

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 10 mikrogramov (μg) lixisenatidu (50 μg v 1 ml).

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 20 mikrogramov (μg) lixisenatidu (100 μg v 1 ml).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá dávka obsahuje 540 mikrogramov metakrezolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lyxumia je indikovaná na liečbu dospelých s diabetom mellitus 2. typu na dosiahnutie kontroly glykémie v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami a/alebo bazálnym inzulínom, ak tieto spolu s diétou a cvičením nepostačujú na adekvátnu kontrolu glykémie (dostupné údaje o rôznych kombináciach sú uvedené v častiach 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka: liečba sa začína dávkou 10 μg lixisenatidu jedenkrát denne počas 14 dní.

Udržiavacia dávka: fixná udržiavacia dávka je 20 μg lixisenatidu jedenkrát denne počnúc 15. dňom.

Na úvodnú dávku je k dispozícii Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok.

Na udržiavaciu dávku je k dispozícii Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok.

Ak sa Lyxumia pridáva k existujúcej liečbe metformínom, môže sa súčasná dávka metformínu zachovať bez zmeny.

Ak sa Lyxumia pridáva k existujúcej liečbe sulfonylureou alebo bazálnym inzulínom, možno zvážiť zníženie dávky sulfonylurey alebo bazálneho inzulínu kvôli zníženiu rizika hypoglykémie. Lyxumia sa nemá podávať v kombinácii s bazálnym inzulínom a sulfonylureou vzhľadom na zvýšené riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Používanie Lyxumie si nevyžaduje špecifické monitorovanie glykémie. Napriek tomu, ak sa Lyxumia používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom, môže byť monitorovanie glykémie lekárom alebo pacientom (selfmonitoring) nutné kvôli úprave dávok sulfonylurey alebo bazálneho inzulínu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

V súvislosti s vekom sa úprava dávky nevyžaduje.

Pacienti s poškodením obličiek

U pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým poškodením obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávok. U pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) alebo s terminálnym ochorením obličiek nie sú žiadne terapeutické skúsenosti, a preto sa používanie lixisenatidu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením pečene

U pacientov s poškodením pečene nie je potrebná úprava dávok (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lixisenatidu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lyxumia sa má podať subkutánnou injekciou do oblasti stehna, brucha alebo ramena. Lyxumia sa nemá podávať intravenózne ani intramuskulárne.

Injekcia sa podáva jedenkrát denne v priebehu jednej hodiny pred ktorýmkoľvek denným jedlom. Je výhodné, ak sa prandiálna injekcia Lyxumie podáva každý deň pred rovnakým denným jedlom, ktoré bolo vybrané ako najvhodnejšie. Ak sa vynechá dávka Lyxumie, musí sa podať v priebehu jednej hodiny pred ďalším jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

S používaním lixisenatidu u pacientov s diabetes mellitus 1. typu nie sú žiadne terapeutické skúsenosti a u týchto pacientov sa lixisenatid nemá používať. Lixisenatid sa nemá používať na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Akútna pankreatitída

Užívanie agonistov receptora glukagónu podobného peptidu-1 (glukagon-like peptid-1, GLP-1) sa spája s rizikom rozvoja akútnej pankreatitídy. Bolo hlásených niekoľko prípadov akútnej pankreatitídy v súvislosti s lixisenatidom, aj keď príčinná súvislosť sa nestanovila. Pacientov je nutné informovať o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa musí liečba lixisenatidom ukončiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, liečba lixisenatidom sa nesmie znovu začať. Treba zvýšiť opatrnosť u pacientov, ktorí majú pankreatitídu v anamnéze.

Ťažké gastrointestinálne ochorenie

Užívanie agonistov receptora GLP-1 môže byť spojené s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami. Lixisenatid sa doposiaľ neskúmal u pacientov s ťažkými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami vrátane ťažkej gastroparézy, a preto sa u týchto pacientov používanie lixisenatidu neodporúča.

Poškodenie obličiek

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) ani u pacientov s terminálnym ochorením obličiek nie sú žiadne terapeutické skúsenosti. Používanie Lyxumie u pacientov s ťažkým poškodením obličiek alebo s terminálnym ochorením obličiek sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hypoglykémia

Pacienti dostávajúci Lyxumiu súbežne so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom môžu mať zvýšené riziko hypoglykémie. Na zníženie rizika hypoglykémie je možné zvážiť redukciiu dávky

sulfonylurey alebo bazálneho inzulínu (pozri časť 4.2). Lixisenatid sa nemá dávať v kombinácii s bazálnym inzulínom a sulfonylureou vzhľadom na zvýšené riziko hypoglykémie.

Súbežne podávané lieky

Oneskorenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené lixisenatidom môže znížiť rýchlosť absorpcie perorálne podávaných liekov. Lixisenatid sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú perorálne lieky vyžadujúce rýchlu absorpciu v gastrointestinálnom trakte, dôkladné klinické monitorovanie alebo majú úzky terapeutický profil. Špecifické odporúčania pre užívanie takýchto liekov sú uvedené v časti 4.5.

Neskúmané populácie

Lixisenatid sa neskúmal v kombinácii s inhibítormi dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

Dehydratácia

Pacienti liečení lixisenatidom musia byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami a o opatreniach, ako sa vyvarovať nedostatku tekutín.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje metakrezol, ktorý môže spôsobovať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lixisenatid je peptid a nemetabolizuje sa cytochrómom P450. V štúdiách *in vitro* lixisenatid neovplyvňoval aktivitu izoenzýmov cytochrómu P450 ani testovaných humánnych transportérov. Oneskorenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené lixisenatidom môže znížiť rýchlosť absorpcie perorálne podávaných liekov. Pacienti dostávajúci lieky s úzkym terapeutickým profilom alebo lieky vyžadujúce dôkladné klinické monitorovanie musia byť dôkladne sledovaní, a to najmä na začiatku liečby lixisenatidom. Tieto lieky sa majú užívať vo vzťahu k lixisenatidu štandardným spôsobom. Ak sa užívajú takéto lieky s jedlom, pacientov treba poučiť, aby ich užívali s jedlom vtedy, keď si nepodávajú lixisenatid.

V prípade liekov, ktorých účinok obzvlášť závisí od prahu koncentrácie, ako sú napríklad antibiotiká, treba pacientov poučiť, aby ich užívali najmenej jednu hodinu pred podaním injekcie lixisenatidu alebo 4 hodiny po ňom.

Gastrorezistentné formy liekov obsahujúce látky citlivé na degradáciu v žalúdku sa majú podať jednu hodinu pred podaním injekcie lixisenatidu alebo 4 hodiny po ňom.

Paracetamol

Na vyhodnotenie účinku lixisenatidu na vyprázdňovanie žalúdka bol použitý ako modelový liek paracetamol. Po jednorazovom podaní paracetamolu 1000 mg sa AUC a $t_{1/2}$ paracetamolu nezmenili bez ohľadu na čas podania (pred alebo po podaní injekcie lixisenatidu). Pri podaní paracetamolu 1 hodinu po injekcii 10 µg lixisenatidu C_{max} paracetamolu poklesla o 29 %, pri podaní paracetamolu 4 hodiny po injekcii 10 µg lixisenatidu C_{max} paracetamolu poklesla o 31 % a medián t_{max} sa predĺžil v prvom prípade o 2 hodiny a v druhom prípade o 1,75 hodiny. Pri udržiavacej dávke 20 µg sa dá predpokladať ďalšie predĺženie t_{max} a zníženie C_{max} paracetamolu.

Pri podaní paracetamolu 1 hodinu pred lixisenatidom sa nepozoroval žiadny vplyv na C_{max} a t_{max} paracetamolu.

Na základe týchto výsledkov sa dá zhrnúť, že pre paracetamol sa nevyžaduje žiadna úprava dávky, ale v prípadoch, kedy je na dosiahnutie požadovanej účinnosti nutný rýchly nástup účinku, je potrebné vziať do úvahy predĺženie t_{max} pozorované pri podaní paracetamolu 1-4 hodiny po lixisenatide.

Perorálna antikoncepcia

Po jednorazovom podaní perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hodinu pred alebo 11 hodín po podaní 10 µg lixisenatidu sa hodnoty C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ a t_{max} etinylestradiolu a levonorgestrelu nezmenili.

Užitie perorálnej antikoncepcie 1 hodinu pred podaním alebo 4 hodiny po podaní lixisenatidu nemalo vplyv na AUC a $t_{1/2}$ etinylestradiolu a levonorgestrelu, zatiaľ čo hodnota C_{max} etinylestradiolu poklesla o 52 % (pri podaní 1 hodinu po lixisenatide) resp. 39 % (pri podaní 4 hodiny po lixisenatide) a hodnota C_{max} levonorgestrelu poklesla o 46 % (pri podaní 1 hodinu po lixisenatide) resp. o 20 % (pri podaní 4 hodiny po lixisenatide) a medián t_{max} sa predĺžil o 1 až 3 hodiny. Zníženie hodnoty C_{max} má obmedzenú klinickú relevanciu a úprava dávok perorálnej antikoncepcie sa nevyžaduje.

Atorvastatín

Keď sa podával lixisenatid v dávke 20 µg počas 6 dní vždy ráno spolu s atorvastatínom v dávke 40 mg, na expozíciu atorvastatínu to nemalo vplyv, avšak hodnota C_{max} poklesla o 31 % a t_{max} sa predĺžil o 3,25 hodiny.

Žiadne takéto zvýšenie t_{max} sa nepozorovalo, keď sa atorvastatín podával večer a lixisenatid ráno, ale u atorvastatínu sa AUC zvýšila o 27 % a hodnota C_{max} o 66 %.

Tieto zmeny nie sú klinicky relevantné a preto sa úprava dávky atorvastatínu pri súbežnom podávaní s lixisenatidom nevyžaduje.

Warfarín a iné kumarínové deriváty

Po súbežnom podávaní 25 mg warfarínu a opakovaných dávok lixisenatidu 20 µg sa nezaznamenali žiadne zmeny AUC ani INR (International Normalised Ratio), zatiaľ čo hodnota C_{max} sa znížila o 19 % a t_{max} sa predĺžil o 7 hodín.

Vzhľadom na tieto výsledky sa nevyžaduje pre warfarín podávaný súbežne s lixisenatidom žiadna úprava dávok; napriek tomu sa odporúča časté monitorovanie INR u pacientov užívajúcich warfarín a/alebo kumarínové deriváty, a to na začiatku a na konci liečby lixisenatidom.

Digoxín

Po súbežnom podávaní lixisenatidu v dávke 20 µg a digoxínu v dávke 0,25 mg v ustálenom stave sa AUC digoxínu nezmenila. t_{max} digoxínu sa predĺžil o 1,5 hodiny a hodnota C_{max} sa znížila o 26 %.

Vzhľadom na tieto výsledky sa úprava dávok digoxínu pri súbežnom podávaní s lixisenatidom nevyžaduje.

Ramipril

Po súbežnom podávaní lixisenatidu v dávke 20 µg a ramiprilu v dávke 5 mg počas 6 dní sa AUC ramiprilu zvýšila o 21 %, zatiaľ čo hodnota C_{max} poklesla o 63 %. AUC a C_{max} aktívneho metabolitu (ramiprilátu) sa nezmenili. t_{max} ramiprilu a ramiprilátu sa predĺžil približne o 2,5 hodiny.

Vzhľadom na tieto výsledky sa úprava dávok ramiprilu pri súbežnom podávaní s lixisenatidom nevyžaduje.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lyxumia sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lixisenatidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Lyxumia sa počas gravidity nemá používať. Namiesto nej sa odporúča podávať inzulín. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo ak zistí, že je tehotná, liečba Lyxumiou sa musí ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Lyxumia vylučuje do materského mlieka. Lyxumia sa počas dojčenia nemá používať.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lixisenatid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keď sa používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom, pacienti musia byť poučení o opatreniach ako zabrániť hypoglykémii v čase, keď vedú vozidlo alebo obsluhujú stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnn bezpečnostného profilu

Lyxumia bola podaná viac ako 2 600 pacientom buď samotná alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylureou (s metformínom alebo bez neho) alebo s bazálnym inzulínom (s metformínom alebo bez neho, so sulfonylureou alebo bez nej) v 8 veľkých štúdiách fázy III, kontrolovaných placebom alebo aktívnou liečbou.

Počas klinických štúdií boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami nauzea, vracanie a hnačka. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne a prechodné.

Okrem toho sa vyskytla hypoglykémia (keď sa Lyxumia používala v kombinácii so sulfonylureou a/alebo s bazálnym inzulínom) a bolesť hlavy.

U 0,4 % pacientov liečených Lyxumiou boli hlásené alergické reakcie.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií fázy III, kontrolovaných placebom alebo aktívnou liečbou počas celej liečby, sú uvedené v tabuľke 1. Tabuľka uvádza nežiaduce účinky s frekvenciou výskytu >5 %, ak bola frekvencia výskytu v skupine liečenej Lyxumiou vyššia ako v skupine liečenej všetkými komparátormi. V tabuľke sú zahrnuté aj nežiaduce reakcie s frekvenciou výskytu ≥ 1 % v skupine s Lyxumiou, ak bola frekvencia výskytu 2-krát vyššia ako vo všetkých skupinách s komparátormi.

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$).

V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií fázy III, kontrolovaných placebom alebo aktívnou liečbou počas celej liečby (vrátane času po uplynutí hlavnej liečby 24 týždňov v štúdiách, kde celková doba liečby trvala ≥ 76 týždňov).

Trieda orgánového systému	Frekvencia výskytu			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy		Chrípka Infekcie horných dýchacích ciest Cystitída Vírusová infekcia		
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (v kombinácii so sulfonylureou a/alebo bazálnym inzulínom)	Hypoglykémia (v kombinácii s metformínom samotným)		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty Somnolencia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie Hnačka	Dyspepsia		Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka
Poruchy pečene a žľových ciest			Cholelitiáza Cholecystitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pruritus v mieste vpichu		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

U pacientov užívajúcich Lyxumiu v monoterapii sa vyskytla symptomatická hypoglykémia u 1,7 % pacientov liečených lixisenatidom a u 1,6 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Keď sa Lyxumia používala v kombinácii s metformínom samotným, symptomatická hypoglykémia sa vyskytla u 7,0 % pacientov liečených lixisenatidom a u 4,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo počas celého obdobia liečby.

U pacientov užívajúcich Lyxumiu v kombinácii so sulfonylureou a metformínom sa vyskytla symptomatická hypoglykémia u 22,0 % pacientov liečených lixisenatidom a u 18,4 % pacientov s placebom počas celej doby liečby (absolútny rozdiel 3,6 %). Keď sa Lyxumia používala v kombinácii s bazálnym inzulínom spolu s metformínom alebo bez neho, symptomatická hypoglykémia sa vyskytla u 42,1 % pacientov liečených lixisenatidom a u 38,9 % pacientov s placebom počas celého obdobia liečby (absolútny rozdiel 3,2 %).

Počas celého obdobia liečby, keď sa Lyxumia podávala so sulfonylureou samotnou, sa vyskytla symptomatická hypoglykémia u 22,7 % pacientov liečených lixisenatidom oproti 15,2 % pri placebe

(absolútny rozdiel 7,5 %). Keď sa Lyxumia podávala so sulfonylureou a bazálnym inzulínom, vyskytla sa symptomatická hypoglykémia u 47,2 % pacientov liečených lixisenatidom v porovnaní s 21,6 % pri placebe (absolútny rozdiel 25,6 %).

Celkovo bol výskyt závažných symptomatických hypoglykémii počas celého obdobia liečby v klinických štúdiách fázy III, kontrolovaných placebom menej častý (0,4 % u pacientov s lixisenatidom a 0,2 % u pacientov s placebom).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy boli nauzea a vracanie. Výskyt nauzey bol vyšší v skupine s lixisenatidom (26,1 %) v porovnaní so skupinou s placebom (6,2 %) a výskyt vracania bol vyšší v skupine s lixisenatidom (10,5 %) ako v skupine s placebom (1,8 %). Tieto nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne a prechodné a vyskytovali sa v prvých troch týždňoch po začatí liečby. V ďalších týždňoch ich výskyt postupne ubúdala.

Reakcie v mieste vpichu

Reakcie v mieste vpichu počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy boli hlásené u 3,9 % pacientov liečených Lyxumiou a u 1,4 % pacientov s placebom. Väčšinou boli tieto reakcie mierne a obvykle nevedli k ukončeniu liečby.

Immunogenicita

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcich proteíny alebo peptidy, môžu sa u pacientov liečených Lyxumiou vyvinúť protilátky proti lixisenatidu. V štúdiách kontrolovaných placebom malo na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy 69,8 % pacientov liečených lixisenatidom pozitívny nález týchto protilátok. Percento pacientov s pozitívnym nálezom protilátok bolo podobné aj na konci 76-týždňovej liečebnej fázy. Po skončení 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy malo 32,2 % pacientov pozitívny nález protilátok a koncentrácia týchto protilátok bola nad dolnou hranicu kvantifikácie; po uplynutí celých 76 týždňov liečby malo 44,7 % pacientov koncentráciu protilátok nad dolnou hranicu kvantifikácie. Po ukončení liečby bolo niekoľko pacientov s pozitívnym nálezom protilátok sledovaných, pričom v priebehu 3 mesiacov percento pokleslo približne na 90 % a po 6 mesiacoch alebo neskôr na 30 %.

Zmena HbA_{1c} z východiskovej hodnoty bola podobná bez ohľadu na nález protilátok (pozitívny alebo negatívny).

V skupine pacientov liečených lixisenatidom, u ktorých sa merala hodnota HbA_{1c}, malo 79,3 % pacientov nález protilátok buď negatívny, alebo ich koncentrácia bola pod dolnou hranicu kvantifikácie a ďalších 20,7 % pacientov malo kvantifikovateľnú koncentráciu protilátok. V podskupine pacientov (5,2 %) s najvyššou hladinou protilátok bolo priemerné zlepšenie hladiny HbA_{1c} v 24. týždni a v 76. týždni klinicky relevantné, bola však zaznamenaná variabilita v glykemickej odpovedi a u 1,9 % pacientov hladina HbA_{1c} nepoklesla vôbec. Nález protilátok (pozitívny alebo negatívny) nie je prediktorom zníženia hladiny HbA_{1c} u jednotlivých pacientov.

V celkovom bezpečnostnom profile pacientov bez ohľadu na nález protilátok nebol rozdiel, s výnimkou zvýšenej incidencie reakcií v mieste vpichu (4,7 % u pacientov s pozitívnym nálezom protilátok oproti 2,5 % u pacientov s negatívnym nálezom protilátok počas celej liečebnej fázy). Bez ohľadu na nález protilátok bola väčšina reakcií v mieste vpichu mierna.

Skrížená reaktivita medzi natívnym glukagónom a endogénnym GLP-1 sa nezaznamenala.

Alergické reakcie

Alergické reakcie pravdepodobne spojené s lixisenatidom (ako je anafylaktická reakcia, angioedém a žihľavka) boli počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy v klinickej štúdii zaznamenané u 0,4 % pacientov liečených lixisenatidom v porovnaní s menej ako 0,1 % pacientov s placebom.

Anafylaktické reakcie boli hlásené u 0,2 % pacientov liečených lixisenatidom, oproti nule u pacientov v skupine s placebom. Väčšina týchto reakcií bola mierna.

Počas klinických štúdií s lixisenatidom bol hlásený jeden prípad anafylaktoidnej reakcie.

Srdcový rytmus

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa po podaní 20 µg lixisenatidu pozorovalo prechodné zvýšenie srdcového rytmu. U pacientov s lixisenatidom v porovnaní s pacientmi s placebom boli hlásené srdcové arytmie, najmä tachykardia (0,8 % oproti <0,1 %) a palpitácie (1,5 % oproti 0,8 %).

Ukončenie liečby

Incidenca ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy bola 7,4 % u pacientov liečených Lyxumiou v porovnaní s 3,2 % u pacientov s placebom.

Najčastejším nežiaducim účinkom, ktorý viedol k prerušeniu liečby v skupine s lixisenatidom, bola nauzea (3,1 %) a vracanie (1,2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií boli podávané pacientom s diabetom 2. typu dávky do 30 µg lixisenatidu dvakrát denne v štúdiu trvajúcej 13 týždňov. Pozoroval sa zvýšený výskyt gastrointestinálnych porúch. V prípade predávkovania sa musí iniciovať vhodná podporná liečba podľa klinických prejavov a príznakov pacienta a dávku lixisenatidu je potrebné znížiť na predpísanú dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1),
ATC kód: A10BJ03

Mechanizmus účinku

Lixisenatid je selektívny agonista receptorov GLP-1. Na GLP-1 receptor sa prirodzene viaže natívny GLP-1, endogénny inkretínový hormón, ktorý v beta-bunkách pankreasu potencie sekréciu inzulínu závislú od glykémie.

Mechanizmus účinku lixisenatidu spočíva v špecifickej interakcii s receptormi GLP-1, čo má za následok zvýšenie produkcie intracelulárneho cyklického adenosín monofosfátu (cAMP). Lixisenatid stimuluje sekréciu inzulínu pri zvýšenej hladine glykémie, ale nie pri normoglykémii, čo obmedzuje riziko hypoglykémie. Súčasne potláča sekréciu glukagónu. V prípade hypoglykémie zostáva sekrécia glukagónu zachovaná.

Lixisenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím znižuje postprandiálny vzostup hladiny glykémie v obeh.

Farmakodynamické účinky

Lixisenatid pri podávaní jedenkrát denne zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom okamžitého a pretrvávajúceho vplyvu na zníženie postprandiálnej aj lačnej glykémie u pacientov s diabetom 2. typu.

Tento účinok na postprandiálnu glykémiu sa potvrdil v 4-týždňovej klinickej štúdiu porovnávajúcej lixisenatid s liraglutidom v dávke 1,8 mg jedenkrát denne v kombinácii s metformínom. Zníženie AUC_{0:30-4:30 h} plazmatickej glukózy po testovanom jedle bolo v porovnaní s východiskovými hodnotami : -12.61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) v skupine s lixisenatidom a -4.04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) v skupine s liraglutidom. Potvrdilo sa to aj v 8-týždňovej štúdiu porovnávajúcej lixisenatid s liraglutidom podávanými pred raňajkami v kombinácii s inzulínom glargín s metformínom alebo bez neho.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lyxumie sa hodnotila v deviatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, zahŕňala 4508 pacientov s diabetom typu 2 (2869 pacientov randomizovaných na lixisenatid, 47,5 % mužov a 52,5 % žien a 517 malo 65 rokov a viac).

Účinnosť Lyxumie bola tiež hodnotená v dvoch randomizovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných štúdiách (oproti exenatidu alebo oproti inzulínu glulizínu) a v štúdii v čase jedla (celkovo u 1067 pacientov randomizovaných na lixisenatid).

Účinnosti a bezpečnosti Lyxumie u pacientov starších ako 70 rokov sa venovala špecifická placebom kontrolovaná štúdia (176 pacientov randomizovaných na lixisenatid, vrátane 62 pacientov ≥ 75 rokov).

Navyše, do dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej kardiovaskulárnej výslednej štúdie (ELIXA) bolo zaradených 6068 pacientov s diabetom typu 2, s predchádzajúcim akútnym koronárnym syndrómom (3034 randomizovaných na lixisenatid, vrátane 198 pacientov ≥ 75 rokov a 655 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek).

V dokončených štúdiách fázy III sa pozorovalo, že približne 90 % pacientov bolo na konci 24-týždňovej liečebnej fázy schopné zotrvať na udržiavacej dávke 20 μg Lyxumie jedenkrát denne.

- Glykemická kontrola

Pridavná liečba k perorálnym antidiabetikám

Lyxumia v kombinácii s metformínom, sulfonylureou, pioglitazónom alebo s kombináciami týchto liekov preukázala v porovnaní s placebom klinicky i štatisticky významné zníženie hladín HbA_{1c} , hladiny glykémie nalačno a glykémie 2 hodiny po testovanom jedle, čo bolo hodnotené po skončení 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy v klinických štúdiách (tabuľka 2 a 3). Zníženie hladiny HbA_{1c} bolo štatisticky významné pri podaní lieku jedenkrát denne a to ráno alebo večer. Tento účinok na hladinu HbA_{1c} bol udržateľný v dlhodobých štúdiách počas celých 76 týždňov.

Pridavná liečba k samotnému metformínu

Tabuľka 2: Placebom kontrolované štúdie liečby v kombinácii s metformínom (výsledky po 24 týždňoch).

Metformín ako základná liečba					
	lixisenatid 20 μg (N= 160)	placebo (N= 159)	lixisenatid 20 μg		placebo (N= 170)
			ráno (N= 255)	večer (N= 255)	
priemer HbA_{1c} (%)					
východisková hodnota	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pacienti (%)					
dosahujúci $\text{HbA}_{1c} < 7,0$ %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Priemerná telesná					

hmotnosť (kg)	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Východisková hodnota					
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

V klinickej štúdii kontrolovanej aktívnou liečbou sa na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy ukázalo zníženie hladiny HbA_{1c} pri podávaní Lyxumie jedenkrát denne o -0,79 % v porovnaní s -0,96 % pri exenatide podávanom dvakrát denne s priemerným liečebným rozdielom 0,17 % (95 % CI: 0,033, 0,297) a v skupine s lixisenatidom dosiahlo hladinu HbA_{1c} do 7 % podobné percento pacientov (48,5 %) ako v skupine s exenatidom (49,8 %).

Výskyt nauzey bol u 24,5 % pacientov liečených lixisenatidom v porovnaní s 35,1 % u pacientov s exenatidom podávaným dvakrát denne a výskyt symptomatickej hypoglykémie bol po 24 týždňovej hlavnej liečebnej fáze lixisenatidom 2,5 % oproti 7,9 % v skupine liečenej exenatidom.

V otvorenej 24-týždňovej štúdii nebol lixisenatid podávaný pred hlavným denným jedlom horší, ako lixisenatid podávaný pred raňajkami, pokiaľ ide o zníženie HbA_{1c} (LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote: -0,65 % oproti -0,74 %). Podobný pokles HbA_{1c} sa pozoroval bez ohľadu na to, ktoré denné jedlo bolo vybrané ako hlavné (raňajky, obed alebo večera). Na konci štúdie dosiahlo 43,6 % (skupina s hlavným jedlom) a 42,8 % (skupina s raňajkami) pacientov hodnotu HbA_{1c} nižšiu ako 7 %. Nevoľnosť bola hlásená u 14,7 % pacientov v skupine s hlavným jedlom a 15,5 % pacientov v skupine s raňajkami a symptomatická hypoglykémia u 5,8 % pacientov v skupine s hlavným jedlom a 2,2 % pacientov v skupine s raňajkami.

Pridavná liečba k sulfonylurey samotnej alebo v kombinácii s metformínom

Tabuľka 3: Placebom kontrolovaná štúdia v kombinácii so sulfonylureou (výsledky po 24 týždňoch)

	sulfonylurea ako základná liečba s metformínom alebo bez neho	
	lixisenatid 20 µg (N= 570)	placebo (N= 286)
priemer HbA_{1c} (%)		
východisková hodnota	8,28	8,22
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-0,85	-0,10
pacienti (%)		
dosahujúci HbA_{1c} <7,0%	36,4	13,5
priemerná telesná hmotnosť (kg)		
východisková hodnota	82,58	84,52
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-1,76	-0,93

Pridavná liečba k pioglitazónu samotnému alebo v kombinácii s metformínom

V klinickej štúdii na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy pridanie lixisenatidu k pioglitazónu bez metformínu alebo s ním spôsobilo u pacientov nedostatočne kontrolovaných pioglitazónom pokles HbA_{1c} z východiskovej hodnoty o 0,90 % v porovnaní s poklesom z východiskovej hodnoty o 0,34 %

v skupine s placebom. Na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy dosiahlo 52,3 % pacientov s lixisenatidom HbA_{1c} menej ako ako 7 % v porovnaní s 26,4 % v skupine s placebom. Počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy bola hlásená nauzea u 23,5 % pacientov v skupine s lixisenatidom v porovnaní s 10,6 % v skupine s placebom a symptomatická hypoglykémia bola hlásená u 3,4 % pacientov s lixisenatidom v porovnaní s 1,2 % v skupine s placebom.

Pridavná liečba k bazálnemu inzulínu

Pridanie Lyxumie k liečbe bazálnym inzulínom samotným alebo ku kombinácii s bazálnym inzulínom a metformínom alebo kombinácii s bazálnym inzulínom a sulfonylureou malo za následok v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie hladiny HbA_{1c} a postprandiálnej glykémie meranej dve hodiny po testovanom jedle.

Tabuľka 4: Placebom kontrolované štúdie v kombinácii s bazálnym inzulínom (výsledky po 24 týždňoch)

	bazálny inzulín ako základná liečba samotný alebo v kombinácii s metformínom		bazálny inzulín ako základná liečba samotný alebo v kombinácii so sulfonylureou *	
	lixisenatid 20 µg (N= 327)	placebo (N= 166)	lixisenatid 20 µg (N= 154)	placebo (N= 157)
priemer HbA_{1c} (%)				
východisková hodnota	8,39	8,38	8,53	8,53
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
pacienti (%)				
dosahujúci HbA_{1c} <7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
priemerné trvanie liečby bazálnym inzulínom vo východiskovom bode (roky)	3,06	3,2	2,94	3,01
priemerná zmena dávky bazálneho inzulínu (U)	53,62	57,65	24,87	24,11
východisková hodnota				
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
priemerná telesná hmotnosť (kg)				
východisková hodnota	87,39	89,11	65,99	65,60
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*uskutočnilo sa v Ázijskej populácii

Vykonal sa klinická štúdia u pacientov bez predchádzajúcej liečby inzulínom nedostatočne kontrolovaných doterajšou liečbou perorálnymi antidiabetikami. Táto štúdia pozostávala z 12 týždňového obdobia “run-in”, počas ktorého sa začala liečba inzulínom glargín a jeho titrácia a

z 24 týždňového obdobia liečby, počas ktorého pacienti dostávali buď lixisenatid alebo placebo v kombinácii s inzulínom glargín a metformínom s tiazolidíndiónmi (glitazónmi) alebo bez nich. Počas tohto obdobia bol stále priebežne titrovaný inzulín glargín.

Počas 12 týždňov "run-in" obdobia spôsobilo pridanie a titrácia inzulínu glargínu pokles HbA_{1c} približne o 1 %. Pridanie lixisenatidu viedlo k štatisticky významnejšiemu poklesu HbA_{1c} o 0,71 % v skupine s lixisenatidom v porovnaní s 0,40 % v skupine s placebom. Na konci 24 týždňového obdobia liečby dosiahlo 56,3% pacientov s lixisenatidom HbA_{1c} menej ako 7 % v porovnaní s 38,5 % pacientov s placebom.

Počas obdobia liečby 24 týždňov bola hlásená najmenej jedna príhoda symptomatickej hypoglykémie u 22,4 % pacientov s lixisenatidom v porovnaní s 13,5 % pacientov v skupine s placebom. Výskyt hypoglykémie sa zvýšil hlavne v skupine s lixisenatidom počas prvých 6 týždňov liečby a potom bol podobný ako v skupine s placebom.

Pacienti s diabetom 2. typu, liečení bazálnym inzulínom v kombinácii s 1 – 3 perorálnymi antidiabetikami boli zaradení do otvorenej randomizovanej štúdie pre zintenzívnenie inzulínovej liečby. Po 12 týždňoch optimálnej titrácie inzulínu glargínu s metformínom alebo bez neho, boli nedostatočne kontrolovaní pacienti randomizovaní na pridanie jednorazovej dávky lixisenatidu alebo jednorazovej dávky (QD, quaque die) inzulínu glulizínu (obidve pred hlavným jedlom) alebo inzulínu glulizínu podávaného trikrát denne (TID, ter in die) počas 26 týždňov.

Úroveň zníženia HbA_{1c} bola vrámci skupín (tabuľka 5) porovnateľná.

Na rozdiel od oboch liečebných režimov inzulínom glulizínom, lixisenatid znižuje telesnú hmotnosť (tabuľka 5). Výskyt symptomatických hypoglykemických udalostí bol nižší pri lixisenatide (36 %), v porovnaní s inzulínom glulizínom QD (47 %) a TID (52 %).

Tabuľka 5: Aktívne kontrolovaná štúdia v kombinácii s bazálnym inzulínom s metformínom alebo bez neho (26 týždňové výsledky) – (mITT) a bezpečnosť populácie

	Lixisenatid	Inzulín glulizín QD	Inzulín glulizín TID
Priemerný HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS zmena oproti východiskovej hodnote	-0,63	-0,58	-0,84
LS priemerný rozdiel (SE) lixisenatidu oproti 95% CI		-0,05 (0,059) (-0,170 až 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 až 0,328)
Priemerná telesná hmotnosť	N = 297	N = 298	N = 295
LS zmena oproti východiskovej hodnote	-0,63	+1,03	+1,37
LS priemerný rozdiel (SE) lixisenatidu oproti 95% CI		-1,66 (0,305) (-2,257 až -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 až -1,396)*

*p<0,0001

- Hladina glykémie nalačno

V placebom kontrolovaných štúdiách sa na konci hlavných 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy pohybovalo zníženie glykémie nalačno v dôsledku podávania Lyxumie v rozsahu od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 až 21,4 mg/dl) v porovnaní s východiskovými hodnotami.

- Postprandiálna glykémia

Liečba Lyxumiou mala za následok zníženie postprandiálnej glykémie 2 hodiny po testovanom jedle, čo je lepší štatisticky významný výsledok v porovnaní s placebom bez ohľadu na základnú liečbu. Na konci 24 týždňov liečby sa zníženie postprandiálnej glykémie oproti východiskovej hodnote pohybovalo pri podávaní Lyxumie od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 až 143,3 mg/dl), a to vo všetkých štúdiách, kde sa sledovala postprandiálna glykémia; 26,2 % až 46,8 % pacientov malo absolútnu hodnotu postprandiálnej glykémie do 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Telesná hmotnosť

Liečba Lyxumiou v kombinácii s metformínom a/alebo so sulfonylureou viedla k pretrvávajúcej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote vo všetkých kontrolovaných štúdiách; po 24 týždňoch liečby sa hodnota pohybovala od -1,76 kg do -2,96 kg.

Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v rozsahu od -0,38 kg do -1,80 kg sa pozorovala aj u pacientov dostávajúcich stabilnú dávku bazálneho inzulínu samotného alebo v kombinácii s metformínom alebo sulfonylureou.

U pacientov, ktorí ešte len začali dostávať inzulín, sa v skupine s lixisenatidom telesná hmotnosť takmer nezmenila, zatiaľ čo v skupine s placebom sa ukázalo jej zvýšenie.

Zníženie telesnej hmotnosti pretrvávalo v dlhodobých štúdiách až 76 týždňov.

Zníženie telesnej hmotnosti nezáviselo od výskytu nauzey a vracania.

- Funkcia beta buniek

Klinické štúdie s Lyxumiou preukázali zlepšenie funkcie beta buniek meranej pomocou modelu homeostatického hodnotenia funkcie beta buniek (HOMA-β).

U pacientov s diabetom 2.typu (n=20) sa po jedinej dávke Lyxumie preukázalo obnovenie prvej fázy sekrécie inzulínu ako odpoveď na podanie intravenózneho bolusu glukózy.

- Kardiovaskulárne parametre

V žiadnej placebom kontrolovanej klinickej štúdii fázy III sa nezaznamenalo zvýšenie priemernej srdcovej frekvencie u pacientov s diabetom 2.typu.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy III sa pozorovalo zníženie systolického krvného tlaku až o 2,1 mmHg a zníženie diastolického krvného tlaku až o 1,5 mmHg.

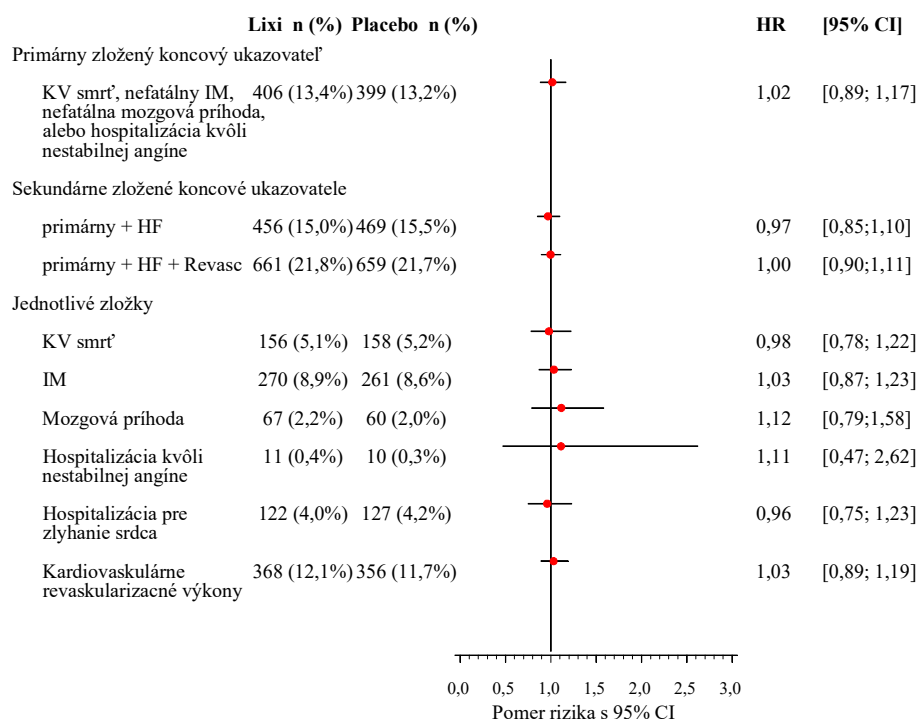
Štúdia ELIXA bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, medzinárodná štúdia, ktorá hodnotila kardiovaskulárne (KV) výsledky počas liečby lixisenatidom u pacientov s diabetom mellitus typu 2 po nedávnom akútnom koronárnom syndróme.

Celkovo bolo randomizovaných 6068 pacientov v pomere 1:1 do skupín buď s placebom alebo lixisenatidom 20 µg (nasledujúc po úvodnej dávke 10 µg počas prvých 2 týždňov).

Deväťdesiatšesť percent pacientov v oboch liečebných skupinách štúdiu ukončilo v súlade s protokolom a vitálny status bol známy na konci štúdie pre 99,0 % pacientov v skupine s lixisenatidom a pre 98,6 % pacientov v skupine s placebom. Stredná dĺžka trvania liečby bola 22,4 mesiacov v skupine s lixisenatidom a 23,3 mesiacov v skupine s placebom a medián ďalšieho trvania štúdie bol 25,8 a 25,7 mesiacov, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota HbA1c (±SD) bola na začiatku v skupine s lixisenatidom 7,72 (±1,32) % a 7,64 (±1,28) % v skupine s placebom a po 24 mesiacoch 7,46 (±1,51) % v skupine s lixisenatidom a 7,61 (±1,48) % v skupine s placebom.

Výsledky primárnych a sekundárnych zložených koncových ukazovateľov účinnosti a výsledky všetkých jednotlivých zložiek zložených koncových ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1: “Forest” graf: analýza každej jednotlivej kardiovaskulárnej príhody – ITT populácia



KV: kardiovaskulárny, IM: infarkt myokardu, HF: hospitalizácia pre zlyhanie srdca, Revasc: kardiovaskulárne revaskularizačné výkony, HR: pomer rizika, CI: interval spoľahlivosti.

Starší ľudia

Osoby vo veku 70 rokov a staršie

Účinnosť a bezpečnosť lixisenatidu u osôb vo veku 70 rokov a starších, s diabetom typu 2 bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii trvajúcej 24 týždňov. Slabí pacienti, vrátane pacientov ohrozených podvýživou, pacienti s nedávnymi kardiovaskulárnymi príhodami a pacienti so stredne ťažkou až ťažkou kognitívnou poruchou boli vylúčení. Súhrnne bolo randomizovaných 350 pacientov (randomizovaní v pomere 1:1). Celkovo, 37 % pacientov bolo vo veku 75 rokov a starších (N=131) a 31 % malo stredne ťažké poškodenie obličiek (N=107). Pacienti dostávali stabilnú dávku(y) perorálnych antidiabetík (oral antidiabetic drug, OAD) a/alebo bazálny inzulín ako základnú liečbu. Deriváty sulfonylmočoviny alebo glinidy neboli použité s bazálnym inzulínom ako základná liečba.

Lixisenatid preukázal výrazné zlepšenie HbA1c (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom; 95 % CI: -0,810 % až -0,464 %; $p < 0,0001$) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8,0 %.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lyxumiou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s diabetom mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní lixisenatidu pacientom s diabetom 2. typu sa lixisenatid rýchlo vstrebáva bez ohľadu na podanú dávku. Bez ohľadu na podanú dávku lixisenatidu a na to, či sa podáva jednorazovo alebo vo viacerých dávkach, u pacientov s diabetom 2. typu je medián t_{max} 1 až 3,5 hodiny. V rýchlosti absorpcie po subkutánnom podaní lixisenatidu do oblasti brucha, stehna alebo paže nie sú žiadne klinicky relevantné rozdiely.

Distribúcia

Lixisenatid má stredne veľký stupeň väzbovosti na humánne proteíny (55%). Zdanlivý distribučný objem po subkutánnom podaní lixisenatidu (Vz/F) je približne 100 l.

Biotransformácia a eliminácia

Lixisenatid je peptid a ako taký sa eliminuje glomerulárnou filtráciou, potom podlieha tubulárnej reabsorpcii a následnej metabolickej degradácii, pričom vznikajú menšie peptidy a aminokyseliny, ktoré sa opäť stávajú súčasťou metabolizmu proteínov.

Po podaní viacerých dávok pacientom s diabetom 2. typu bol priemerný terminálny polčas približne 3 hodiny a priemerný zdanlivý klírens (CL/F) približne 35 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením obličiek

U pacientov s ľahkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu kalkulovaný Cockcroftovou-Gaultovou rovnicou 60-90 ml/min) bola AUC zvýšená o 46 %, so stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min) bola AUC zvýšená o 51% a u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min) bola AUC zvýšená o 87%.

Pacienti s poškodením pečene

Vzhľadom na to, že lixisenatid sa primárne vylučuje obličkami, neuskutočnila sa žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s akútnym alebo chronickým poškodením pečene. Predpokladá sa, že poškodenie pečene nemá vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Pohlavie

Pohlavie nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Rasa

Z farmakokinetických štúdií, ktoré boli vykonané u kaukazskej, japonskej a čínskej populácie, vyplýva, že etnický pôvod nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Starší ľudia

Vek nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu. Vo farmakokinetickej štúdii u nediabetikov viedlo podanie 20 µg lixisenatidu v staršej populácii (11 ľudí vo veku od 65 do 74 rokov a 7 ľudí nad 75 rokov) k priemernému zvýšeniu AUC lixisenatidu o 29 % v porovnaní s 18 účastníkmi štúdie vo veku od 18 do 45 rokov, čo je pravdepodobne spôsobené zníženou funkciou obličiek v staršej populácii.

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť nemá žiadny klinicky relevantný účinok na AUC lixisenatidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií bezpečnosti, farmakológie a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dvojročnej štúdii karcinogenity pri subkutánnom podávaní boli u laboratórnych potkanov a myší pozorované neletálne karcinómy tyroidných C-buniek, kde sa považoval za ich príčinu negenotoxický mechanizmus sprostredkovaný GLP-1 receptorom, na ktorý sú hlodavce zvlášť citlivé. Hyperplázia C-buniek a adenóm sa pozorovali pri akejkoľvek dávke u potkanov a dávku bez efektu (no observed adverse effect level, NOAEL) nebolo možné stanoviť. U myší sa tieto účinky vyskytovali pri expozícii viac ako 9,3 násobne prevyšujúcej expozíciu humánnych terapeutických dávok. Karcinóm C-buniek sa u myší nepozoroval a u potkanov sa C-bunkový karcinóm vyskytol pri expozícii zodpovedajúcej expozícii približne 900-násobku humánnej terapeutической dávky. V dvojročnej štúdii karcinogenity pri subkutánnom podávaní u myší sa zaznamenali 3 prípady adenokarcinómu endometria v skupine liečenej strednou dávkou so štatisticky významným zvýšením, čo zodpovedá 97-násobnej expozícii. Nebol preukázaný žiadny účinok súvisiaci s liečbou.

Štúdie na zvieratách neodhalili priamy negatívny vplyv na samčiu fertilitu u potkanov. U psov liečených lixisenatidom sa pozorovali reverzibilné testikulárne a epididymálne lézie. U zdravých mužov sa nepozoroval žiadny súvisiaci účinok na spermatogézu. V štúdiách embryo-fetálneho vývoja sa pozorovali malformácie, retardácia rastu, retardácia osifikácie a defekty skeletu u potkanov pri všetkých dávkach (5-násobné expozície v porovnaní s humánnou expozíciou) a u králikov pri vysokých dávkach (32-násobné expozície v porovnaní s humánnou expozíciou) lixisenatidu. U obidvoch druhov sa pozorovala mierna maternálna toxicita pozostávajúca z nízkeho príjmu potravy a zníženej telesnej hmotnosti. Neonatálny rast u samcov potkanov vystavených vysokým dávkam lixisenatidu v neskorých fázach gestácie a v období laktácie bol spomalený a mierne sa zvýšila úmrtnosť mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol 85%
trihydrát octanu sodného
metionín
metakrezol
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom použití: 14 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2°C - 8°C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať mimo mraziacej časti chladničky.

Po prvom použití

Uchovávať pri teplote do 30°C. Neuchovávať v mrazničke.
Neuchovávať s nasadenou ihlou. Uchovávať s krytom nasadeným na pere na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Náplň zo skla typu I s gumeným (bromobutyl) piestom, prírubové viečko (hliník) s vloženými laminovanými tesniacimi diskami (bromobutyllová guma z vnútornej strany a polyizoprénná z vonkajšej strany). Náplň je vložená do jednorazového pera.

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok
Každé zelené naplnené pero obsahuje 3 ml roztoku, čo zodpovedá 14 dávkam po 10 µg lixisenatidu.
Balenie obsahuje 1 zelené naplnené pero.

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok
Každé fialové naplnené pero obsahuje 3 ml roztoku, čo zodpovedá 14 dávkam po 20 µg lixisenatidu.

Balenia obsahujú 1, 2 a 6 naplnených pier fialovej farby.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lyxumia sa nesmie použiť po zmrazení.

Lyxumia sa môže používať s jednorazovými ihlami veľkosti 29 až 32 G. Ihly nie sú súčasťou balenia. Pacient musí byť upozornený, že po každom použití je nutné ihlu zlikvidovať podľa miestnych požiadaviek a pero sa má uchovávať bez nasadenej ihly. Tieto opatrenia pomôžu predchádzať kontaminácii a možnému upchatiu ihly. To isté pero smie používať vždy len jeden pacient.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok
EU/1/12/811/001 (1 naplnené pero)

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok
EU/1/12/811/002 (1 naplnené pero)
EU/1/12/811/003 (2 naplnené perá)
EU/1/12/811/004 (6 naplnených pier)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. február 2013
Dátum posledného predĺženia: 18. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Balenie na začatie liečby

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 10 mikrogramov (μg) lixisenatidu (50 μg v 1 ml).

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 20 mikrogramov (μg) lixisenatidu (100 μg v 1 ml).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá dávka obsahuje 540 mikrogramov metakrezolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lyxumia je indikovaná na liečbu dospelých s diabetom mellitus 2.typu na dosiahnutie kontroly glykémie v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami a/alebo bazálnym inzulínom, ak tieto spolu s diétou a cvičením nepostačujú na adekvátnu kontrolu glykémie (dostupné údaje o rôznych kombináciách sú uvedené v častiach 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka: liečba sa začína dávkou 10 μg lixisenatidu jedenkrát denne počas 14 dní.

Udržiavacia dávka: fixná udržiavacia dávka je 20 μg lixisenatidu jedenkrát denne počnúc 15. dňom.

Ak sa Lyxumia pridáva k existujúcej liečbe metformínom, môže sa súčasná dávka metformínu zachovať bez zmeny.

Ak sa Lyxumia pridáva k existujúcej liečbe sulfonylureou alebo bazálnym inzulínom, možno zvážiť zníženie dávky sulfonylurey alebo bazálneho inzulínu kvôli zníženiu rizika hypoglykémie. Lyxumia sa nemá podávať v kombinácii s bazálnym inzulínom a sulfonylureou vzhľadom na zvýšené riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Používanie Lyxumie si nevyžaduje špecifické monitorovanie glykémie. Napriek tomu, ak sa Lyxumia používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom, môže byť monitorovanie glykémie lekárom alebo pacientom (selfmonitoring) nutné kvôli úprave dávok sulfonylurey alebo bazálneho inzulínu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

V súvislosti s vekom sa úprava dávky nevyžaduje.

Pacienti s poškodením obličiek

U pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým poškodením obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávok. U pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) alebo s terminálnym ochorením obličiek nie sú žiadne terapeutické skúsenosti, a preto sa používanie lixisenatidu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením pečene

U pacientov s poškodením pečene nie je potrebná úprava dávok (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lixisenatidu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lyxumia sa má podať subkutánnou injekciou do oblasti stehna, brucha alebo ramena. Lyxumia sa nemá podávať intravenózne ani intramuskulárne.

Injekcia sa podáva jedenkrát denne v priebehu jednej hodiny pred ktorýmkoľvek denným jedlom. Je výhodné, ak sa prandiálna injekcia Lyxumie podáva každý deň pred rovnakým denným jedlom, ktoré bolo vybrané ako najvhodnejšie. Ak sa vynechá dávka Lyxumie, musí sa podať v priebehu jednej hodiny pred ďalším jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

S používaním lixisenatidu u pacientov s diabetes mellitus 1. typu nie sú žiadne terapeutické skúsenosti a u týchto pacientov sa lixisenatid nemá používať. Lixisenatid sa nemá používať na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Akútna pankreatitída

Užívanie agonistov receptora glukagónu podobného peptidu-1 (glukagon-like peptid-1, GLP-1) sa spája s rizikom rozvoja akútnej pankreatitídy. Bolo hlásených niekoľko prípadov akútnej pankreatitídy v súvislosti s lixisenatidom, aj keď príčinná súvislosť sa nestanovila. Pacientov je nutné informovať o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa musí liečba lixisenatidom ukončiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, liečba lixisenatidom sa nesmie znovu začať. Treba zvýšiť opatrnosť u pacientov, ktorí majú pankreatitídu v anamnéze.

Ťažké gastrointestinálne ochorenie

Užívanie agonistov receptora GLP-1 môže byť spojené s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami. Lixisenatid sa doposiaľ neskúmal u pacientov s ťažkými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami vrátane ťažkej gastroparézy, a preto sa u týchto pacientov používanie lixisenatidu neodporúča.

Poškodenie obličiek

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) ani u pacientov s terminálnym ochorením obličiek nie sú žiadne terapeutické skúsenosti. Používanie Lyxumie u pacientov s ťažkým poškodením obličiek alebo s terminálnym ochorením obličiek sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hypoglykémia

Pacienti dostávajúci Lyxumiu súbežne so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom môžu mať zvýšené riziko hypoglykémie. Na zníženie rizika hypoglykémie je možné zvážiť redukciiu dávky

sulfonylurey alebo bazálneho inzulínu (pozri časť 4.2). Lixisenatid sa nemá dávať v kombinácii s bazálnym inzulínom a sulfonylureou vzhľadom na zvýšené riziko hypoglykémie.

Súbežne podávané lieky

Oneskorenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené lixisenatidom môže znížiť rýchlosť absorpcie perorálne podávaných liekov. Lixisenatid sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú perorálne lieky vyžadujúce rýchlu absorpciu v gastrointestinálnom trakte, dôkladné klinické monitorovanie alebo majú úzky terapeutický profil. Špecifické odporúčania pre užívanie takýchto liekov sú uvedené v časti 4.5.

Neskúmané populácie

Lixisenatid sa neskúmal v kombinácii s inhibítormi dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

Dehydratácia

Pacienti liečení lixisenatidom musia byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami a o opatreniach, ako sa vyvarovať nedostatku tekutín.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje metakrezol, ktorý môže spôsobovať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lixisenatid je peptid a nemetabolizuje sa cytochrómom P450. V štúdiách *in vitro* lixisenatid neovplyvňoval aktivitu izoenzýmov cytochrómu P450 ani testovaných humánnych transportérov. Oneskorenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené lixisenatidom môže znížiť rýchlosť absorpcie perorálne podávaných liekov. Pacienti dostávajúci lieky s úzkym terapeutickým profilom alebo lieky vyžadujúce dôkladné klinické monitorovanie musia byť dôkladne sledovaní, a to najmä na začiatku liečby lixisenatidom. Tieto lieky sa majú užívať vo vzťahu k lixisenatidu štandardným spôsobom. Ak sa užívajú takéto lieky s jedlom, pacientov treba poučiť, aby ich užívali s jedlom vtedy, keď si nepodávajú lixisenatid.

V prípade liekov, ktorých účinok obzvlášť závisí od prahu koncentrácie, ako sú napríklad antibiotiká, treba pacientov poučiť, aby ich užívali najmenej jednu hodinu pred podaním injekcie lixisenatidu alebo 4 hodiny po ňom.

Gastrorezistentné formy liekov obsahujúce látky citlivé na degradáciu v žalúdku sa majú podať jednu hodinu pred podaním injekcie lixisenatidu alebo 4 hodiny po ňom.

Paracetamol

Na vyhodnotenie účinku lixisenatidu na vyprázdňovanie žalúdka bol použitý ako modelový liek paracetamol. Po jednorazovom podaní paracetamolu 1000 mg sa AUC a $t_{1/2}$ paracetamolu nezmenili bez ohľadu na čas podania (pred alebo po podaní injekcie lixisenatidu). Pri podaní paracetamolu 1 hodinu po injekcii 10 µg lixisenatidu C_{max} paracetamolu poklesla o 29 %, pri podaní paracetamolu 4 hodiny po injekcii 10 µg lixisenatidu C_{max} paracetamolu poklesla o 31 % a medián t_{max} sa predĺžil v prvom prípade o 2 hodiny a v druhom prípade o 1,75 hodiny. Pri udržiavacej dávke 20 µg sa dá predpokladať ďalšie predĺženie t_{max} a zníženie C_{max} paracetamolu.

Pri podaní paracetamolu 1 hodinu pred lixisenatidom sa nepozoroval žiadny vplyv na C_{max} a t_{max} paracetamolu.

Na základe týchto výsledkov sa dá zhrnúť, že pre paracetamol sa nevyžaduje žiadna úprava dávky, ale v prípadoch, kedy je na dosiahnutie požadovanej účinnosti nutný rýchly nástup účinku, je potrebné vziať do úvahy predĺženie t_{max} pozorované pri podaní paracetamolu 1-4 hodiny po lixisenatide.

Perorálna antikoncepcia

Po jednorazovom podaní perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hodinu pred alebo 11 hodín po podaní 10 µg lixisenatidu sa hodnoty C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ a t_{max} etinylestradiolu a levonorgestrelu nezmenili.

Užitie perorálnej antikoncepcie 1 hodinu pred podaním alebo 4 hodiny po podaní lixisenatidu nemalo vplyv na AUC a $t_{1/2}$ etinylestradiolu a levonorgestrelu, zatiaľ čo hodnota C_{max} etinylestradiolu poklesla

o 52 % (pri podaní 1 hodinu po lixisenatide) resp. 39 % (pri podaní 4 hodiny po lixisenatide) a hodnota $C_{\max}$ levonorgestrelu poklesla o 46 % (pri podaní 1 hodinu po lixisenatide) resp. o 20 % (pri podaní 4 hodiny po lixisenatide) a medián $t_{\max}$ sa predĺžil o 1 až 3 hodiny. Zníženie hodnoty $C_{\max}$ má obmedzenú klinickú relevanciu a úprava dávok perorálnej antikoncepcie sa nevyžaduje.

Atorvastatín

Keď sa podával lixisenatid v dávke 20 µg počas 6 dní vždy ráno spolu s atorvastatínom v dávke 40 mg, na expozíciu atorvastatínu to nemalo vplyv, avšak hodnota $C_{\max}$ poklesla o 31 % a $t_{\max}$ sa predĺžil o 3,25 hodiny.

Žiadne takéto zvýšenie $t_{\max}$ sa nepozorovalo, keď sa atorvastatín podával večer a lixisenatid ráno, ale u atorvastatínu sa AUC zvýšila o 27 % a hodnota $C_{\max}$ o 66 %.

Tieto zmeny nie sú klinicky relevantné a preto sa úprava dávky atorvastatínu pri súbežnom podávaní s lixisenatidom nevyžaduje.

Warfarín a iné kumarínové deriváty

Po súbežnom podávaní 25 mg warfarínu a opakovaných dávok lixisenatidu 20 µg sa nezaznamenali žiadne zmeny AUC ani INR (International Normalised Ratio), zatiaľ čo hodnota $C_{\max}$ sa znížila o 19 % a $t_{\max}$ sa predĺžil o 7 hodín.

Vzhľadom na tieto výsledky sa nevyžaduje pre warfarín podávaný súbežne s lixisenatidom žiadna úprava dávok; napriek tomu sa odporúča časté monitorovanie INR u pacientov užívajúcich warfarín a/alebo kumarínové deriváty, a to na začiatku a na konci liečby lixisenatidom.

Digoxín

Po súbežnom podávaní lixisenatidu v dávke 20 µg a digoxínu v dávke 0,25 mg v ustálenom stave sa AUC digoxínu nezmenila. $t_{\max}$ digoxínu sa predĺžil o 1,5 hodiny a hodnota $C_{\max}$ sa znížila o 26 %.

Vzhľadom na tieto výsledky sa úprava dávok digoxínu pri súbežnom podávaní s lixisenatidom nevyžaduje.

Ramipril

Po súbežnom podávaní lixisenatidu v dávke 20 µg a ramiprilu v dávke 5 mg počas 6 dní sa AUC ramiprilu zvýšila o 21 %, zatiaľ čo hodnota $C_{\max}$ poklesla o 63 %. AUC a $C_{\max}$ aktívneho metabolitu (ramiprilátu) sa nezmenili. $t_{\max}$ ramiprilu a ramiprilátu sa predĺžil približne o 2,5 hodiny.

Vzhľadom na tieto výsledky sa úprava dávok ramiprilu pri súbežnom podávaní s lixisenatidom nevyžaduje.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Lyxumia sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lixisenatidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Lyxumia sa počas gravidity nemá používať. Namiesto nej sa odporúča podávať inzulín. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo ak zistí, že je tehotná, liečba Lyxumiou sa musí ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Lyxumia vylučuje do materského mlieka. Lyxumia sa počas dojčenia nemá používať.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lixisenatid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keď sa používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom, pacienti musia byť poučení o opatreniach ako zabrániť hypoglykémii v čase, keď vedú vozidlo alebo obsluhujú stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnn bezpečnostného profilu

Lyxumia bola podaná viac ako 2 600 pacientom buď samotná alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylureou (s metformínom alebo bez neho) alebo s bazálnym inzulínom (s metformínom alebo bez neho, so sulfonylureou alebo bez nej) v 8 veľkých štúdiách fázy III kontrolovaných placebom alebo aktívnou liečbou.

Počas klinických štúdií boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami nauzea, vracanie a hnačka. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne a prechodné.

Okrem toho sa vyskytla hypoglykémia (keď sa Lyxumia používala v kombinácii so sulfonylureou a/alebo s bazálnym inzulínom) a bolesť hlavy.

U 0,4 % pacientov liečených Lyxumiou boli hlásené alergické reakcie.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií fázy III, kontrolovaných placebom alebo aktívnou liečbou počas celej liečby, sú uvedené v tabuľke 1. Tabuľka uvádza nežiaduce účinky s frekvenciou výskytu $>5\%$, ak bola frekvencia výskytu v skupine liečenej Lyxumiou vyššia ako v skupine liečenej všetkými komparátormi. V tabuľke sú zahrnuté aj nežiaduce reakcie s frekvenciou výskytu $\geq 1\%$ v skupine s Lyxumiou, ak bola frekvencia výskytu 2-krát vyššia ako vo všetkých skupinách s komparátormi.

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$).

V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií fázy III, kontrolovaných placebom alebo aktívnou liečbou počas celej liečby (vrátane času po uplynutí hlavnej liečby 24 týždňov v štúdiách, kde celková doba liečby trvala ≥ 76 týždňov).

Trieda orgánového systému	Frekvencia výskytu			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy		Chríпка Infekcie horných dýchacích ciest Cystitída Vírusová infekcia		
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (v kombinácii so sulfonylureou a/alebo bazálnym inzulínom)	Hypoglykémia (v kombinácii s metformínom samotným)		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty Somnolencia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie Hnačka	Dyspepsia		Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Žihľavka	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Cholelitiáza Cholecystitída	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pruritus v mieste vpichu		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

U pacientov užívajúcich Lyxumiu v monoterapii sa vyskytla symptomatická hypoglykémia u 1,7 % pacientov liečených lixisenatidom a u 1,6 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Keď sa Lyxumia používala v kombinácii s metformínom samotným, symptomatická hypoglykémia sa vyskytla u 7,0 % pacientov liečených lixisenatidom a u 4,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo počas celého obdobia liečby.

U pacientov užívajúcich Lyxumiu v kombinácii so sulfonylureou a metformínom sa vyskytla symptomatická hypoglykémia u 22,0 % pacientov liečených lixisenatidom a u 18,4 % pacientov s placebom počas celej doby liečby (absolútny rozdiel 3,6 %). Keď sa Lyxumia používala v kombinácii s bazálnym inzulínom spolu s metformínom alebo bez neho, symptomatická hypoglykémia sa vyskytla u 42,1 % pacientov liečených lixisenatidom a u 38,9 % pacientov s placebom počas celého obdobia liečby (absolútny rozdiel 3,2 %).

Počas celého obdobia liečby, keď sa Lyxumia podávala so sulfonylureou samotnou, sa vyskytla symptomatická hypoglykémia u 22,7 % pacientov liečených lixisenatidom oproti 15,2 % pri placebe

(absolútny rozdiel 7,5 %). Keď sa Lyxumia podávala so sulfonylureou a bazálnym inzulínom, vyskytla sa symptomatická hypoglykémia u 47,2 % pacientov liečených lixisenatidom v porovnaní s 21,6 % pri placebe (absolútny rozdiel 25,6 %).

Celkovo bol výskyt závažných symptomatických hypoglykémii počas celého obdobia liečby v klinických štúdiách fázy III, kontrolovaných placebom menej častý (0,4 % u pacientov s lixisenatidom a 0,2 % u pacientov s placebom).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy boli nauzea a vracanie. Výskyt nauzey bol vyšší v skupine s lixisenatidom (26,1 %) v porovnaní so skupinou s placebom (6,2 %) a výskyt vracania bol vyšší v skupine s lixisenatidom (10,5 %) ako v skupine s placebom (1,8 %). Tieto nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne a prechodné a vyskytovali sa v prvých troch týždňoch po začatí liečby. V ďalších týždňoch ich výskyt postupne ubúdala.

Reakcie v mieste vpichu

Reakcie v mieste vpichu počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy boli hlásené u 3,9 % pacientov liečených Lyxumiou a u 1,4 % pacientov s placebom. Väčšinou boli tieto reakcie mierne a obvykle nevedli k ukončeniu liečby.

Immunogenicita

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcich proteíny alebo peptidy, môžu sa u pacientov liečených Lyxumiou vyvinúť protilátky proti lixisenatidu. V štúdiách kontrolovaných placebom malo na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy 69,8 % pacientov liečených lixisenatidom pozitívny nález týchto protilátok. Percento pacientov s pozitívnym nálezom protilátok bolo podobné aj na konci 76-týždňovej liečebnej fázy. Po skončení 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy malo 32,2 % pacientov pozitívny nález protilátok a koncentrácia týchto protilátok bola nad dolnou hranicu kvantifikácie; po uplynutí celých 76 týždňov liečby malo 44,7 % pacientov koncentráciu protilátok nad dolnou hranicu kvantifikácie. Po ukončení liečby bolo niekoľko pacientov s pozitívnym nálezom protilátok sledovaných, pričom v priebehu 3 mesiacov percento pokleslo približne na 90 % a po 6 mesiacoch alebo neskôr na 30 %.

Zmena HbA_{1c} z východiskovej hodnoty bola podobná bez ohľadu na nález protilátok (pozitívny alebo negatívny).

V skupine pacientov liečených lixisenatidom, u ktorých sa merala hodnota HbA_{1c}, malo 79,3 % pacientov nález protilátok buď negatívny, alebo ich koncentrácia bola pod dolnou hranicu kvantifikácie a ďalších 20,7 % pacientov malo kvantifikovateľnú koncentráciu protilátok. V podskupine pacientov (5,2 %) s najvyššou hladinou protilátok bolo priemerné zlepšenie hladiny HbA_{1c} v 24. týždni a v 76. týždni klinicky relevantné, bola však zaznamenaná variabilita v glykemickej odpovedi a u 1,9 % pacientov hladina HbA_{1c} nepoklesla vôbec. Nález protilátok (pozitívny alebo negatívny) nie je prediktorom zníženia hladiny HbA_{1c} u jednotlivých pacientov.

V celkovom bezpečnostnom profile pacientov bez ohľadu na nález protilátok nebol rozdiel, s výnimkou zvýšenej incidencie reakcií v mieste vpichu (4,7 % u pacientov s pozitívnym nálezom protilátok oproti 2,5 % u pacientov s negatívnym nálezom protilátok počas celej liečebnej fázy). Bez ohľadu na nález protilátok bola väčšina reakcií v mieste vpichu mierna.

Skrížená reaktivita medzi natívnym glukagónom a endogénnym GLP-1 sa nezaznamenala.

Alergické reakcie

Alergické reakcie pravdepodobne spojené s lixisenatidom (ako je anafylaktická reakcia, angioedém a žihľavka) boli počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy v klinickej štúdii zaznamenané u 0,4 % pacientov liečených lixisenatidom v porovnaní s menej ako 0,1 % pacientov s placebom.

Anafylaktické reakcie boli hlásené u 0,2 % pacientov liečených lixisenatidom, oproti nule u pacientov ve skupine s placebom. Väčšina týchto reakcií bola mierna.

Počas klinických štúdií s lixisenatidom bol hlásený jeden prípad anafylaktoidnej reakcie.

Srdcový rytmus

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa po podaní 20 µg lixisenatidu pozorovalo prechodné zvýšenie srdcového rytmu. U pacientov s lixisenatidom v porovnaní s pacientmi s placebom boli hlásené srdcové arytmie, najmä tachykardia (0,8 % oproti <0,1 %) a palpitácie (1,5 % oproti 0,8 %).

Ukončenie liečby

Incidenca ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov počas hlavných 24 týždňov liečebnej fázy bola 7,4 % u pacientov liečených Lyxumiou v porovnaní s 3,2 % u pacientov s placebom.

Najčastejším nežiaducim účinkom, ktorý viedol k prerušeniu liečby v skupine s lixisenatidom, bola nauzea (3,1 %) a vracanie (1,2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií boli podávané pacientom s diabetom 2. typu dávky do 30 µg lixisenatidu dvakrát denne v štúdiu trvajúcej 13 týždňov. Pozoroval sa zvýšený výskyt gastrointestinálnych porúch. V prípade predávkovania sa musí iniciovať vhodná podporná liečba podľa klinických prejavov a príznakov pacienta a dávku lixisenatidu je potrebné znížiť na predpísanú dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1),
ATC kód: A10BJ03

Mechanizmus účinku

Lixisenatid je selektívny agonista receptorov GLP-1. Na GLP-1 receptor sa prirodzene viaže natívny GLP-1, endogénny inkretínový hormón, ktorý v beta-bunkách pankreasu potencie sekréciu inzulínu závislú od glykémie.

Mechanizmus účinku lixisenatidu spočíva v špecifickej interakcii s receptormi GLP-1, čo má za následok zvýšenie produkcie intracelulárneho cyklického adenosín monofosfátu (cAMP). Lixisenatid stimuluje sekréciu inzulínu pri zvýšenej hladine glykémie, ale nie pri normoglykémii, čo obmedzuje riziko hypoglykémie. Súčasne potláča sekréciu glukagónu. V prípade hypoglykémie zostáva sekrécia glukagónu zachovaná.

Lixisenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím znižuje postprandiálny vzostup hladiny glykémie v obehu.

Farmakodynamické účinky

Lixisenatid pri podávaní jedenkrát denne zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom okamžitého a pretrvávajúceho vplyvu na zníženie postprandiálnej aj lačnej glykémie u pacientov s diabetom 2. typu.

Tento účinok na postprandiálnu glykémiu sa potvrdil v 4-týždňovej klinickej štúdiu porovnávajúcej lixisenatid s liraglutidom v dávke 1,8 mg jedenkrát denne v kombinácii s metformínom. Zníženie AUC_{0:30-4:30 h} plazmatickej glukózy po testovanom jedle bolo v porovnaní s východiskovými hodnotami : -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) v skupine s lixisenatidom a -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) v skupine s liraglutidom. Potvrdilo sa to aj v 8-týždňovej štúdiu porovnávajúcej lixisenatid s liraglutidom podávanými pred raňajkami v kombinácii s inzulínom glargín s metformínom alebo bez neho.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lyxumie sa hodnotila v deviatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, zahŕňala 4508 pacientov s diabetom typu 2 (2869 pacientov randomizovaných na lixisenatid, 47,5 % mužov a 52,5 % žien a 517 malo 65 rokov a viac).

Účinnosť Lyxumie bola tiež hodnotená v dvoch randomizovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných štúdiách (oproti exenatidu alebo oproti inzulínu glulizínu) a v štúdii v čase jedla (celkovo u 1067 pacientov randomizovaných na lixisenatid).

Účinnosti a bezpečnosti Lyxumie u pacientov starších ako 70 rokov sa venovala špecifická placebom kontrolovaná štúdia (176 pacientov randomizovaných na lixisenatid, vrátane 62 pacientov ≥ 75 rokov).

Navyše, do dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej kardiovaskulárnej výslednej štúdie (ELIXA) bolo zaradených 6068 pacientov s diabetom typu 2, s predchádzajúcim akútnym koronárnym syndrómom (3034 randomizovaných na lixisenatid, vrátane 198 pacientov ≥ 75 rokov a 655 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek).

V dokončených štúdiách fázy III sa pozorovalo, že približne 90 % pacientov bolo na konci 24-týždňovej liečebnej fázy schopné zotrvať na udržiavacej dávke 20 μg Lyxumie jedenkrát denne.

- Glykemická kontrola

Pridavná liečba k perorálnym antidiabetikám

Lyxumia v kombinácii s metformínom, sulfonylureou, pioglitazónom alebo s kombináciami týchto liekov preukázala v porovnaní s placebom klinicky i štatisticky významné zníženie hladín HbA_{1c} , hladiny glykémie nalačno a glykémie 2 hodiny po testovanom jedle, čo bolo hodnotené po skončení 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy v klinických štúdiách (tabuľka 2 a 3). Zníženie hladiny HbA_{1c} bolo štatisticky významné pri podaní lieku jedenkrát denne a to ráno alebo večer. Tento účinok na hladinu HbA_{1c} bol udržateľný v dlhodobých štúdiách počas celých 76 týždňov.

Pridavná liečba k samotnému metformínu

Tabuľka 2: Placebom kontrolované štúdie liečby v kombinácii s metformínom (výsledky po 24 týždňoch).

Metformín ako základná liečba					
	lixisenatid 20 μg (N= 160)	placebo (N= 159)	lixisenatid 20 μg		placebo (N= 170)
			ráno (N= 255)	večer (N= 255)	
priemer HbA_{1c} (%)					
východisková hodnota	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pacienti (%)					
dosahujúci $\text{HbA}_{1c} < 7,0$ %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Priemerná telesná					

hmotnosť (kg)	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Východisková hodnota					
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

V klinickej štúdii kontrolovanej aktívnou liečbou sa na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy ukázalo zníženie hladiny HbA_{1c} pri podávaní Lyxumie jedenkrát denne o -0,79 % v porovnaní s -0,96 % pri exenatide podávanom dvakrát denne s priemerným liečebným rozdielom 0,17 % (95 % CI: 0,033, 0,297) a v skupine s lixisenatidom dosiahlo hladinu HbA_{1c} do 7 % podobné percento pacientov (48,5 %) ako v skupine s exenatidom (49,8 %).

Výskyt nauzey bol u 24,5 % pacientov liečených lixisenatidom v porovnaní s 35,1 % u pacientov s exenatidom podávaným dvakrát denne a výskyt symptomatickej hypoglykémie bol po 24 týždňovej hlavnej liečebnej fáze lixisenatidom 2,5 % oproti 7,9 % v skupine liečenej exenatidom.

V otvorenej 24-týždňovej štúdii nebol lixisenatid podávaný pred hlavným denným jedlom horší, ako lixisenatid podávaný pred raňajkami, pokiaľ ide o zníženie HbA_{1c} (LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote: -0,65 % oproti -0,74 %). Podobný pokles HbA_{1c} sa pozoroval bez ohľadu na to, ktoré denné jedlo bolo vybrané ako hlavné (raňajky, obed alebo večera). Na konci štúdie dosiahlo 43,6 % (skupina s hlavným jedlom) a 42,8 % (skupina s raňajkami) pacientov hodnotu HbA_{1c} nižšiu ako 7 %. Nevoľnosť bola hlásená u 14,7 % pacientov v skupine s hlavným jedlom a 15,5 % pacientov v skupine s raňajkami a symptomatická hypoglykémia u 5,8 % pacientov v skupine s hlavným jedlom a 2,2 % pacientov v skupine s raňajkami.

Pridavná liečba k sulfonylurey samotnej alebo v kombinácii s metformínom

Tabuľka 3: Placebom kontrolovaná štúdia v kombinácii so sulfonylureou (výsledky po 24 týždňoch)

	sulfonylurea ako základná liečba s metformínom alebo bez neho	
	lixisenatid 20 µg (N= 570)	placebo (N= 286)
priemer HbA_{1c} (%)		
východisková hodnota	8,28	8,22
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-0,85	-0,10
pacienti (%)		
dosahujúci HbA_{1c} <7,0%	36,4	13,5
priemerná telesná hmotnosť (kg)		
východisková hodnota	82,58	84,52
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-1,76	-0,93

Pridavná liečba k pioglitazónu samotnému alebo v kombinácii s metformínom

V klinickej štúdii na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy pridanie lixisenatidu k pioglitazónu bez metformínu alebo s ním spôsobilo u pacientov nedostatočne kontrolovaných pioglitazónom pokles HbA_{1c} z východiskovej hodnoty o 0,90 % v porovnaní s poklesom z východiskovej hodnoty o 0,34 %

v skupine s placebom. Na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy dosiahlo 52,3 % pacientov s lixisenatidom HbA_{1c} menej ako ako 7 % v porovnaní s 26,4 % v skupine s placebom. Počas 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy bola hlásená nauzea u 23,5 % pacientov v skupine s lixisenatidom v porovnaní s 10,6 % v skupine s placebom a symptomatická hypoglykémia bola hlásená u 3,4 % pacientov s lixisenatidom v porovnaní s 1,2 % v skupine s placebom.

Pridavná liečba k bazálnemu inzulínu

Pridanie Lyxumie k liečbe bazálnym inzulínom samotným alebo ku kombinácii s bazálnym inzulínom a metformínom alebo kombinácii s bazálnym inzulínom a sulfonylureou malo za následok v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie hladiny HbA_{1c} a postprandiálnej glykémie meranej dve hodiny po testovanom jedle.

Tabuľka 4: Placebom kontrolované štúdie v kombinácii s bazálnym inzulínom (výsledky po 24 týždňoch)

	bazálny inzulín ako základná liečba samotný alebo v kombinácii s metformínom		bazálny inzulín ako základná liečba samotný alebo v kombinácii so sulfonylureou *	
	lixisenatid 20 µg (N= 327)	placebo (N= 166)	lixisenatid 20 µg (N= 154)	placebo (N= 157)
priemer HbA_{1c} (%)				
východisková hodnota	8,39	8,38	8,53	8,53
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
pacienti (%)				
dosahujúci HbA_{1c} <7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
priemerné trvanie liečby bazálnym inzulínom vo východiskovom bode (roky)	3,06	3,2	2,94	3,01
priemerná zmena dávky bazálneho inzulínu (U)	53,62	57,65	24,87	24,11
východisková hodnota				
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
priemerná telesná hmotnosť (kg)				
východisková hodnota	87,39	89,11	65,99	65,60
LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*uskutočnilo sa v Ázijskej populácii

Vykonal sa klinická štúdia u pacientov bez predchádzajúcej liečby inzulínom nedostatočne kontrolovaných doterajšou liečbou perorálnymi antidiabetikami. Táto štúdia pozostávala z 12 týždňového obdobia “run-in”, počas ktorého sa začala liečba inzulínom glargín a jeho titrácia a

z 24 týždňového obdobia liečby, počas ktorého pacienti dostávali buď lixisenatid alebo placebo v kombinácii s inzulínom glargín a metformínom s tiazolidíndiónmi (glitazónmi) alebo bez nich. Počas tohto obdobia bol stále priebežne titrovaný inzulín glargín.

Počas 12 týždňov "run-in" obdobia spôsobilo pridanie a titrácia inzulínu glargínu pokles HbA_{1c} približne o 1 %. Pridanie lixisenatidu viedlo k štatisticky významnejšiemu poklesu HbA_{1c} o 0,71 % v skupine s lixisenatidom v porovnaní s 0,40 % v skupine s placebom. Na konci 24 týždňového obdobia liečby dosiahlo 56,3 % pacientov s lixisenatidom HbA_{1c} menej ako 7 % v porovnaní s 38,5 % pacientov s placebom.

Počas obdobia liečby 24 týždňov bola hlásená najmenej jedna príhoda symptomatickej hypoglykémie u 22,4 % pacientov s lixisenatidom v porovnaní s 13,5 % pacientov v skupine s placebom. Výskyt hypoglykémie sa zvýšil hlavne v skupine s lixisenatidom počas prvých 6 týždňov liečby a potom bol podobný ako v skupine s placebom.

Pacienti s diabetom 2. typu, liečení bazálnym inzulínom v kombinácii s 1 – 3 perorálnymi antidiabetikami boli zaradení do otvorenej randomizovanej štúdie pre zintenzívnenie inzulínovej liečby. Po 12 týždňoch optimálnej titrácie inzulínu glargínu s metformínom alebo bez neho, boli nedostatočne kontrolovaní pacienti randomizovaní na pridanie jednorazovej dávky lixisenatidu alebo jednorazovej dávky (QD, quaque die) inzulínu glulizínu (obidve pred hlavným jedlom) alebo inzulínu glulizínu podávaného trikrát denne (TID, ter in die) počas 26 týždňov.

Úroveň zníženia HbA_{1c} bola vrámci skupín (tabuľka 5) porovnateľná.

Na rozdiel od oboch liečebných režimov inzulínom glulizínom, lixisenatid znižuje telesnú hmotnosť (tabuľka 5). Výskyt symptomatických hypoglykemických udalostí bol nižší pri lixisenatide (36 %), v porovnaní s inzulínom glulizínom QD (47 %) a TID (52 %).

Tabuľka 5: Aktívne kontrolovaná štúdia v kombinácii s bazálnym inzulínom s metformínom alebo bez neho (26 týždňové výsledky) – (mITT) a bezpečnosť populácie

	Lixisenatid	Inzulín glulizín QD	Inzulín glulizín TID
Priemerný HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS zmena oproti východiskovej hodnote	-0,63	-0,58	-0,84
LS priemerný rozdiel lixisenatidu voči (SE) 95 % CI		-0,05 (0,059) (-0,170 až 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 až 0,328)
Priemerná telesná hmotnosť	N = 297	N = 298	N = 295
LS zmena oproti východiskovej hodnote	-0,63	+1,03	+1,37
LS priemerný rozdiel (SE) lixisenatidu oproti 95 % CI		-1,66 (0,305) (-2,257 až -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 až -1,396)*

*p<0,0001

- Hladina glykémie nalačno

V placebom kontrolovaných štúdiách sa na konci 24 týždňovej hlavnej liečebnej fázy pohybovalo zníženie glykémie nalačno v dôsledku podávania Lyxumie v rozsahu od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 až 21,4 mg/dl) v porovnaní s východiskovými hodnotami.

- Postprandiálna glykémia

Liečba Lyxumiou mala za následok zníženie postprandiálnej glykémie 2 hodiny po testovanom jedle, čo je lepší štatisticky významný výsledok v porovnaní s placebom bez ohľadu na základnú liečbu. Na konci 24 týždňov liečby sa zníženie postprandiálnej glykémie oproti východiskovej hodnote pohybovalo pri podávaní Lyxumie od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 až 143,3 mg/dl), a to vo všetkých štúdiách, kde sa sledovala postprandiálna glykémia; 26,2 % až 46,8 % pacientov malo absolútnu hodnotu postprandiálnej glykémie do 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Telesná hmotnosť

Liečba Lyxumiou v kombinácii s metformínom a/alebo so sulfonylureou viedla k pretrvávajúcej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote vo všetkých kontrolovaných štúdiách; po 24 týždňoch liečby sa hodnota pohybovala od -1,76 kg do -2,96 kg.

Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v rozsahu od -0,38 kg do -1,80 kg sa pozorovala aj u pacientov dostávajúcich stabilnú dávku bazálneho inzulínu samotného alebo v kombinácii s metformínom alebo sulfonylureou.

U pacientov, ktorí ešte len začali dostávať inzulín, sa v skupine s lixisenatidom telesná hmotnosť takmer nezmenila, zatiaľ čo v skupine s placebom sa ukázalo jej zvýšenie.

Zníženie telesnej hmotnosti pretrvávalo v dlhodobých štúdiách až 76 týždňov.

Zníženie telesnej hmotnosti nezáviselo od výskytu nauzey a vracania.

- Funkcia beta buniek

Klinické štúdie s Lyxumiou preukázali zlepšenie funkcie beta buniek meranej pomocou modelu homeostatického hodnotenia funkcie beta buniek (HOMA-β).

U pacientov s diabetom 2.typu (n=20) sa po jedinej dávke Lyxumie preukázalo obnovenie prvej fázy sekrécie inzulínu ako odpoveď na podanie intravenózneho bolusu glukózy.

- Kardiovaskulárne parametre

V žiadnej placebom kontrolovanej klinickej štúdii fázy III sa nezaznamenalo zvýšenie priemernej srdcovej frekvencie u pacientov s diabetom 2.typu.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy III sa pozorovalo zníženie systolického krvného tlaku až o 2,1 mmHg a zníženie diastolického krvného tlaku až o 1,5 mmHg.

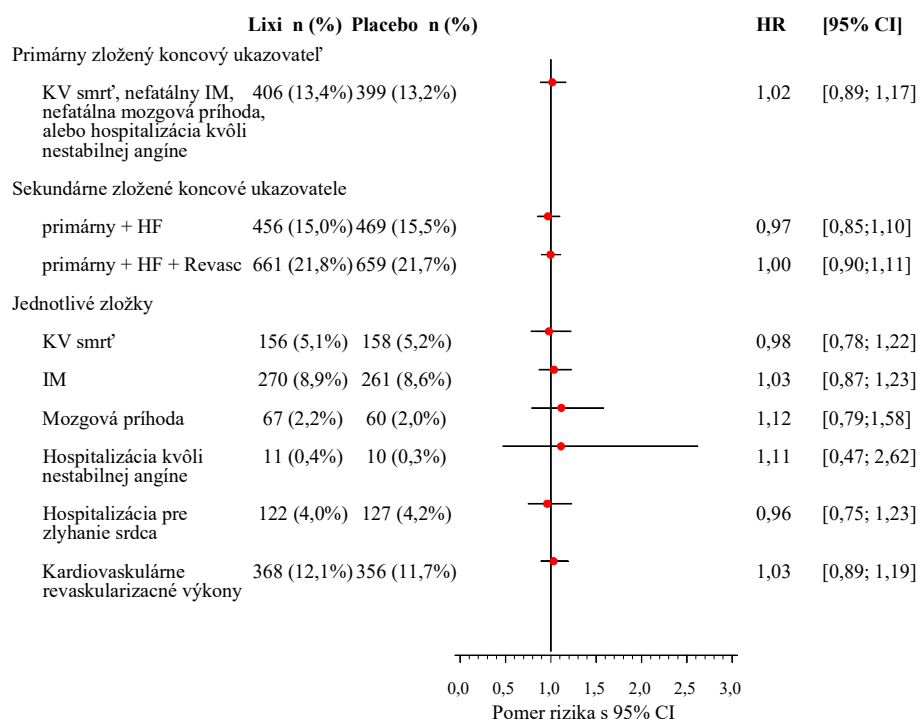
Štúdia ELIXA bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, medzinárodná štúdia, ktorá hodnotila kardiovaskulárne (KV) výsledky počas liečby lixisenatidom u pacientov s diabetom mellitus typu 2 po nedávnom akútnom koronárnom syndróme.

Celkovo bolo randomizovaných 6068 pacientov v pomere 1:1 do skupín buď s placebom alebo lixisenatidom 20 µg (nasledujúc po úvodnej dávke 10 µg počas prvých 2 týždňov).

Deväťdesiatšesť percent pacientov v oboch liečebných skupinách štúdiu ukončilo v súlade s protokolom a vitálny status bol známy na konci štúdie pre 99,0 % pacientov v skupine s lixisenatidom a pre 98,6 % pacientov v skupine s placebom. Stredná dĺžka trvania liečby bola 22,4 mesiacov v skupine s lixisenatidom a 23,3 mesiacov v skupine s placebom a medián ďalšieho trvania štúdie bol 25,8 a 25,7 mesiacov, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota HbA1c (±SD) bola na začiatku v skupine s lixisenatidom 7,72 (±1,32) % a 7,64 (±1,28) % v skupine s placebom a po 24 mesiacoch 7,46 (±1,51) % v skupine s lixisenatidom a 7,61 (±1,48) % v skupine s placebom.

Výsledky primárnych a sekundárnych zložených koncových ukazovateľov účinnosti a výsledky všetkých jednotlivých zložiek zložených koncových ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1: “Forest” graf: analýza každej jednotlivej kardiovaskulárnej príhody – ITT populácia



KV: kardiovaskulárny, IM: infarkt myokardu, HF: hospitalizácia pre zlyhanie srdca, Revasc: kardiovaskulárne revaskularizačné výkony, HR: pomer rizika, CI: interval spoľahlivosti.

Starší ľudia

Osoby vo veku 70 rokov a staršie

Účinnosť a bezpečnosť lixisenatidu u osôb vo veku 70 rokov a starších, s diabetom typu 2 bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii trvajúcej 24 týždňov. Slabí pacienti, vrátane pacientov ohrozených podvýživou, pacienti s nedávnymi kardiovaskulárnymi príhodami a pacienti so stredne ťažkou až ťažkou kognitívnou poruchou boli vylúčení. Súhrnne bolo randomizovaných 350 pacientov (randomizovaní v pomere 1:1). Celkovo, 37 % pacientov bolo vo veku 75 rokov a starších (N=131) a 31 % malo stredne ťažké poškodenie obličiek (N=107). Pacienti dostávali stabilnú dávku(y) perorálnych antidiabetík (oral antidiabetic drug, OAD) a/alebo bazálny inzulín ako základnú liečbu. Deriváty sulfonylmočoviny alebo glinidy neboli použité s bazálnym inzulínom ako základná liečba.

Lixisenatid preukázal výrazné zlepšenie HbA1c (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom; 95 % CI: -0,810 % až -0,464 %; $p < 0,0001$) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8,0 %.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lyxumiou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s diabetom mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní lixisenatidu pacientom s diabetom 2. typu sa lixisenatid rýchlo vstrebáva bez ohľadu na podanú dávku. Bez ohľadu na podanú dávku lixisenatidu a na to, či sa podáva jednorazovo alebo vo viacerých dávkach, u pacientov s diabetom 2. typu je medián t_{max} 1 až 3,5 hodiny. V rýchlosti absorpcie po subkutánnom podaní lixisenatidu do oblasti brucha, stehna alebo paže nie sú žiadne klinicky relevantné rozdiely.

Distribúcia

Lixisenatid má stredne veľký stupeň väzbovosti na humánne proteíny (55 %). Zdanlivý distribučný objem po subkutánnom podaní lixisenatidu (Vz/F) je približne 100 l.

Biotransformácia a eliminácia

Lixisenatid je peptid a ako taký sa eliminuje glomerulárnou filtráciou, potom podlieha tubulárnej reabsorpcii a následnej metabolickej degradácii, pričom vznikajú menšie peptidy a aminokyseliny, ktoré sa opäť stávajú súčasťou metabolizmu proteínov.

Po podaní viacerých dávok pacientom s diabetom 2. typu bol priemerný terminálny polčas približne 3 hodiny a priemerný zdanlivý klírens (CL/F) približne 35 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením obličiek

U pacientov s ľahkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu kalkulovaný Cockcroftovou-Gaultovou rovnicou 60-90 ml/min) bola AUC zvýšená o 46 %, so stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min) bola AUC zvýšená o 51 % a u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min) bola AUC zvýšená o 87 %.

Pacienti s poškodením pečene

Vzhľadom na to, že lixisenatid sa primárne vylučuje obličkami, neuskutočnila sa žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s akútnym alebo chronickým poškodením pečene. Predpokladá sa, že poškodenie pečene nemá vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Pohlavie

Pohlavie nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Rasa

Z farmakokinetických štúdií, ktoré boli vykonané u kaukazskej, japonskej a čínskej populácie, vyplýva, že etnický pôvod nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Starší ľudia

Vek nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku lixisenatidu. Vo farmakokinetickej štúdii u nediabetikov viedlo podanie 20 µg lixisenatidu v staršej populácii (11 ľudí vo veku od 65 do 74 rokov a 7 ľudí nad 75 rokov) k priemernému zvýšeniu AUC lixisenatidu o 29 % v porovnaní s 18 účastníkmi štúdie vo veku od 18 do 45 rokov, čo je pravdepodobne spôsobené zníženou funkciou obličiek v staršej populácii.

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť nemá žiadny klinicky relevantný účinok na AUC lixisenatidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií bezpečnosti, farmakológie a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dvojročnej štúdii karcinogenity pri subkutánnom podávaní boli u laboratórnych potkanov a myší pozorované neletálne karcinómy tyroidných C-buniek, kde sa považoval za ich príčinu negenotoxický mechanizmus sprostredkovaný GLP-1 receptorom, na ktorý sú hlodavce zvlášť citlivé. Hyperplázia C-buniek a adenóm sa pozorovali pri akejkoľvek dávke u potkanov a dávku bez efektu (no observed adverse effect level, NOAEL) nebolo možné stanoviť. U myší sa tieto účinky vyskytovali pri expozícii viac ako 9,3 násobne prevyšujúcej expozíciu humánnych terapeutických dávok. Karcinóm C-buniek sa u myší nepozoroval a u potkanov sa C-bunkový karcinóm vyskytol pri expozícii zodpovedajúcej expozícii približne 900-násobku humánnej terapeutической dávky. V dvojročnej štúdii karcinogenity pri subkutánnom podávaní u myší sa zaznamenali 3 prípady adenokarcinómu endometria v skupine liečenej strednou dávkou so štatisticky významným zvýšením, čo zodpovedá 97-násobnej expozícii. Nebol preukázaný žiadny účinok súvisiaci s liečbou.

Štúdie na zvieratách neodhalili priamy negatívny vplyv na samčiu fertilitu u potkanov. U psov liečených lixisenatidom sa pozorovali reverzibilné testikulárne a epididymálne lézie. U zdravých mužov sa nepozoroval žiadny súvisiaci účinok na spermatogézu. V štúdiách embryo-fetálneho vývoja sa pozorovali malformácie, retardácia rastu, retardácia osifikácie a defekty skeletu u potkanov pri všetkých dávkach (5-násobné expozície v porovnaní s humánnou expozíciou) a u králikov pri vysokých dávkach (32-násobné expozície v porovnaní s humánnou expozíciou) lixisenatidu. U obidvoch druhov sa pozorovala mierna maternálna toxicita pozostávajúca z nízkeho príjmu potravy a zníženej telesnej hmotnosti. Neonatálny rast u samcov potkanov vystavených vysokým dávkam lixisenatidu v neskorých fázach gestácie a v období laktácie bol spomalený a mierne sa zvýšila úmrtnosť mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol 85%
trihydrát octanu sodného
metionín
metakrezol
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom použití: 14 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať mimo mraziacej časti chladničky.

Po prvom použití

Uchovávať pri teplote do 30°C. Neuchovávať v mrazničke.
Neuchovávať s nasadenou ihlou. Uchovávať s krytom nasadeným na pere na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie na začatie liečby

Náplň zo skla typu I s gumeným (bromobutyl) piestom, prírubové viečko (hliník) s vloženými laminovanými tesniacimi diskami (bromobutylová guma z vnútornej strany a polyizoprénná z vonkajšej strany). Náplň je vložená do jednorazového pera.

Balenie obsahuje 1 zelené naplnené pero s Lyxumiou 10 µgmikrogramov injekčný roztok a 1 fialové naplnené pero s Lyxumiou 20 mikrogramov injekčný roztok.

Každé zelené naplnené pero obsahuje 3 ml roztoku, čo zodpovedá 14 dávkam po 10 µg lixisenatidu. Každé fialové naplnené pero obsahuje 3 ml roztoku, čo zodpovedá 14 dávkam po 20 µg lixisenatidu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lyxumia sa nesmie použiť po zmrazení.

Lyxumia sa môže používať s jednorazovými ihlami veľkosti 29 až 32 G. Ihly nie sú súčasťou balenia. Pacient musí byť upozornený, že po každom použití je nutné ihlu zlikvidovať podľa miestnych požiadaviek a pero sa má uchovávať bez nasadenej ihly. Tieto opatrenia pomôžu predchádzať kontaminácii a možnému upchatiu ihly. To isté pero smie používať vždy len jeden pacient.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/811/005 (1 naplnené pero + 1 naplnené pero)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. február 2013
Dátum posledného predĺženia: 18. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciach RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (BALENIE NA ÚVODNÚ DÁVKU)

1. NÁZOV LIEKU

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok
lixisenatid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 10 mikrogramov lixisenatidu (50 mikrogramov v 1 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, metionín, metakrezol (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa), kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH), voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnené pero s obsahom 3 ml (14 dávok)

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Pero zlikvidujte po uplynutí 14 dní od prvého použitia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Pred prvým použitím

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať mimo mraziacich častí chladničky.

Po prvom použití

Uchovávať pri teplote do 30°C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať s krytom nasadeným na pere na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať s nasadenou ihlou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/811/001 - 1 pero

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lyxumia 10

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (BALENIA NA UDRŽIAVACIU DÁVKU)****1. NÁZOV LIEKU**

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok
lixisenatid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 20 mikrogramov lixisenatidu 100 mikrogramov v 1 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, metionín, metakrezol (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa), kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH), voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnené pero s obsahom 3 ml (14 dávok)
2 naplnené perá s obsahom 3 ml (2x14 dávok)
6 naplnených pier s obsahom 3 ml (6x14 dávok)

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Pero zlikvidujte po uplynutí 14 dní od prvého použitia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Pred prvým použitím

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať mimo mraziacich častí chladničky.

Po prvom použití

Uchovávať pri teplote do 30°C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať s krytom nasadeným na pere na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať s nasadenou ihlou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/811/002 - 1 pero

EU/1/12/811/003 - 2 perá

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lyxumia 20

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (BALENIE NA ZAČATIE 28 DŇOVEJ LIEČBY)****1. NÁZOV LIEKU**

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok
Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok
lixisenatid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá dávka (0,2 ml) obsahuje 10 mikrogramov alebo 20 mikrogramov lixisenatidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, metionín, metakrezol (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa), kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH), voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

Balenie na začatie liečby

Každé balenie s 2 naplnenými perami pre 4-týždňovú liečbu obsahuje:

1 naplnené pero s obsahom 3 ml na 14 dávok po 10 mikrogramov

1 naplnené pero s obsahom 3 ml na 14 dávok po 20 mikrogramov

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie.

Vytlačené na vnútornej strane:

Pred použitím pera Lyxumia si pozorne prečítajte návod na používanie.

Liečbu musíte začať so zeleným perom Lyxumia 10 mikrogramov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Pero zlikvidujte po uplynutí 14 dní od prvého použitia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Pred prvým použitím

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať mimo mraziacich častí chladničky.

Po prvom použití

Uchovávať pri teplote do 30°C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať s krytom nasadeným na pere na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať s nasadenou ihlou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/811/005 2 perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lyxumia
10
20

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Lyxumia 10 µg injekcia
lixisenatid
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml (14 dávok)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Lyxumia 20 µg injekcia
lixisenatid
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml (14 dávok)

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok

lixisenatid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lyxumia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Lyxumiu
3. Ako používať Lyxumiu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lyxumiu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lyxumia a na čo sa používa

Lyxumia obsahuje liečivo lixisenatid.

Je to liek v injekčnej forme, ktorý pomáha vášmu organizmu kontrolovať hladinu cukru v krvi, ak je príliš vysoká. Používa sa u dospelých na liečbu cukrovky 2.typu.

Lyxumia sa používa spolu s inými liekmi na liečbu cukrovky, ak tieto nepostačujú na kontrolovanie hladiny cukru v krvi. K takýmto liekom patria:

- Perorálne (užívané ústami) antidiabetiká (napríklad metformín, pioglitazón, sulfonylurea) a/alebo
- bazálny inzulín, čo je typ inzulínu, ktorý účinkuje počas celého dňa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Lyxumiu

Nepoužívajte Lyxumiu:

- ak ste alergický na lixisenatid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako použijete Lyxumiu:

- ak máte cukrovku 1.typu alebo diabetickú ketoacidózu (komplikácia pri cukrovke, kedy organizmus nedokáže rozkladať cukor pre nedostatok inzulínu), pretože tento liek nie je pre vás vhodný
- ak máte alebo ste niekedy mali zápal pankreasu (pankreatitídu)

- ak máte veľké problémy so žalúdkom alebo s črevami, napríklad ochorenie žalúdočných svalov nazývané “gastroparéza” spôsobujúce oneskorené vyprázdňovanie žalúdka
- ak máte ťažkú poruchu obličiek alebo ste na dialýze, pretože vtedy sa používanie tohto lieku neodporúča
- ak užívate aj sulfonylureu alebo bazálny inzulín. Je to z toho dôvodu, že sa môže vyskytnúť hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi). Lekár vám môže chcieť kontrolovať hladinu cukru v krvi a na základe toho rozhodnúť o znížení dávky bazálneho inzulínu alebo sulfonylurey. Lyxumia sa nesmie používať v kombinácii, ak užívate súbežne bazálny inzulín aj sulfonylureu.
- ak užívate ešte ďalšie lieky, pretože existujú také lieky, napr. antibiotiká alebo tablety odolávajúce tráveniu v žalúdku alebo kapsuly, ktoré nemajú príliš dlho zostať v žalúdku (pozri časť Iné lieky a Lyxumia)
- ak u vás dôjde k strate tekutín/dehydratácii napr. v súvislosti s vracaním, nevoľnosťou, hnačkou. Je dôležité dehydratáciu zabrániť pitím veľkého množstva tekutín, najmä na začiatku liečby Lyxumiou
- ak máte problémy so srdcom, ktoré spôsobujú problémy s dýchaním alebo opuchnutie členkov, pretože v tejto skupine ľudí sú len obmedzené skúsenosti s používaním Lyxumie.

Deti a dospievajúci

S používaním Lyxumie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nie sú žiadne skúsenosti a preto sa používanie Lyxumie v tejto vekovej skupine neodporúča.

Iné lieky a Lyxumia

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Lyxumia môže ovplyvniť účinok niektorých liekov, ktoré užívate tak, že ich prehltne. Možno bude potrebné niektoré lieky napr. antibiotiká alebo lieky odolávajúce tráveniu v žalúdku alebo kapsuly, ktoré nemajú zostať v žalúdku príliš dlho, užiť najmenej jednu hodinu pred podaním injekcie Lyxumie alebo 4 hodiny po ňom.

Tehotenstvo a dojčenie

Lyxumia sa nemá používať počas tehotenstva. Nie je známe, či môže Lyxumia poškodiť ešte nenarodené dieťa.

Lyxumia sa nemá používať v období dojčenia. Nie je známe, či Lyxumia prechádza do materského mlieka.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak užívate Lyxumiu so sulfonylureou alebo s bazálnym inzulínom, môže sa u vás vyskytnúť hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi). Toto môže zhoršiť schopnosť sústrediť sa a môžete pociťovať závrat alebo ospalosť. Ak sa dostanete do takej situácie, nevedzte vozidlá, nepoužívajte žiadne náradie ani neobsluhujte stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Lyxumie

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 1 dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje metakrezol, ktorý môže spôsobovať alergické reakcie.

3. Ako používať Lyxumiu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo u zdravotnej sestry.

Akú dávku si podať

- Úvodná dávka je 10 mikrogramov jedenkrát denne počas prvých 14 dní liečby – podáva sa formou injekcie pomocou **zeleného** pera.
- Udržiavacia dávka počnúc 15. dňom bude 20 mikrogramov jedenkrát denne – používa sa **fialové** pero.

Kedy si podať injekciu

Podajte si Lyxumiu v priebehu jednej hodiny pred ktorýmkoľvek denným jedlom. Výhodné je podávať si injekciu Lyxumie každý deň pred rovnakým denným jedlom, ktoré ste si vybrali ako najvhodnejšie.

Do ktorého miesta si podať injekciu

Podajte si Lyxumiu injekciou pod kožu (subkutánne) do oblasti brucha, stehna alebo paže.

Ako používať naplnené perá

Predtým, ako použijete pero prvýkrát, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako sa podáva injekcia Lyxumie.

- **Vždy si prečítajte "Návod na používanie" nachádzajúci sa v škatuľke.**
- **Vždy používajte pero tak, ako je to uvedené v návode na používanie.**

Ďalšie dôležité informácie o používaní naplnených pier

Viac informácií o používaní pier sa nachádza v návode na používanie. Najdôležitejšie body sú:

- Na každú injekciu použite novú ihlu. Po každom použití musíte ihlu zlikvidovať tak, že ju umiestnite do vhodnej odpadovej nádoby zabezpečenej proti poraneniu ostrými predmetmi nachádzajúcimi sa v nej, v súlade s miestnymi predpismi. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.
- Používajte len ihly, ktoré sú kompatibilné s perom Lyxumia (pozri "Návod na používanie").
- **Skôr, ako použijete pero Lyxumia prvýkrát, musíte ho najskôr aktivovať.** Je to kvôli tomu, aby ste sa uistili, že pero funguje správne a že prvá podaná dávka je správna.
- Ak si myslíte, že vaše pero Lyxumia môže byť poškodené, nepoužívajte ho. Vezmite si nové. Nepokúšajte sa ho opraviť.

Ak použijete viac Lyxumie, ako máte

Ak použijete viac Lyxumie, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi. Príliš veľa Lyxumie vám môže spôsobiť, že sa budete zle cítiť alebo ochoriete.

Ak zabudnete použiť Lyxumiu

Ak vynecháte dávku Lyxumie, môžete si ju podať v priebehu jednej hodiny pred ďalším jedlom. Nepodávajte si dve dávky v tom istom čase, aby ste nahradili injekciu, ktorú ste zabudli.

Ak prestanete používať Lyxumiu

Neprestaňte používať Lyxumiu bez toho, aby ste sa o tom poradili s lekárom. Ak prestanete používať Lyxumiu, môže sa vám zvýšiť hladina cukru v krvi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov liečených Lyxumiou boli hlásené niektoré ťažké alergické reakcie (ako je anafylaxia) s frekvenciou výskytu menej často. Ak spozorujete príznaky ako opuchnutie tváre, jazyka alebo hrdla spôsobujúce ťažkosti s dýchaním, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Prestaňte si podávať Lyxumiu a okamžite vyhľadajte lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- silná a pretrvávajúca bolesť brucha (v oblasti žalúdka) ktorá môže vystreľovať do chrbta, ako aj nevoľnosť a vracanie, pretože to môže byť prejavom zápalu pankreasu (pankreatitída).

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky pri Lyxumii, ktoré môžu postihovať u viac ako 1 z 10 používateľov (frekvencia výskytu veľmi časté), boli nauzea (pocit nevoľnosti) a vracanie. Tieto vedľajšie účinky boli väčšinou mierne a obvykle časom vymizli.

K ďalším vedľajším účinkom patria

Veľmi časté vedľajšie účinky: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- hnačka
- bolesť hlavy
- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia (“hypo”) najmä ak sa Lyxumia používala s inzulínom alebo so sulfonylureou.

Varovné príznaky nízkej hladiny cukru v krvi môžu byť tieto: studený pot, studená a bledá pokožka, bolesť hlavy, pocit ospalosti, slabosť, závrat, zmätenosť a podráždenie, pocit hladu, rýchly tep srdca a pocit nervozity. Lekár vám povie, čo máte robiť v prípade hypoglykémie.

Tento stav môže nastať s väčšou pravdepodobnosťou vtedy, keď užívate aj sulfonylureu alebo bazálny inzulín. Lekár vám môže dávku týchto liekov pred začiatkom liečby Lyxumiou znížiť.

Časté vedľajšie účinky: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- chrípka (influenza)
- prechladnutie (infekcie horných dýchacích ciest)
- pocit závratu
- porucha trávenia (dyspepsia)
- bolesť chrbta
- cystitída (zápal močového mechúra)
- vírusová infekcia
- nízka hladina cukru v krvi (ak sa Lyxumia užíva s metformínom)
- ospalosť (somnolencia)
- reakcie v mieste podania injekcie (napríklad svrbenie).

Menej časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- žihľavka (urtikaria)
- žlčníkové kamene
- zápal žlčníka.

Zriedkavé vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- oneskorené vyprázdňovanie žalúdka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lyxumiu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení pera a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred prvým použitím

Uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať mimo mraziacich častí chladničky.

V čase, keď pero používate

Pero sa môže používať 14 dní, ak sa uchováva pri teplote do 30°C. Neuchovávať v mrazničke. Neuchovávať s nasadenou ihlou. Ak pero práve nepoužívate, nasadte na pero kryt na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lyxumia obsahuje

- Liečivo je lixisenatid.
- Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok: jedna dávka obsahuje 10 mikrogramov lixisenatidu (50 mikrogramov v 1 ml).
- Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok: jedna dávka obsahuje 20 mikrogramov lixisenatidu (100 mikrogramov v 1 ml).
- Ďalšie zložky sú glycerol 85%, trihydrát acetátu sodného, metionín, metakrezol, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH) a voda na injekciu.

Ako vyzerá Lyxumia a obsah balenia

Lyxumia je čirý a bezfarebný injekčný roztok (injekcia) v sklenenej náplni vloženej do naplneného pera.

Každé zelené pero Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok obsahuje 3 ml roztoku, čo zodpovedá 14 dávkam po 10 mikrogramov. Veľkosť balenia: 1 naplnené pero.

Každé fialové pero Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok obsahuje 3 ml roztoku, čo zodpovedá 14 dávkam po 20 mikrogramov. Veľkosti balenia: 1, 2 alebo 6 naplnených pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

K dispozícii je aj balenie na začiatok liečby na 28 dní. Balenie na začiatok liečby obsahuje jedno zelené pero Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok a jedno fialové pero Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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 (0)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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok

lixisenatid

NÁVOD NA POUŽÍVANIE

Každé naplnené pero obsahuje 14 dávok, pričom jedna dávka obsahuje **10 mikrogramov v 0,2 ml**.

Časť 1 – DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE

Skôr, ako začnete používať pero Lyxumia, podrobne si prečítajte návod na používanie.

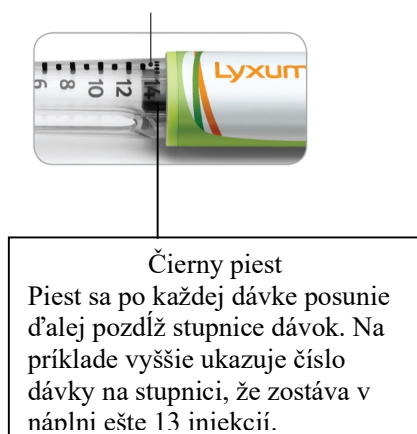
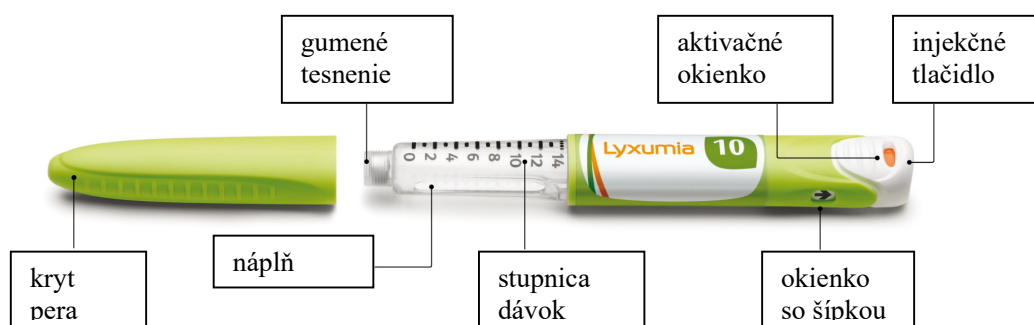
Ponechajte si ho, aby ste do neho mohli kedykoľvek nahliadnuť.

Informácie o pere Lyxumia

Lyxumia je liek vo forme naplneného pera na injekciu.

- **Podajte si len jednu dávku denne.**
- V každom pere je nastavených 14 dávok. Nie je potrebné merať každú dávku.
- Skôr, ako pero použijete, poraďte sa s lekárom, lekárnikom alebo so zdravotnou sestrou o tom, ako sa injekcia správne podáva.
- Ak nemôžete postupovať podľa pokynov v návode úplne sám alebo nie ste schopný s perom narábať (napríklad máte problém so zrakom), používajte pero iba s pomocou inej osoby.

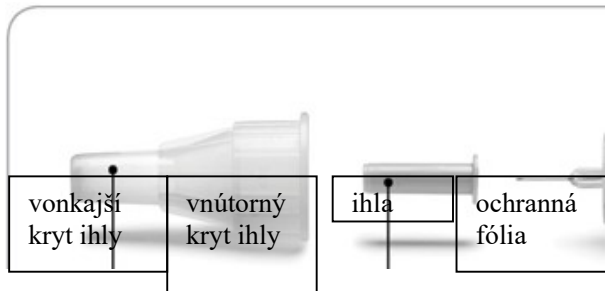
Pero Lyxumia



- Toto pero je určené len pre jednu osobu. Nezdieľajte ho s nikým iným.
- Vždy skontrolujte štítok na pere, aby ste si boli istý, že máte správne pero Lyxumia. Skontrolujte aj to, či už neuplynul dátum expirácie. Použitie nesprávneho lieku vám môže poškodiť zdravie.

- Nepokúšajte sa набраť tekutinu v náplni do injekčnej striekačky.

Informácie o ihlách (nie sú súčasťou balenia)



- Používajte len ihly, ktoré sú na používanie s Lyxumiou povolené. Používajte jednorazové ihly veľkosti 29 až 32 G. Opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, aká veľkosť resp. dĺžka ihly je pre vás najvhodnejšia.
- Ak vám podáva injekciu iná osoba, musí dbať na to, aby nedošlo k náhodnému poraneniu ihlou. Môže sa tým spôsobiť infekcia.
- Na každú injekciu použite novú ihlu. Pomáha to predísť znečisteniu Lyxumie alebo možnému upchatiu ihly.

Časť 2 - ZAČÍNAME

- **Aktivácia pera v deň, keď si idete podať prvú injekciu**

Nové pero najskôr aktivujte

- **Pred podaním prvej dávky** – skôr, ako si podáte prvú injekciu, musíte z pera odstrániť prebytočnú tekutinu. Toto sa urobí len raz a nazýva sa to ‘aktivácia’ pera. Postup je uvedený nižšie v krokoch 1 až 5.
- Aktivácia sa robí preto, aby ste sa uistili, že pero funguje správne a že dávka na prvú injekciu je správna.
- **Neopakujte** aktiváciu, pretože inak nezískate z pera Lyxumia 14 dávok.

Na obrázku nižšie je zobrazené, ako sa aktivačné okienko na injekčnom tlačidle zmení po aktivácii pera.

Nové pero
(oranžové okienko)



Pero pripravené na podávanie injekcií
(biele okienko)



Pero je aktivované a pripravené na podávanie injekcií. Okienko po aktivácii zostane biele.

Ako aktivovať nové pero Lyxumia

Krok 1 Vytiahnite kryt pera a skontrolujte pero



Skontrolujte tekutinu v náplni pera. Musí byť číra a bezfarebná a bez viditeľných častíc. Ak to tak nie je, pero nepoužívajte. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Skontrolujte, či je aktivačné okienko oranžové..

Krok 2 Nasadíte ihlu a odstráňte z nej ochranné kryty



Na aktiváciu použite vždy novú ihlu.
Odstráňte ochrannú fóliu z vonkajšieho krytu ihly.
Dajte ihlu a pero do jednej roviny. Pri nasadzovaní (naskrutkovaní) ihly držte ihlu zároveň s perom.



Dávajte pozor, aby ste sa neporanili obnaženou ihlou.

Odstráňte vonkajší a vnútorný kryt ihly. Vonkajší kryt ihly si ponechajte – budete ho potrebovať neskôr pri odstraňovaní ihly.

Krok 3 Vytiahnite injekčné tlačidlo von



Injekčné tlačidlo vytiahnite von až na doraz.



Šípka bude teraz ukazovať smerom k ihle.

Krok 4 Stlačte injekčné tlačidlo a držte ho stlačené, aby sa odstránila prebytočná tekutina.



Nasmerujte ihlu do vhodnej nádoby (napríklad papierový pohár alebo môže byť aj papierová vreckovka), kde sa prebytočná tekutina zachytí a potom sa môže zlikvidovať.

Stlačte injekčné tlačidlo až na doraz. Budete cítiť alebo počuť kliknutie.

Injekčné tlačidlo držte stlačené a pomaly počítajte do 5, aby sa odstránili aj posledné kvapky.



Ak nevyjde von žiadna tekutina, pozrite si časť “Otázky a odpovede”.

Teraz po aktivácii má byť aktivačné okienko biele, skontrolujte to.

Krok 5 Pero je teraz aktivované

Toto pero už viackrát neaktivujte.

Medzi aktiváciou pera a podaním prvej injekcie **nemusíte** ihlu vymieňať za novú.

Prvú injekciu si podajte podľa pokynov uvedených v časti 3 – krok C.

Obráťte

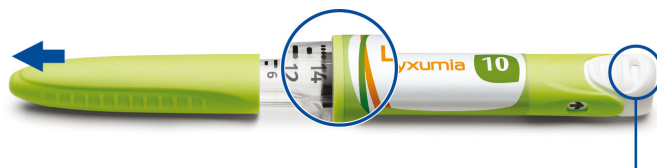
Časť 3 – DENNÉ POUŽÍVANIE PERA

Podľa pokynov uvedených v tejto časti môžete začať postupovať až vtedy, keď je aktivačné okienko biele.

Podajte si za deň len jednu dávku.



Krok A. Vyberte kryt pera a pero skontrolujte



Skontrolujte tekutinu v náplni pera. Musí byť číra a bezfarebná a bez viditeľných častíc. Ak to tak nie je, pero nepoužívajte.

Ak sú v tekutine vzduchové bubliny, pozrite si časť “Otázky a odpovede”.

Skontrolujte si počet dávok v pere. Je to hodnota zobrazená na stupnici dávok, kde sa práve nachádza čierny piest.

Skontrolujte, či je aktivačné okienko biele. Ak je oranžové, postupujte podľa pokynov uvedených v časti 2.

Skontrolujte označenie (štítok) na pere, aby ste si boli istý, že máte správny liek.

Krok B. Nasadíte ihlu a odstránite z nej ochranné kryty



Na každú injekciu použijete vždy **novú ihlu**.

Odstráňte ochrannú fóliu z vonkajšieho krytu ihly.

Dajte ihlu a pero do jednej roviny. Pri nasadzovaní (naskrutkovaní) ihly držte ihlu zároveň s perom.



Dávajte pozor, aby ste sa neporanili obnaženou ihlou.

Odstráňte vonkajší a vnútorný kryt ihly. Vonkajší kryt ihly si ponechajte – budete ho potrebovať neskôr pri odstraňovaní ihly.

Krok C. Vytiahnite injekčné tlačidlo von



Injekčné tlačidlo vytiahnite von až na doraz.



Šípka bude teraz ukazovať smerom k ihle.

Krok D. Stlačte injekčné tlačidlo a pri podávaní injekcie ho držte zatlačené





Uchopte záhyb kože a vpichnete ihlu (pozrite si časť “Miesta vhodné na podanie injekcie” s informáciami o tom, do ktorého miesta si môžete podať injekciu).

Stlačte injekčné tlačidlo dovnútra až na doraz. Budete cítiť alebo počuť kliknutie.

Držte injekčné tlačidlo zatlačené a pomaly počítajte do 5, aby ste si podali celú dávku.

Teraz bola dávka podaná. Vytiahnite ihlu z kože.

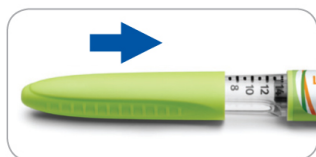
Krok E. Po každej injekcii odstráňte ihlu a vyradíte ju na likvidáciu.



Dajte vonkajší kryt ihly na rovný povrch, ihlu zasuňte do vnútra vonkajšieho krytu a upevnite ho opäť na ihlu.



Stlačte vonkajší kryt ihly, aby ste ju mohli uchopiť a spolu s krytom odskrutkujte z pera.



Opýtajte sa lekárnik, čo máte urobiť s ihlami, ktoré ste po použití vyradili na likvidáciu.

Na pero opäť nasadíte kryt.

Krok F. Pri každej injekcii opakujte postup uvedený vo všetkých krokoch v časti 3. Po uplynutí 14 dní od aktivácie pero vyradíte na likvidáciu. Urobte to aj vtedy, ak v ňom zostal ešte nejaký liek.

Tabuľka pre zaznamenanie dátumu aktivácie a dátumu likvidácie pera

Do tejto tabuľky si zapíšete dátum, kedy ste pero aktivovali a kedy ste ho vyradili na likvidáciu – po 14 dňoch.

Pero	Dátum	Dátum
------	-------	-------

	aktivácie	vyradenia
1		

Uchovávanie

Všeobecné informácie

- Uchovávajte perá Lyxumia na suchom mieste mimo dohľadu a dosahu detí.
- Chráňte perá Lyxumia pred prachom a znečistením.
- Po každom použití na pero opäť nasadte kryt na ochranu pred svetlom.
- Nepoužívajte Lyxumiu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku na pere a na škatulke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred aktiváciou pera:

- Nepoužívané perá Lyxumia uchovávajte v chladničke, pri teplote 2 °C až 8 °C.
- Neuchovávejte perá Lyxumia v mrazničke a nepoužívajte Lyxumiu, ak bola zmrazená.
- Pred použitím nechajte pero oteplieť na izbovú teplotu.

Po aktivácii pera:

- Po aktivácii uchovávajte pero Lyxumia pri teplote do 30 °C. Po aktivácii pero Lyxumia neuchovávejte v mrazničke.
- Neuchovávejte pero Lyxumia s nasadenou ihlou. Inak by mohlo dôjsť k znečisteniu a vniknutiu vzduchu do náplne, čo by mohlo ovplyvniť presnosť dávky.
- Po aktivácii sa pero Lyxumia môže používať 14 dní. Po 14 dňoch použité pero Lyxumia vyradte na likvidáciu. Urobte to aj vtedy, ak v pere ešte zostal nejaký liek.

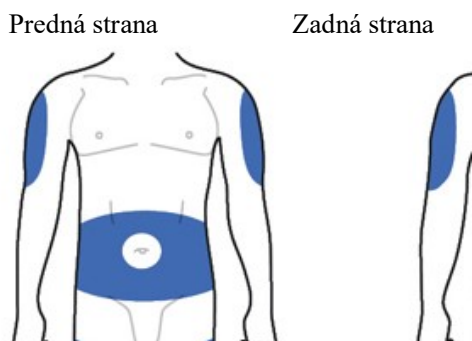
Vyradenie pera na likvidáciu

- Na pero Lyxumia vyradené na likvidáciu nasadte kryt.
- Opýtajte sa svojho lekárnik, čo máte urobiť s perami, ktoré už nepoužívate a vyradili ste ich na likvidáciu.

Údržba

- S perom Lyxumia zaobchádzajte opatrne.
- Vonkajšiu stranu pera Lyxumia môžete očistiť vlhkou handričkou.
- Pero Lyxumia nenamáčajte, neumývajte a nemastite, môže sa tým poškodiť.
- Ak si myslíte, že pero Lyxumia môže byť poškodené, nepoužívajte ho. Nepokúšajte sa pero opraviť.

Miesta vhodné na podanie injekcie



Lyxumia sa musí podať pod kožu do niektorej z oblastí, ktoré sú vyznačené modrou farbou na obrázku vyššie. Je to oblasť stehna, brucha alebo paže. O tom, ako správne podávať injekciu, sa poraďte s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Otázky a odpovede

Čo sa stane, ak zabudnem aktivovať pero Lyxumia alebo si podám injekciu pred aktiváciou?

Ak si podáte injekciu pred aktiváciou pera, nesnažte sa to napraviť tým, že si podáte druhú injekciu. Obráťte sa na lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o radu kvôli kontrole hladiny cukru v krvi.

Čo robiť, ak sa v náplni nachádzajú vzduchové bubliny?

V náplni sa môžu nachádzať drobné vzduchové bubliny, tento stav je normálny a nijako vás to nepoškodí. Podaná dávka bude správna a môžete normálne postupovať podľa pokynov v návode. Ak potrebujete pomoc, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru.

Čo robiť, ak počas aktivácie pera nevychádza žiadna tekutina?

Ihla môže byť upchaná alebo nesprávne nasadená. Odstráňte ju z pera, nasadte novú ihlu a zopakujte už len kroky 4 a 5. Ak ani potom nevyjde žiadna tekutina, pero Lyxumia môže byť poškodené. Nepoužívajte toto balenie Lyxumie. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o pomoc.

Čo robiť, ak je ťažké zatlačiť injekčné tlačidlo úplne až na doraz?

Ihla môže byť upchaná alebo nesprávne nasadená. Vytiahnite ihlu z kože a odstráňte ju z pera. Nasadte novú ihlu a zopakujte už len kroky D a E. Ak je ešte stále ťažké zatlačiť injekčné tlačidlo, pero Lyxumia môže byť poškodené. Nepoužívajte toto balenie Lyxumie. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o pomoc.

Ak máte nejaké otázky týkajúce sa Lyxumie alebo cukrovky, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry alebo kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii, ktorý je uvedený v Písomnej informácii pre používateľa (nachádza sa v škatuľke balenia Lyxumie zvlášť).

Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok

lixisenatid

NÁVOD NA POUŽÍVANIE

Každé naplnené pero obsahuje 14 dávok, pričom jedna dávka obsahuje **20 mikrogramov v 0,2 ml**.

Časť 1 – DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE

Skôr, ako začnete používať pero Lyxumia, podrobne si prečítajte návod na používanie.

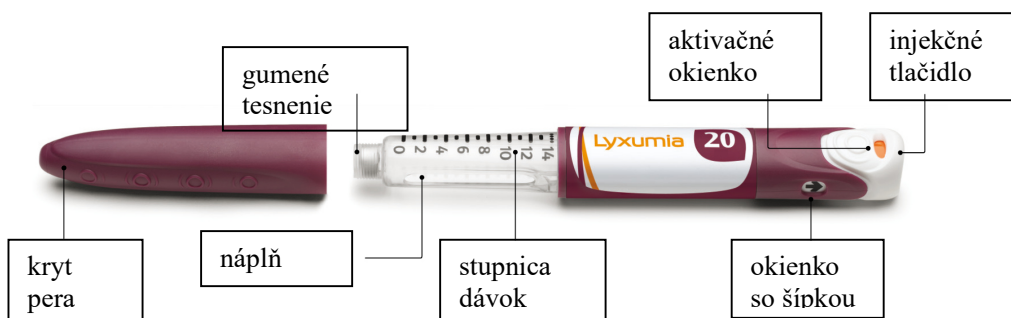
Ponechajte si ho, aby ste do neho mohli kedykoľvek nahliadnuť.

Informácie o pere Lyxumia

Lyxumia je liek vo forme naplneného pera na injekciu.

- **Podajte si len jednu dávku denne.**
- V každom pere je nastavených 14 dávok. Nie je potrebné merať každú dávku.
- Skôr, ako pero použijete, poraďte sa s lekárom, lekárnikom alebo so zdravotnou sestrou o tom, ako sa injekcia správne podáva.
- Ak nemôžete postupovať podľa pokynov v návode úplne sám alebo nie ste schopný s perom narábať (napríklad máte problém so zrakom), používajte pero iba s pomocou inej osoby.

Pero Lyxumia

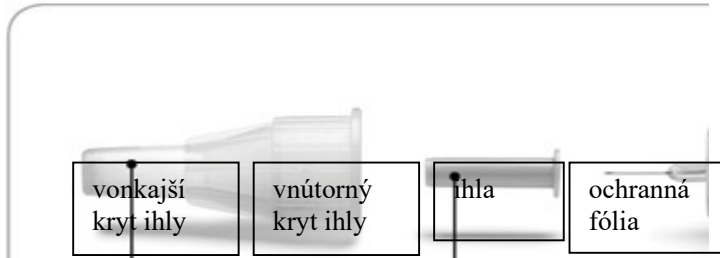


Čierny piest

Piest sa po každej dávke posunie ďalej pozdĺž stupnice dávok. Na príklade vyššie ukazuje číslo dávky na stupnici, že zostáva v náplni ešte 13 injekcií

- Toto pero je určené len pre jednu osobu. Nezdieľajte ho s nikým iným.
- Vždy skontrolujte štítok na pere, aby ste si boli istý, že máte správne pero Lyxumia. Skontrolujte aj to, či už neuplynul dátum expirácie. Použitie nesprávneho lieku vám môže poškodiť zdravie.
- Nepokúšajte sa nabráť tekutinu v náplni do injekčnej striekačky.

Informácie o ihlách (nie sú súčasťou balenia)



- Používajte len ihly, ktoré sú na používanie s Lyxumiou povolené. Používajte jednorazové ihly veľkosti 29 až 32 G. Opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, aká veľkosť resp. dĺžka ihly je pre vás najvhodnejšia.
- Ak vám podáva injekciu iná osoba, musí dbať na to, aby nedošlo k náhodnému poraneniu ihlou. Môže sa tým spôsobiť infekcia.
- Na každú injekciu použite novú ihlu. Pomáha to predísť znečisteniu Lyxumie alebo možnému upchatiu ihly.

Časť 2 - ZAČÍNAME

- **Aktivácia pera v deň, keď si idete podať prvú injekciu**

Nové pero najskôr aktivujte

- **Pred podaním prvej dávky** – skôr, ako si podáte prvú injekciu, musíte z pera odstrániť prebytočnú tekutinu. Toto sa urobí len raz a nazýva sa to 'aktivácia' pera. Postup je uvedený nižšie v krokoch 1 až 5.
- Aktivácia sa robí preto, aby ste sa uistili, že pero funguje správne a že dávka na prvú injekciu je správna.
- **Neopakujte** aktiváciu, pretože inak nezískate z pera Lyxumia 14 dávok.

Na obrázku nižšie je zobrazené, ako sa aktivačné okienko na injekčnom tlačidle zmení po aktivácii pera.

Nové pero
(oranžové okienko)



Pero pripravené na podávanie injekcií
(biele okienko)



Pero je aktivované a pripravené na podávanie injekcií. Okienko po aktivácii zostane biele.

Ako aktivovať nové pero Lyxumia

Krok 1 Vytiahnite kryt pera a skontrolujte pero



Skontrolujte tekutinu v náplni pera. Musí byť číra a bezfarebná a bez viditeľných častíc. Ak to tak nie je, pero nepoužívajte. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Skontrolujte, či je aktivačné okienko oranžové

Krok 2 Nasadíte ihlu a odstráňte z nej ochranné kryty



Na aktiváciu použite vždy novú ihlu.
Odstráňte ochrannú fóliu z vonkajšieho krytu ihly.
Dajte ihlu a pero do jednej roviny. Pri nasadzovaní (naskrutkovaní) ihly držte ihlu zároveň s perom.



Dávajte pozor, aby ste sa neporanili obnaženou ihlou.
Odstráňte vonkajší a vnútorný kryt ihly. Vonkajší kryt ihly si ponechajte – budete ho potrebovať neskôr pri odstraňovaní ihly.

Krok 3 Vytiahnite injekčné tlačidlo von



Injekčné tlačidlo vytiahnite von až na doraz.



Šípka bude teraz ukazovať smerom k ihle.

Krok 4 Stlačte injekčné tlačidlo a držte ho stlačené, aby sa odstránila prebytočná tekutina.



Nasmerujte ihlu do vhodnej nádoby (napríklad papierový pohár alebo môže byť aj papierová vreckovka), kde sa prebytočná tekutina zachytí a potom sa môže zlikvidovať.

Stlačte injekčné tlačidlo až na doraz. Budete cítiť alebo počuť kliknutie.

Injekčné tlačidlo držte stlačené a pomaly počítajte do 5, aby sa odstránili aj posledné kvapky.



Ak nevyjde von žiadna tekutina, pozrite si časť “Otázky a odpovede”.

Teraz po aktivácii má byť aktivačné okienko biele, skontrolujte to.

Krok 5 Pero je teraz aktivované

Toto pero už viackrát neaktivujte.

Medzi aktiváciou pera a podaním prvej injekcie **nemusíte** ihlu vymieňať za novú.

Prvú injekciu si podajte podľa pokynov uvedených v časti 3 – krok C.

Časť 3 – DENNÉ POUŽÍVANIE PERA

Podľa pokynov uvedených v tejto časti môžete začať postupovať až vtedy, keď je aktivačné okienko biele.

Podajte si za deň len jednu dávku.



Krok A. Vyberte kryt pera a pero skontrolujte



Skontrolujte tekutinu v náplni pera. Musí byť číra a bezfarebná a bez viditeľných častíc. Ak to tak nie je, pero nepoužívajte.

Ak sú v tekutine vzduchové bubliny, pozrite si časť “Otázky a odpovede”.

Skontrolujte si počet dávok v pere. Je to hodnota zobrazená na stupnici dávok, kde sa práve nachádza čierny piest.

Skontrolujte, či je aktivačné okienko biele. Ak je oranžové, postupujte podľa pokynov uvedených v časti 2.

Skontrolujte označenie (štítok) na pere, aby ste si boli istý, že máte správny liek.

Krok B. Nasad'ite ihlu a odstráňte z nej ochranné kryty



Na každú injekciu použite vždy **novú ihlu**.

Odstráňte ochrannú fóliu z vonkajšieho krytu ihly.

Dajte ihlu a pero do jednej roviny. Pri nasadzovaní (naskrutkovaní) ihly držte ihlu zároveň s perom.



Dávajte pozor, aby ste sa neporanili obnaženou ihlou.

Odstráňte vonkajší a vnútorný kryt ihly. Vonkajší kryt ihly si ponechajte – budete ho potrebovať neskôr pri odstraňovaní ihly.

Krok C. Vytiahnite injekčné tlačidlo von

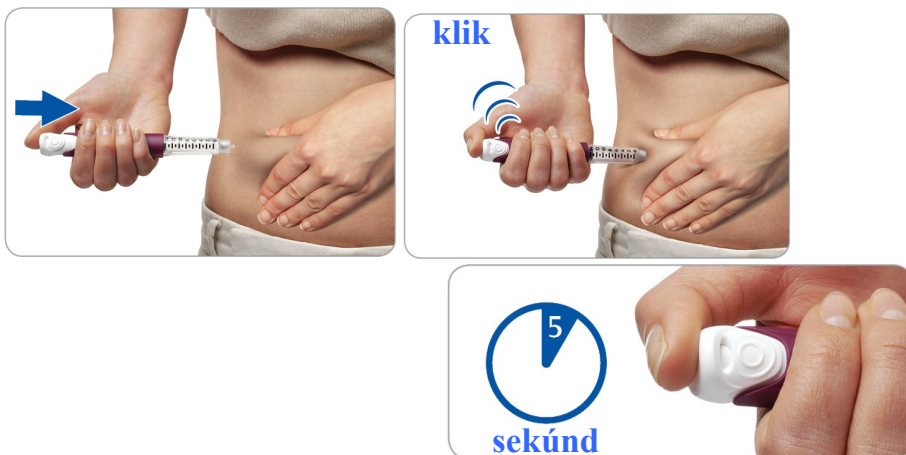


Injekčné tlačidlo vytiahnite von až na doraz.



Šípka bude teraz ukazovať smerom k ihle.

Krok D. Stlačte injekčné tlačidlo a pri podávaní injekcie ho držte zatlačené



Uchopte záhyb kože a vpichnete ihlu (pozrite si časť “Miesta vhodné na podanie injekcie” s informáciami o tom, do ktorého miesta si môžete podať injekciu).

Stlačte injekčné tlačidlo dovnútra až na doraz. Budete cítiť alebo počuť kliknutie.

Držte injekčné tlačidlo zatlačené a pomaly počítajte do 5, aby ste si podali celú dávku.

Teraz bola dávka podaná. Vytiahnite ihlu z kože.

Krok E. Po každej injekcii odstráňte ihlu a vyrad'te ju na likvidáciu.



Dajte vonkajší kryt ihly na rovný povrch, ihlu zasunúte do vnútra vonkajšieho krytu a upevnite ho opäť na ihlu.



Stlačte vonkajší kryt ihly, aby ste ju mohli uchopiť a spolu s krytom odskrutkujte z pera.



Opýtajte sa lekárnika, čo máte urobiť s ihlami, ktoré ste po použití vyradili na likvidáciu.
Na pero opäť nasadíte kryt.

Krok F. Pri každej injekcii opakujte postup uvedený vo všetkých krokoch v časti 3.
Po uplynutí 14 dní od aktivácie pero vyradíte na likvidáciu. Urobte to aj vtedy, ak v ňom zostal ešte nejaký liek.

Tabuľka pre zaznamenanie dátumu aktivácie a dátumu likvidácie pera

Do tejto tabuľky si zapíšete dátum, kedy ste pero aktivovali a kedy ste ho vyradili na likvidáciu – po 14 dňoch.

Pero	Dátum aktivácie	Dátum vyradenia
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Uchovávanie

Všeobecné informácie

- Uchovávať perá Lyxumia na suchom mieste mimo dohľadu a dosahu detí.
- Chrániť perá Lyxumia pred prachom a znečistením.
- Po každom použití na pero opäť nasadiť kryt na ochranu pred svetlom.
- Nepoužívať Lyxumiu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku na pere a na škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred aktiváciou pera:

- Nepoužívané perá Lyxumia uchovávať v chladničke, pri teplote 2 °C až 8 °C.
- Neuchovávať perá Lyxumia v mrazničke a nepoužívať Lyxumiu, ak bola zmrazená.
- Pred použitím nechajte pero oteplieť na izbovú teplotu.

Po aktivácii pera:

- Po aktivácii uchovávať pero Lyxumia pri teplote do 30 °C. Po aktivácii pero Lyxumia neuchovávať v mrazničke.
- Neuchovávať pero Lyxumia s nasadenou ihlou. Inak by mohlo dôjsť k znečisteniu a vniknutiu vzduchu do náplne, čo by mohlo ovplyvniť presnosť dávky.
- Po aktivácii sa pero Lyxumia môže používať 14 dní. Po 14 dňoch použité pero Lyxumia vyradiť na likvidáciu. Urobte to aj vtedy, ak v pere ešte zostal nejaký liek.

Vyradenie pera na likvidáciu

- Na pero Lyxumia vyradené na likvidáciu nasadíte kryt.
- Opýtajte sa svojho lekára, čo máte urobiť s perami, ktoré už nepoužívate a vyradili ste ich na likvidáciu.

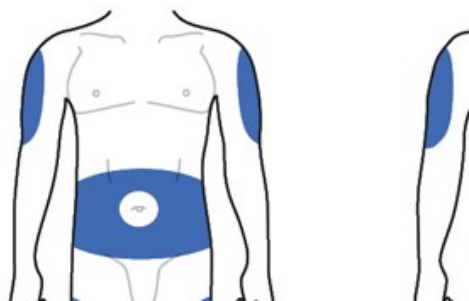
Údržba

- S perom Lyxumia zaobchádzajte opatrne.
- Vonkajšiu stranu pera Lyxumia môžete očistiť vlhkou handričkou.
- Pero Lyxumia nenamáčajte, neumývajte a nemastite, môže sa tým poškodiť.
- Ak si myslíte, že pero Lyxumia môže byť poškodené, nepoužívajte ho. Nepokúšajte sa pero opraviť.

Miesta vhodné na podanie injekcie

predná strana

zadná strana



Lyxumia sa musí podať pod kožu do niektorej z oblastí, ktoré sú vyznačené modrou farbou na obrázku vyššie. Je to oblasť stehna, brucha alebo paže. O tom, ako správne podávať injekciu, sa poraďte s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Otázky a odpovede

Čo sa stane, ak zabudnem aktivovať pero Lyxumia alebo si podám injekciu pred aktiváciou?

Ak si podáte injekciu pred aktiváciou pera, nesnažte sa to napraviť tým, že si podáte druhú injekciu. Obráťte sa na lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o radu kvôli kontrole hladiny cukru v krvi.

Čo robiť, ak sa v náplni nachádzajú vzduchové bubliny?

V náplni sa môžu nachádzať drobné vzduchové bubliny, tento stav je normálny a nijako vás to nepoškodí. Podaná dávka bude správna a môžete normálne postupovať podľa pokynov v návode. Ak potrebujete pomoc, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru.

Čo robiť, ak počas aktivácie pera nevychádza žiadna tekutina?

Ihla môže byť upchaná alebo nesprávne nasadená. Odstráňte ju z pera, nasadíte novú ihlu a zopakujte už len kroky 4 a 5. Ak ani potom nevyjde žiadna tekutina, pero Lyxumia môže byť poškodené. Nepoužívajte toto balenie Lyxumie. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o pomoc.

Čo robiť, ak je ťažké zatlačiť injekčné tlačidlo úplne až na doraz?

Ihla môže byť upchaná alebo nesprávne nasadená. Vytiahnite ihlu z kože a odstráňte ju z pera. Nasadíte novú ihlu a zopakujte už len kroky D a E. Ak je ešte stále ťažké zatlačiť injekčné tlačidlo, pero Lyxumia môže byť poškodené. Nepoužívajte toto balenie Lyxumie. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o pomoc.

Ak máte nejaké otázky týkajúce sa Lyxumie alebo cukrovky, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry alebo kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii, ktorý je uvedený v Písomnej informácii pre používateľa (nachádza sa v škatuľke balenia Lyxumie zvlášť).

Lyxumia

Lixisenatid

NÁVOD NA POUŽÍVANIE

Balenie na začiatok liečby – obsahuje dve naplnené perá, každé pero obsahuje **14** dávok.

Jedno zelené pero Lyxumia **10 mikrogramov** (Lyxumia 10 mikrogramov injekčný roztok), jedna dávka obsahuje **10 mikrogramov v 0,2 ml**.

Jedno fialové pero Lyxumia **20 mikrogramov** (Lyxumia 20 mikrogramov injekčný roztok), jedna dávka obsahuje **20 mikrogramov v 0,2 ml**.

Časť 1 – DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE

Skôr, ako začnete používať pero Lyxumia, podrobne si prečítajte návod na používanie.

Ponechajte si ho, aby ste do neho mohli kedykoľvek nahliadnuť.

Informácie o pere Lyxumia

Lyxumia je liek vo forme naplneného pera na injekciu.

- **Podajte si len jednu dávku denne.**
- V každom pere je nastavených 14 dávok. Nie je potrebné merať každú dávku.
- Skôr, ako pero použijete, poraďte sa s lekárom, lekárnikom alebo so zdravotnou sestrou o tom, ako sa injekcia správne podáva.
- Ak nemôžete postupovať podľa pokynov v návode úplne sám alebo nie ste schopný s perom narábať (napríklad máte problém so zrakom), používajte pero iba s pomocou inej osoby.

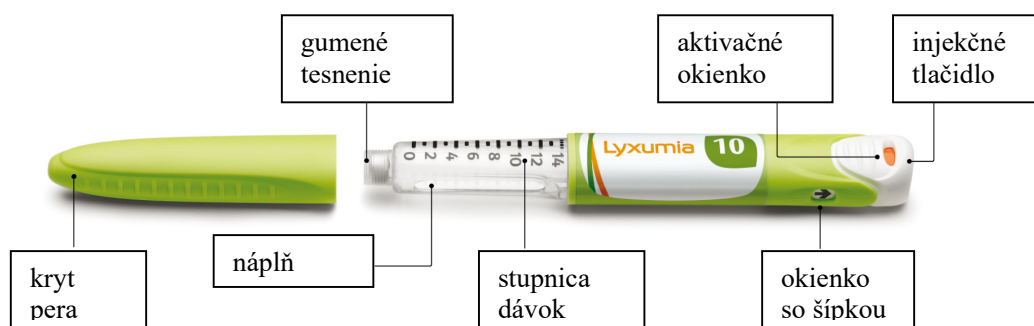
Informácie o balení na začiatok liečby

Lyxumia - balenie na začiatok liečby obsahuje dve perá odlišnej farby. Každé pero obsahuje Lyxumiu rôznej sily. Obidve perá sa používajú rovnakým spôsobom.

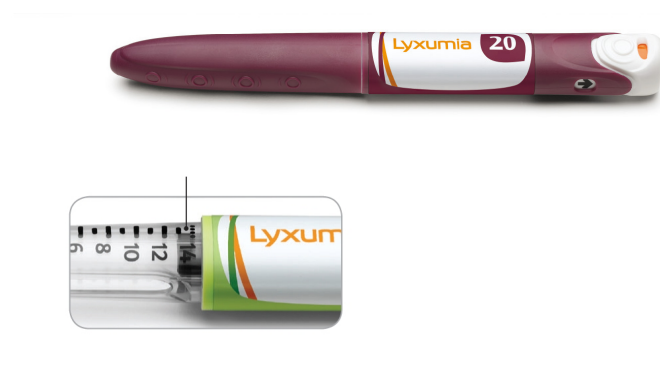
- V zelenom pere je nastavených 14 dávok; pričom jedna dávka obsahuje 10 mikrogramov Lyxumie.
- Vo fialovom pere je nastavených 14 dávok; pričom jedna dávka obsahuje 20 mikrogramov Lyxumie.

Liečbu musíte začať zeleným perom Lyxumia 10 mikrogramov. Najskôr musíte použiť všetkých 14 dávok v tomto pere. Potom budete používať fialové pero Lyxumia 20 mikrogramov.

Perá Lyxumia
Zelené pero Lyxumia 10 mikrogramov



Fialové pero Lyxumia 20 mikrogramov

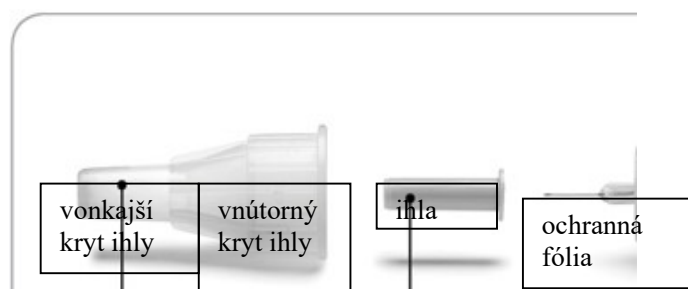


Čierny piest

Piest sa po každej dávke posunie ďalej pozdĺž stupnice dávok. Na príklade vyššie ukazuje číslo dávky na stupnici, že zostáva v náplni ešte 13 injekcií.

- Tieto perá sú určené len pre jednu osobu. Nezdieľajte ich s nikým iným.
- Vždy skontrolujte štítok na pere, aby ste si boli istí, že máte správne pero Lyxumia. Skontrolujte aj to, či už neuplynul dátum expirácie. Použitie nesprávneho lieku vám môže poškodiť zdravie.
- Nepokúšajte sa naberať tekutinu v náplni do injekčnej striekačky.

Informácie o ihlách (nie sú súčasťou balenia)



- Používajte len ihly, ktoré sú na používanie s Lyxumiou povolené. Používajte jednorazové ihly veľkosti 29 až 32 G. Opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, aká veľkosť resp. dĺžka ihly je pre vás najvhodnejšia.

- Ak vám podáva injekciu iná osoba, musí dbať na to, aby nedošlo k náhodnému poraneniu ihlou. Môže sa tým spôsobiť infekcia.
- Na každú injekciu použite novú ihlu. Pomáha to predísť znečisteniu Lyxumie alebo možnému upchatiu ihly.

Časť 2 – ZAČÍNAME

Začíname so zeleným perom Lyxumia 10 mikrogramov.

- **Neaktivujte fialové pero Lyxumia 20 mikrogramov skôr, ako skončíte s používaním zeleného pera.**
- **Pero aktivujte v ten istý deň, kedy si idete podať prvú injekciu.**

Nové pero najskôr aktivujte

- **Pred podaním prvej dávky** – skôr, ako si podáte prvú injekciu, musíte z pera odstrániť prebytočnú tekutinu. Toto sa urobí len raz a nazýva sa to ‘aktivácia’ pera. Postup je uvedený nižšie v krokoch 1 až 5.
- Aktivácia sa robí preto, aby ste sa uistili, že pero funguje správne a že dávka na prvú injekciu je správna.
- **Neopakujte** aktiváciu, pretože inak nezískate z pera Lyxumia 14 dávok.

Na obrázku nižšie je zobrazené, ako sa aktivačné okienko na injekčnom tlačidle zmení po aktivácii pera.

Nové pero
(oranžové okienko)



Pero pripravené na podávanie injekcií
(biele okienko)



Pero je aktivované a pripravené na podávanie injekcií. Okienko po aktivácii zostane biele.

Ako aktivovať nové pero Lyxumia

Krok 1 Vytiahnite kryt pera a skontrolujte pero



Skontrolujte tekutinu v náplni pera. Musí byť číra a bezfarebná a bez viditeľných častíc. Ak to tak nie je, toto balenie pier nepoužívajte. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Skontrolujte, či je aktivačné okienko oranžové.

Krok 2 Nasadíte ihlu a odstráňte z nej ochranné kryty



Na aktiváciu použijete vždy **novú ihlu**.

Odstráňte ochrannú fóliu z vonkajšieho krytu ihly.

Dajte ihlu a pero do jednej roviny. Pri nasadzovaní (naskrutkovaní) ihly držte ihlu zároveň s perom.



Odstráňte vonkajší a vnútorný kryt ihly. Vonkajší kryt ihly si ponechajte – budete ho potrebovať neskôr pri odstraňovaní ihly.

Krok 3 Vytiahnite injekčné tlačidlo von



Injekčné tlačidlo vytiahnite von až na doraz.



Šípka bude teraz ukazovať smerom k ihle.

Krok 4 Stlačte injekčné tlačidlo a držte ho stlačené, aby sa odstránila prebytočná tekutina.



Nasmerujte ihlu do vhodnej nádoby (napríklad papierový pohár alebo môže byť aj papierová vreckovka), kde sa prebytočná tekutina zachytí a potom sa môže zlikvidovať.

Stlačte injekčné tlačidlo až na doraz. Budete cítiť alebo počuť kliknutie.

Injekčné tlačidlo držte stlačené a pomaly počítajte do 5, aby sa odstránili aj posledné kvapky.



Ak nevyjde von žiadna tekutina, pozrite si časť “Otázky a odpovede”.

Teraz po aktivácii má byť aktivačné okienko biele, skontrolujte to.

Krok 5 Pero je teraz aktivované

Toto pero už viackrát neaktivujte.

Medzi aktiváciou pera a podaním prvej injekcie **nemusíte** ihlu vymieňať za novú.

Prvú injekciu si podajte podľa pokynov uvedených v časti 3 – krok C.

Obráťte

Časť 3 – DENNÉ POUŽÍVANIE PERA

Podľa pokynov uvedených v tejto časti môžete začať postupovať až vtedy, keď je aktivačné okienko biele.

Podajte si za deň len jednu dávku.



Krok A. Vyberte kryt pera a pero skontrolujte



Skontrolujte tekutinu v náplni pera. Musí byť číra a bezfarebná a bez viditeľných častíc. Ak to tak nie je, toto balenie pier nepoužívajte.

Ak sú v tekutine vzduchové bubliny, pozrite si časť “Otázky a odpovede”.

Skontrolujte si počet dávok v pere. Je to hodnota zobrazená na stupnici dávok, kde sa práve nachádza čierny piest.

Skontrolujte, či je aktivačné okienko biele. Ak je oranžové, postupujte podľa pokynov uvedených v časti 2.

Skontrolujte označenie (štítok) na pere, aby ste si boli istý, že máte správny liek.

Krok B. Nasadíte ihlu a odstránite z nej ochranné kryty



Na každú injekciu použijete vždy **novú ihlu**.

Odstráňte ochrannú fóliu z vonkajšieho krytu ihly.

Dajte ihlu a pero do jednej roviny. Pri nasadzovaní (naskrutkovaní) ihly držte ihlu zároveň s perom.



Dávajte pozor, aby ste sa neporanili obnaženou ihlou.

Odstráňte vonkajší a vnútorný kryt ihly. Vonkajší kryt ihly si ponechajte – budete ho potrebovať neskôr pri odstraňovaní ihly.

Krok C. Vytiahnite injekčné tlačidlo von



Injekčné tlačidlo vytiahnite von až na doraz.



Šípka bude teraz ukazovať smerom k ihle.

Krok D. Stlačte injekčné tlačidlo a pri podávaní injekcie ho držte zatlačené



Uchopte záhyb kože a vpichnete ihlu (pozrite si časť “Miesta vhodné na podanie injekcie” s informáciami o tom, do ktorého miesta si môžete podať injekciu).

Stlačte injekčné tlačidlo dovnútra až na doraz. Budete cítiť alebo počuť kliknutie.

Držte injekčné tlačidlo zatlačené a pomaly počítajte do 5, aby ste si podali celú dávku.

Teraz bola dávka podaná. Vytiahnite ihlu z kože.

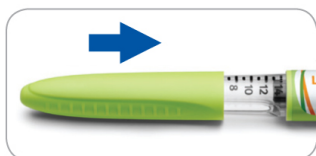
Krok E. Po každej injekcii odstráňte ihlu a vyrad'te ju na likvidáciu.



Dajte vonkajší kryt ihly na rovný povrch, ihlu zasunúte do vnútra vonkajšieho krytu a upevnite ho opäť na ihlu.



Stlačte vonkajší kryt ihly, aby ste ju mohli uchopiť a spolu s krytom odskrutkujte z pera.



Opýtajte sa lekárnika, čo máte urobiť s ihlami, ktoré ste po použití vyradili na likvidáciu. Na pero opäť nasad'te kryt.

Krok F. Pri každej injekcii opakujte postup uvedený vo všetkých krokoch v časti 3.

Po uplynutí 14 dní od aktivácie pero vyradíte na likvidáciu. Urobte to aj vtedy, ak v ňom zostal ešte nejaký liek.

Keď ste skončili s používaním zeleného pera a vyradili ste ho na likvidáciu, začnite s používaním fialového pera podľa pokynov v časti 4.

Časť 4 – PRECHÁDZAME K FIALOVÉMU PERU

Skončili sme s používaním zeleného pera Lyxumia 10 mikrogramov



Zelené pero Lyxumia 10 mikrogramov je prázdne vtedy, ak čierny piest dosiahol na stupnici dávok hodnotu '0' a injekčné tlačidlo sa nedá úplne vytiahnuť.

Ak je zelené pero Lyxumia 10 mikrogramov prázdne, musíte pokračovať v liečbe tak, že ďalšiu injekciu si podáte v predpísanom čase použitím fialového pera Lyxumia 20 mikrogramov, ktoré sa používa presne takým istým spôsobom ako zelené.

Používanie fialového pera Lyxumia 20 mikrogramov



Aktivácia fialového pera Lyxumia 20 mikrogramov

Fialové pero Lyxumia 20 mikrogramov sa musí pred používaním taktiež aktivovať. Postupujte podľa pokynov uvedených v časti 2.

Používanie fialového pera Lyxumia 20 mikrogramov

Pri podávaní dávky fialovým perom Lyxumia 20 mikrogramov postupujte podľa pokynov uvedených v časti 3 a tento postup opakujte pri podávaní injekcie každý deň, až kým nebude pero prázdne.

Tabuľka pre zaznamenanie dátumu aktivácie a dátumu likvidácie pera

Do tejto tabuľky si zapíšete dátum, kedy ste pero aktivovali a kedy ste ho vyradili na likvidáciu – po 14 dňoch.

Pero	Dátum aktivácie	Dátum vyradenia
10 mikrogramov	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrogramov	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Uchovávanie

Všeobecné informácie

- Uchovávajte perá Lyxumia na suchom mieste mimo dohľadu a dosahu detí.
- Chráňte perá Lyxumia pred prachom a znečistením.
- Po každom použití na pero opäť nasadte kryt na ochranu pred svetlom.

- Nepoužívajte Lyxumiu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku na pere a na škatulke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred aktiváciou pera:

- Nepoužívané perá Lyxumia uchovávajú v chladničke, pri teplote 2 °C až 8 °C.
- Neuchovávajú perá Lyxumia v mrazničke a nepoužívajte Lyxumiu, ak bola zmrazená.
- Pred použitím nechajte pero oteplieť na izbovú teplotu.

Po aktivácii pera:

- Po aktivácii uchovávajú pero Lyxumia pri teplote do 30 °C. Po aktivácii pero Lyxumia neuchovávajú v mrazničke.
- Neuchovávajú pero Lyxumia s nasadenou ihlou. Inak by mohlo dôjsť k znečisteniu a vniknutiu vzduchu do náplne, čo by mohlo ovplyvniť presnosť dávky.
- Po aktivácii sa pero Lyxumia môže používať 14 dní. Po 14 dňoch použité pero Lyxumia vyradíte na likvidáciu. Urobte to aj vtedy, ak v pere ešte zostal nejaký liek.

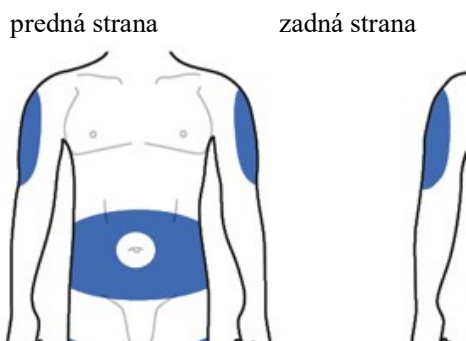
Vyradenie pera na likvidáciu

- Na pero Lyxumia vyradené na likvidáciu nasadíte kryt.
- Opýtajte sa svojho lekárnik, čo máte urobiť s perami, ktoré už nepoužívate a vyradili ste ich na likvidáciu.

Údržba

- S perom Lyxumia zaobchádzajte opatrne.
- Vonkajšiu stranu pera Lyxumia môžete očistiť vlhkou handričkou.
- Pero Lyxumia nenamáčajte, neumývajte a nemastíte, môže sa tým poškodiť.
- Ak si myslíte, že pero Lyxumia môže byť poškodené, nepoužívajte ho. Nepokúšajte sa pero opraviť.

Miesta vhodné na podanie injekcie



Lyxumia sa musí podať pod kožu do niektorej z oblastí, ktoré sú vyznačené modrou farbou na obrázku vyššie. Je to oblasť stehna, brucha alebo paže. O tom, ako správne podávať injekciu, sa poraďte s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Otázky a odpovede

Čo sa stane, ak zabudnem aktivovať pero Lyxumia alebo si podám injekciu pred aktiváciou?

Ak si podáte injekciu pred aktiváciou pera, nesnažte sa to napraviť tým, že si podáte druhú injekciu. Obráťte sa na lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o radu kvôli kontrole hladiny cukru v krvi.

Čo robiť, ak sa v náplni nachádzajú vzduchové bubliny?

V náplni sa môžu nachádzať drobné vzduchové bubliny, tento stav je normálny a nijako vás to nepoškodí. Podaná dávka bude správna a môžete normálne postupovať podľa pokynov v návode. Ak potrebujete pomoc, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru.

Čo robiť, ak počas aktivácie pera nevychádza žiadna tekutina?

Ihla môže byť upchaná alebo nesprávne nasadená. Odstráňte ju z pera, nasadte novú ihlu a zopakujte už len kroky 4 a 5. Ak ani potom nevyjde žiadna tekutina, pero Lyxumia môže byť poškodené. Nepoužívajte toto balenie Lyxumie. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o pomoc.

Čo robiť, ak je ťažké zatlačiť injekčné tlačidlo úplne až na doraz?

Ihla môže byť upchaná alebo nesprávne nasadená. Vytiahnite ihlu z kože a odstráňte ju z pera. Nasadte novú ihlu a zopakujte už len kroky D a E. Ak je ešte stále ťažké zatlačiť injekčné tlačidlo, pero Lyxumia môže byť poškodené. Nepoužívajte toto balenie Lyxumie. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo na zdravotnú sestru a požiadajte o pomoc.

Ak máte nejaké otázky týkajúce sa Lyxumie alebo cukrovky, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry alebo kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii, ktorý je uvedený v Písomnej informácii pre používateľa (nachádza sa v škatuľke balenia Lyxumie zvlášť).