wstrzykiwacza będzie prawidłowa i można nadal używać wstrzykiwacza stosując się do instrukcji. Aby uzyskać potrzebną pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Co zrobić jeśli podczas aktywacji nie wydostaje się ze wstrzykiwacza płyn?

Igła mogła się zatkać lub nie została prawidłowo założona. Zdjąć igłę ze wstrzykiwacza, założyć nową igłę i powtórzyć tylko Krok 4 i Krok 5. Jeśli wciąż nie wydostaje się płyn, wstrzykiwacz Lyxumia może być uszkodzony. Nie należy stosować danego opakowania leku Lyxumia do rozpoczynania leczenia. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

Co zrobić jeśli bardzo trudno jest całkowicie wcisnąć przycisk wstrzyknięcia?

Igła mogła się zatkać lub nie została prawidłowo założona. Wyjąć igłę ze skóry i zdjąć igłę ze wstrzykiwacza. Założyć nową igłę i powtórzyć tylko Krok D i Krok E. Jeśli wciąż bardzo trudno jest całkowicie wcisnąć przycisk wstrzyknięcia, wstrzykiwacz Lyxumia może być uszkodzony. Nie należy stosować danego opakowania leku Lyxumia do rozpoczynania leczenia. Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką.

W przypadku pojawienia się jakichkolwiek pytań dotyczących leku Lyxumia lub cukrzycy, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką lub skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego podanym w „Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika” leku Lyxumia: (dostarczonej osobno w opakowaniu).