

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 10 mikrogramov (mcg) liksisenatida (50 mcg na ml).

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 20 mikrogramov (mcg) liksisenatida (100 mcg na ml).

Pomožne snovi z znanim učinkom

En odmerek vsebuje 540 mikrogramov metakrezola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lyxumia je indicirano za zdravljenje odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 za doseganje urejenosti glikemije v kombinaciji z peroralnimi antidiabetiki in/ali bazalnim insulinom takrat, ko uporaba teh zdravil skupaj z dieto in telesno dejavnostjo ne zagotavlja ustrezne urejenosti glikemije (glejte poglavji 4.4 in 5.1 za podatke o različnih kombinacijah, ki so na voljo)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek: zdravljenje je treba začeti z 10 mcg liksisenatida enkrat na dan 14 dni.

Vzdrževalni odmerek: od 15. dne po začetku zdravljenja je stalni vzdrževalni odmerek 20 mcg zdravila Lyxumia enkrat na dan.

Za začetni odmerek je na voljo Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje.

Za vzdrževalni odmerek je na voljo Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje.

Če je zdravilo Lyxumia dodano obstoječemu zdravljenju z metforminom, se lahko metformin še naprej uporablja v nespremenjenem odmerku.

Če je zdravilo Lyxumia dodano obstoječemu zdravljenju s sulfonilsečnino ali bazalnemu insulinu, pride v poštev zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine ali bazalnega insulina, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo. Zdravilo Lyxumia se ne sme uporabljati v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino, zaradi povečanega tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila Lyxumia ne zahteva posebnega spremljanja ravni glukoze v krvi. Toda pri uporabi zdravila Lyxumia v kombinaciji s sulfonilsečnino ali bazalnim insulinom je lahko kontrola ali samokontrola glukoze v krvi potrebna za prilagoditev odmerkov sulfonilsečnine ali bazalnega insulina.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost.

Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic terapevtskih izkušenj ni, zato liksisenatida v teh populacijah ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnost in učinkovitost liksisenatida nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Lyxumia je treba injicirati subkutano v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Zdravila Lyxumia se ne sme dajati intravensko ali intramuskularno.

Injekcijo se uporablja enkrat na dan, v eni uri pred katerim koli dnevnim obrokom. Izbrati je treba obrok, pri katerem je injiciranje zdravila Lyxumia za bolnika najbolj praktično; potem je treba prandialno injekcijo zdravila Lyxumia po možnosti uporabljati vsak dan pred istim obrokom. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora injicirati v teku ene ure pred naslednjim obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 terapevtskih izkušenj z liksisenatidom ni, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati. Liksisenatid se ne sme uporabljati za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Uporaba agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) je povezana s tveganjem za pojav akutnega pankreatitisa. Z liksisenatidom so bili opisani maloštevilni primeri akutnega pankreatitisa, a vzročne povezanosti niso ugotovili. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa: trdovratnimi, hudimi bolečinami v trebuhu. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z liksisenatidom prekiniti; če je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, zdravljenja z liksisenatidom ne smemo ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa.

Huda bolezen prebavil

Uporaba agonistov receptorjev GLP-1 je lahko povezana s neželenimi učinki v prebavilih.

Liksisenatid ni raziskan pri bolnikih s hudimi boleznimi prebavil, vključno s hudo gastroparezo, zato uporaba liksisenatida pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic ni. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic tega zdravila ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hipoglikemija

Bolniki, ki dobivajo zdravilo Lyxumia s sulfonilsečnino ali z bazalnim insulinom, imajo lahko večje tveganje za hipoglikemijo. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo pride v poštev zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine ali bazalnega insulina (glejte poglavje 4.2). Liksisenatida se ne sme

uporabljati v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino, ker se poveča tveganje za hipoglikemijo.

Sočasno uporabljana zdravila

Upočasnitev praznjenja želodca, ki jo povzroči liksisenatid, lahko zmanjša hitrost absorpcije peroralno uporabljenih zdravil. Liksisenatid je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki peroralno prejemajo zdravila, ki zahtevajo hitro gastrointestinalno absorpcijo, potrebujejo skrbno klinično spremljanje ali imajo ozko terapevtsko razmerje. Specifična priporočila glede jemanja takšnih zdravil so navedena v poglavju 4.5.

Neraziskane populacije

Liksisenatid ni raziskan v kombinaciji z zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4).

Dehidracija

Bolnike, ki prejemajo liksisenatid, je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo, povezano s neželenimi učinki v prebavilih; naročiti jim je treba, naj upoštevajo previdnostne ukrepe za preprečitev pomanjkanja tekočine.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje metakrezol, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Liksisenatid je peptid in se ne presnavlja s citokromom P450. V študijah *in vitro* liksisenatid ni vplival na aktivnost izoenzimov citokroma P450 ali testiranih človeških prenašalcev.

Upočasnitev praznjenja želodca zaradi liksisenatida lahko zmanjša absorpcijo peroralno uporabljenih zdravil. Bolnike, ki prejemajo zdravila, ki imajo bodisi ozko terapevtsko razmerje ali zahtevajo skrbno klinično spremljanje, je treba bolnika natančno spremljati, zlasti v času uvedbe zdravljenja z liksisenatidom. Takšna zdravila je treba jemati na standardiziran način glede na liksisenatid. Če mora bolnik takšna zdravila jemati s hrano, mu je treba svetovati, naj jih po možnosti vzame ob tistih obrokih, pri katerih ne vzame liksisenatida.

V primeru peroralno uporabljenih zdravil, katerih učinkovitost je še posebej odvisna od praznih koncentracij (kot so npr. antibiotiki), je treba bolnikom svetovati, naj takšna zdravila vzamejo vsaj 1 uro pred injiciranjem liksisenatida ali 4 ure po injiciranju.

Gastrorezistentne oblike, ki vsebujejo učinkovine, občutljive na razgradnjo v želodcu, je treba uporabiti 1 uro pred injiciranjem liksisenatida ali 4 ure po injiciranju.

Paracetamol

Paracetamol so uporabili kot modelno zdravilo za oceno vpliva liksisenatida na praznjenje želodca. Po uporabi enega samega odmerka 1000 mg paracetamola se AUC in $t_{1/2}$ paracetamola nista spremenila, ne glede na čas uporabe (pred injiciranjem liksisenatida ali po njem). Če je bil paracetamol uporabljen 1 uro po injiciranju 10 mcg liksisenatida, se je C_{max} paracetamola znižala za 29 %, njegov mediani t_{max} pa se je podaljšal za 2,0 uri; če je bil uporabljen 4 ure po injiciranju, je bilo znižanje C_{max} 31 % in podaljšanje t_{max} 1,75 ure. V primeru vzdrževalnega odmerka 20 mikrogramov je predvidoma mogoče pričakovati dodatno podaljšanje t_{max} in zmanjšanje C_{max} paracetamola.

Če je bil paracetamol uporabljen 1 uro pred liksisenatidom, niso opazili nobenega vpliva na C_{max} in t_{max} paracetamola.

Na podlagi teh rezultatov odmerka paracetamola ni treba prilagoditi. Vendar pa je treba podaljšanje t_{max} , opaženo po uporabi paracetamola od 1 do 4 ure po liksisenatidu, upoštevati v primeru, ko je zaradi učinkovitosti potreben hiter začetek delovanja.

Peroralni kontraceptivi

Po uporabi enega samega odmerka peroralnega kontraceptiva (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrela) 1 uro pred ali 11 ur po uporabi 10 mcg liksisenatida se C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ in t_{max} etinilestradiola in levonorgestrela niso spremenili.

Uporaba peroralnega kontraceptiva 1 uro pred ali 4 ure po liksisenatidu ni vplivala na AUC in $t_{1/2}$ etinilestradiola in levonorgestrela, toda C_{max} etinilestradiola se je zmanjšala za 52 % (1 ura) oziroma 39 % (4 ure), C_{max} levonorgestrela pa za 46 % (1 ura) in 20 % (4 ure); mediani t_{max} se je podaljšal za 1 do 3 ure.

Znižanje C_{max} nima večjega kliničnega pomena in odmerka kontraceptivov ni treba prilagoditi.

Atorvastatin

Sočasna uporaba 20 mcg liksisenatida in 40 mg atorvastatina zjutraj 6 dni ni vplivala na izpostavljenost atorvastatinu, a C_{max} se je znižala za 31 % in t_{max} se je podaljšal za 3,25 ure.

Takšnega podaljšanja t_{max} niso opazili, če je bil atorvastatin uporabljen zvečer in liksisenatid zjutraj, toda AUC atorvastatina se je zmanjšala za 27 %, njegova C_{max} pa za 66 %.

Te spremembe niso klinično pomembne, zato med sočasno uporabo z liksisenatida odmerka atorvastatina ni treba prilagoditi.

Varfarin in ostali kumarinski derivati

Po sočasni uporabi 25 mg varfarina med ponavljajočim se odmerjanjem 20 mcg liksisenatida se AUC in INR (internacionalno normalizirano razmerje) nista spremenila, C_{max} se je znižala za 19 %, t_{max} pa se je podaljšal za 7 ur.

Na podlagi teh rezultatov odmerka varfarina med sočasno uporabo z liksisenatidom ni treba prilagoditi, je pa v času uvedbe zdravljenja ali ob koncu zdravljenja z zdravilom Lyxumia priporočljivo pogosto kontrolirati INR bolnikov, ki prejemajo varfarin in/ali kumarinske derivate.

Digoksin

Po sočasni uporabi 20 mcg liksisenatida in 0,25 mg digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja se AUC digoksina ni spremenila. t_{max} digoksina se je podaljšal za 1,5 ure in njegova C_{max} se je znižala za 26 %.

Na podlagi teh rezultatov odmerka digoksina med sočasno uporabo z liksisenatidom ni treba prilagoditi.

Ramipril

Po sočasni 6-dnevni uporabi 20 mcg liksisenatida in 5 mg ramiprila se je AUC ramiprila povečala za 21 %, njegova C_{max} pa se je znižala za 63 %. AUC in C_{max} aktivnega presnovka (ramiprilata) se nista spremenili. t_{max} ramiprila in ramiprilata sta se podaljšala za približno 2,5 ure.

Na podlagi teh rezultatov odmerka ramiprila med sočasno uporabo z liksisenatidom ni treba prilagoditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Lyxumia ni priporočljivo za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi zdravila Lyxumia pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Lyxumia se med nosečnostjo ne sme uporabljati; namesto tega je priporočljiva uporaba insulina. Če bolnica želi zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Lyxumia prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Lyxumia pri človeku izloča v materinem mleku. Zdravila Lyxumia se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Liksisenatid nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri uporabi zdravila v kombinaciji s sulfonilsečnino ali bazalnim insulinom je treba bolnike opozoriti, naj upoštevajo previdnostne ukrepe za preprečitev hipoglikemije med vožnjo in upravljanjem s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V 8 velikih, s placebom ali zdravilno učinkovino kontroliranih preskušanjih III. faze je zdravilo Lyxumia prejelo 2.600 bolnikov, bodisi samo bodisi v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečnino (z metforminom ali brez njega) ali bazalnim insulinom (z metforminom ali brez njega oz. s sulfonilsečnino ali brez nje).

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki v kliničnih študijah so bili navzea, bruhanje in driska. Ti učinki so bili večinoma blagi in prehodni. Poleg tega sta se pojavljala hipoglikemija (če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali bazalnim insulinom) in glavobol. Alergijske reakcije so bile zabeležene pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lyxumia.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so jih zabeležili med celotnim obdobjem zdravljenja v študijah III. faze, kontroliranih s placebom ali zdravilno učinkovino. Preglednica prikazuje neželene učinke, ki so se pojavili z incidenco $> 5\%$, če je bila pogostnost med prejemniki zdravila Lyxumia večja kot med prejemniki vseh primerjalnih zdravil. Preglednica prikazuje tudi neželene učinke, ki so se med prejemniki zdravila Lyxumia pojavili s pogostnostjo $\geq 1\%$, če je bila pogostnost večja kot 2-kratna pogostnost v vseh primerjalnih skupinah.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti: $\geq 1/10$, pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki: $< 1/10.000$.

Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, zabeleženi v študijah III. faze, kontroliranih s placebom ali zdravilno učinkovino, med celotnim obdobjem zdravljenja (vključno z obdobjem, ki zajema več kot 24-tedensko obdobje zdravljenja v študijah, v katerih je celotno zdravljenje trajalo ≥ 76 tednov).

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa okužba zgornjih dihal cistitis virusna okužba		
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija	
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali bazalnim insulinom)	hipoglikemija (v kombinaciji z metforminom samim)		
Bolezni živčevja	glavobol	omotica zaspanost		
Bolezni prebavil	navzea bruhanje driska	dispepsija		zapoznelo praznjenje želodca
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holelitiaza holecistitis	
Bolezni kože in podkožja			urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		srbenje na mestu injiciranja		

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

Med monoterapijo z zdravilom Lyxumia se je simptomatska hipoglikemija pojavila pri 1,7 % prejemnikov liksisenatida in pri 1,6 % prejemnikov placeba. Če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno v kombinaciji samo z metforminom, se je med celotnim obdobjem zdravljenja simptomatska hipoglikemija pojavila pri 7,0 % prejemnikov liksisenatida in pri 4,8 % prejemnikov placeba.

Pri bolnikih, ki so zdravilo uporabljali v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom, se je simptomatska hipoglikemija med celotnim obdobjem zdravljenja pojavila pri 22,0 % prejemnikov liksisenatida in pri 18,4 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 3,6 %). Če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno v kombinaciji z bazalnim insulinom (z metforminom ali brez njega), se je simptomatska hipoglikemija med celotnim obdobjem zdravljenja pojavila pri 42,1 % prejemnikov liksisenatida in pri 38,9 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 3,2 %).

Med celotnim obdobjem zdravljenja se je med uporabo zdravila Lyxumia skupaj s samo sulfonilsečnino hipoglikemija pojavila pri 22,7 % prejemnikov zdravila Lyxumia in pri 15,2 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 7,5 %). Če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno s sulfonilsečnino in bazalnim insulinom, se je simptomatska hipoglikemija pojavila pri 47,2 % prejemnikov zdravila Lyxumia in pri 21,6 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 25,6 %).

V celoti je bila incidenca hudih simptomatskih hipoglikemij med celotnim obdobjem zdravljenja v študijah III. faze, kontroliranih s placebom, občasna (0,4 % med prejemniki zdravila Lyxumia in 0,2 % med prejemniki placeba).

Bolezni prebavil

Najpogostejša neželena učinka med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja sta bila navzea in bruhanje. Incidenca navzee je bila v skupini z liksisenatidom večja (26,1 %) kot v skupini s placebom (6,2 %), prav tako je bila večja incidenca bruhanja (skupina z liksisenatidom 10,5 %, skupina s placebom 1,8 %). Neželena učinka sta bila večinoma blaga in prehodna ter sta se pojavila v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja. Nato sta se v nadaljnjih tednih postopoma zmanjševala.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja zabeležili pri 3,9 % prejemnikov zdravila Lyxumia in 1,4 % prejemnikov placeba. Večina reakcij je bila blagih in po navadi niso povzročile prekinitve zdravljenja.

Imunogenost

V skladu z možno imunogenostjo zdravil, ki vsebujejo beljakovine ali peptide, se lahko bolnikom po zdravljenju z zdravilom Lyxumia pojavijo anti-likksisenatidna protitelesa; na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja je v študijah kontroliranih s placebom imelo pozitiven izvid protiteles 69,8 % bolnikov. Odstotek bolnikov s pozitivnimi protitelesi je bil podoben tudi ob koncu celotnega 76-tedenskega obdobja zdravljenja. Na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja je imelo 32,2 % bolnikov s pozitivnim izvidom protiteles koncentracijo protiteles nad spodnjo mejo kvantifikacije, na koncu celotnega 76-tedenskega obdobja zdravljenja pa je imelo koncentracijo protiteles nad spodnjo mejo kvantifikacije 44,7 % teh bolnikov. Po prenehanju zdravljenja je bilo nekaj pacientov s pozitivnimi protitelesi spremljanih glede izvida protiteles; koncentracija protiteles se je v 3 mesecih znižala za približno 90 % in v 6 mesecih za 30 % ali več.

Sprememba HbA_{1c} od izhodišča je bila podobna, ne glede na izvid protiteles (pozitiven ali negativen). Med bolniki, zdravljenimi z liksisenatidom merjenem z HbA_{1c}, je imelo negativen izvid protiteles ali koncentracijo protiteles pod spodnjo mejo kvantifikacije 79,3 % bolnikov; preostalih 20,7 % je imelo koncentracijo, ki jo je bilo mogoče določiti kvantitativno. V podskupini bolnikov (5,2 %) z najvišjo koncentracijo protiteles je bilo povprečno izboljšanje HbA_{1c} 24. in 76. tednu v klinično pomembnem območju, obstajala pa je variabilnost, kar zadeva glikemičen odziv in pri 1,9 % bolnikov ni bilo znižanja HbA_{1c}. Nekaterim bolnikom s pozitivnimi protitelesi in visoko koncentracijo protiteles se je HbA_{1c} izboljšal, drugim pa ne.

Izvid protiteles (pozitiven ali negativen) pri posameznem bolniku nima napovedne vrednosti glede znižanja HbA_{1c}.

Varnostne značilnosti se med bolniki v celoti niso razlikovale ne glede na izvid protiteles, z izjemo večje incidence reakcij na mestu injiciranja (4,7 % pri bolnikih s pozitivnim izvidom protiteles v primerjavi s 2,5 % pri bolnikih z negativnim izvidom protiteles med celotnim obdobjem zdravljenja). Večina reakcij na mestu injiciranja je bila blagih, ne glede na izvid protiteles.

Navzkrižne reaktivnosti ni bilo ne proti naravnemu glukagonu ne proti endogenemu GLP-1.

Alergijske reakcije

Med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja so alergijske reakcije ki bi lahko bile v povezavi z liksisenatidom (npr. anafilaktična reakcija, angioedem in urtikarija) zabeležili pri 0,4 % prejemnikov liksisenatida, kjer je bil pojav možnih alergijskih reakcij in pri manj kot 0,1 % prejemnikov placeba.

Anafilaktične reakcije so bile opisane pri 0,2 % prejemnikov liksisenatida in pri nobenem prejemniku placeba. Večina opisanih alergijskih reakcij je bila blagih. Med kliničnimi preskušnji liksisenatida je bil opisan en primer anafilaktične reakcije.

Utrip srca

V študiji pri zdravih prostovoljcih je bilo opaziti prehodno povečanje srčnega utripa po uporabi liksisenatida 20 mcg. Pri prejemnikih liksisenatida so bile v primerjavi s prejemniki placeba opisane motnje srčnega ritma, zlasti tahikardija (0,8 % v primerjavi z < 0,1 %) in palpitacije (1,5 % v primerjavi z 0,8 %).

Prekinitev zdravljenja

Med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja je bila incidenca prenehanj zdravljenja zaradi neželenih učinkov med prejemniki zdravila Lyxumia 7,4 % in med prejemniki placeba 3,2 %. Najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih so zdravljenje prekinili med prejemniki liksisenatida, sta bila navzea (3,1 %) in bruhanje (1,2 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so odmerke do 30 mcg liksisenatida dvakrat na dan uporabljali pri sladkornih bolnikih tipa 2 v 13-tedenski študiji. Opažali so večjo incidenco prebavnih motenj. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, na podlagi bolnikovih znakov in simptomov, odmerek liksisenatida pa je treba zmanjšati na predpisani odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ03

Mehanizem delovanja

Liksisenatid je selektiven agonist receptorjev GLP-1. Receptor GLP-1 je ciljno mesto delovanja naravnega GLP-1; to je endogeni inkretinski hormon, ki poveča od glukoze odvisno izločanje insulina iz pankreatičnih celic beta.

Liksisenatid deluje preko specifične interakcije z receptorji GLP-1 in tako poveča znotrajcelično koncentracijo cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP). Liksisenatid spodbudi izločanje insulina, če je krvni sladkor zvišan, ne pa tudi med normoglikemijo; to zmanjša tveganje za hipoglikemijo. Vzporedno s tem pride do zavrtja izločanja glukagona. V primeru hipoglikemije je rešilni mehanizem izločanja glukagona ohranjen.

Liksisenatid upočasni praznjenje želodca in tako zmanjša hitrost, s katero se glukoza iz obroka pojavi v krvnem obtoku.

Farmakodinamični učinki

Liksisenatid med uporabo enkrat na dan sladkornim bolnikom tipa 2 izboljša urejenost glikemije s takojšnjim in stalnim učinkom, tako da zmanjša postprandialno koncentracijo glukoze in koncentracijo glukoze na tešče.

Ta učinek na postprandialno glukozo so potrdili v 4-tedenski primerjalni študiji z 1,8 mg liraglutida enkrat na dan v kombinaciji z metforminom. Znižanje $AUC_{0:30-4:30h}$ glukoze v plazmi po testnem obroku v primerjavi z izhodiščem je bilo v skupini z liksisenatidom $-12.61 \text{ h} \cdot \text{mmol/l}$ ($-227,25 \text{ h} \cdot \text{mg/dl}$) in v skupini z liraglutidom $-4,04 \text{ h} \cdot \text{mmol/l}$ ($-72,83 \text{ h} \cdot \text{mg/dl}$). To je bilo potrjeno tudi v 8-tedenski študiji z liraglutidom zaužitim pred zajtrkom, v kombinaciji z insulinom glarginom z ali brez metformina.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Lyxumia so ocenili v devetih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah, ki so zajele 4.508 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (2.869 bolnikov randomiziranih na liksisenatid, 47,5 % moških in 52,5 % žensk, 517 jih je bilo starih ≥ 65 let).

Učinkovitost zdravila Lyxumia so ocenili tudi v dveh randomiziranih, odprtih, z zdravilno učinkovino kontroliranih študijah (v primerjavi z eksenatidom ali v primerjavi z insulinom glulisinom) in v študiji ob obroku (skupno 1.067 bolnikov randomiziranih na liksisenatid).

Učinkovitost in varnost zdravila Lyxumia pri bolnikih, starejših od 70 let, je obravnavala posebna namenska, s placebom kontrolirana študija (176 bolnikov randomiziranih na liksisenatid, vključno z 62 bolniki, starimi ≥ 75 let).

Poleg tega je dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija srčno-žilnih izidov (ELIXA) zajela 6.068 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in predhodnim akutnim koronarnim sindromom (3.034 bolnikov randomiziranih na liksisenatid, vključno z 198 bolniki, starimi ≥ 75 let in 655 bolniki z zmerno okvaro ledvic).

V dokončanih študijah III. faze so ugotovili, da je lahko na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja približno 90 % bolnikov ostalo na vzdrževalnem odmerku 20 mcg zdravila Lyxumia enkrat na dan.

- Urejenost glikemije

Dodatek kombiniranemu zdravljenju s peroralnimi antidiabetiki

Zdravilo Lyxumia v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečnino, pioglitazonom ali kombinacijo teh zdravil je v primerjavi s placebom na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja doseglo pomembno statistično značilno znižanje HbA_{1c} , glukoze v plazmi na tešče in postprandialne glukoze 2 uri po testnem obroku (preglednici 2 in 3). Znižanje HbA_{1c} je bilo značilno pri uporabi enkrat na dan, zjutraj ali zvečer.

Ta učinek na HbA_{1c} se je v dolgoročnih študijah ohranil do 76 tednov.

Dodatek zdravljenju z metforminom samim

Preglednica 2: S placebom kontrolirane študije v kombinaciji z metforminom (24-tedenski rezultati).

Metformin kot osnovno zdravljenje					
	Liksisenatid 20 mcg (N=160)	Placebo (N = 159)	Liksisenatid 20 mcg		Placebo (N = 170)
			Zjutraj (N = 255)	Zvečer (N = 255)	
Povprečni HbA_{1c} (%)					
Izhodišče	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Povprečna sprememba od izhodišča	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Povprečna telesna masa (kg)	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Izhodišče					
Povprečna sprememba od izhodišča	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

V študiji, kontrolirani z zdravilno učinkovino, je zdravilo Lyxumia enkrat na dan na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja doseglo neinferiorno znižanje HbA_{1c} v primerjavi z eksenatidom dvakrat na dan (Lyxumia -0,79 %, eksenatid -0,96 %); HbA_{1c} manj kot 7 % je dosegel podoben delež bolnikov v skupini z zdravilom Lyxumia (48,5 %) kot v skupini z eksenatidom (49,8 %).

Incidenca navzee je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Lyxumia 24,5 % in v skupini, ki je prejela eksenatid dvakrat na dan 35,1 %, incidenca simptomatskih hipoglikemij pa je bila med 24-tedenskim glavnim obdobjem zdravljenja z zdravilom Lyxumia 2,5 % in z eksenatidom 7,9 %.

Kar zadeva znižanje HbA_{1c}, je bila v 24-tedenski odprti študiji uporaba licksisenatida pred glavnim dnevnim obrokom nemferiorna uporabi licksisenatida pred zajtrkom (povprečna sprememba od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov (NK): -0,65 % v primerjavi z -0,74 %). Podobno znižanje HbA_{1c} so opazili ne glede na to, kateri obrok (zajtrk, kosilo ali večerja) je bil glavni dnevni obrok. Na koncu študije je HbA_{1c} pod 7 % doseglo 43,6 % bolnikov v skupini, ki je zdravilo uporabljala pri glavnem dnevnem obroku, in 42,8 % bolnikov v skupini, ki je zdravilo uporabljala pri zajtrku. V prvi skupini (uporaba pri glavnem obroku) so navzeo zabeležili pri 14,7 % bolnikov in simptomatsko hipoglikemijo pri 5,8 %, v drugi skupini (uporaba pri zajtrku) pa navzeo pri 15,5 % bolnikov in simptomatsko hipoglikemijo pri 2,2 %.

Dodatek zdravljenju s sulfonilsečnino samo ali v kombinaciji z metforminom

Preglednica 3: S placebom kontrolirana študija v kombinaciji s sulfonilsečnino (24-tedenski rezultati)

Sulfonilsečnina kot osnovno zdravljenje, z metforminom ali brez njega		
	Liksienatid 20 mcg (N = 570)	Placebo (N = 286)
Povprečni HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,28	8,22
Povprečna sprememba od izhodišča	-0,85	-0,10
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Povprečna telesna masa (kg)	82,58	84,52
Izhodišče		
Povprečna sprememba od izhodišča	-1,76	-0,93

Dodatek zdravljenju s pioglitazonom samim ali v kombinaciji z metforminom

Bolnikom, ki niso bili ustrezno urejeni s pioglitazonom, je dodatek liksienatida pioglitazonu (z metforminom ali brez njega) v klinični študiji do konca 24-tedenskega glavnega obdobja zdravljenja znižal HbA_{1c} za 0,90 % v primerjavi z izhodiščem, medtem ko so pri prejemnikih placeba zabeležili znižanje za 0,34 % v primerjavi z izhodiščem. Ob koncu 24 tedenskega glavnega obdobja zdravljenja je HbA_{1c} pod 7 % doseglo 52,3 % bolnikov, ki so prejeli liksienatid, in 26,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Med 24-tedenskim glavnim obdobjem zdravljenja so navzeo zabeležili pri 23,5 % prejemnikov liksienatida in 10,6 % prejemnikov placeba, simptomatsko hipoglikemijo pa pri 3,4 % prejemnikov liksienatida in pri 1,2 % prejemnikov placeba.

Dodatek kombiniranemu zdravljenju z bazalnim insulinom

Zdravilo Lyxumia, uporabljeno z bazalnim insulinom samim ali v kombinaciji z bazalnim insulinom in metforminom ali v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino, je v primerjavi s placebom doseglo statistično značilno znižanje HbA_{1c} in postprandialne glukoze 2 uri po testnem obroku.

Preglednica 4: S placebom kontrolirane študije v kombinaciji z bazalnim insulinom (24-tedenski rezultati)

	Bazalni insulin kot osnovno zdravljenje Sam ali v kombinaciji z metforminom		Bazalni insulin kot osnovno zdravljenje Sam ali v kombinaciji s sulfonilsečnino*	
	Liksisenatid 20 mcg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Liksisenatid 20 mcg (N = 154)	Placebo (N = 157)
Povprečni HbA_{1c} (%)				
Izhodišče	8,39	8,38	8,53	8,53
Povprečna sprememba od izhodišča	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Povprečno trajanje zdravljenja z bazalnim insulinom od izhodišča (leta)	3,06	3,2	2,94	3,01
Povprečna sprememba odmerka bazalnega insulina (e)	53,62	57,65	24,87	24,11
Izhodišče				
Povprečna sprememba od izhodišča	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Povprečna telesna masa (kg)				
Izhodišče	87,39	89,11	65,99	65,60
Povprečna sprememba od izhodišča	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*Opravljen na Azijski populaciji

Klinično študijo so izvedli pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z insulinom in so bili nezadostno urejeni s peroralnimi antidiabetiki. Študija je obsegala 12-tedensko uvajalno obdobje z uvedbo in titriranjem insulina glargina ter 24-tedensko obdobje zdravljenja; med obdobjem zdravljenja so bolniki prejeli ali liksisenatid ali placebo v kombinaciji z insulinom glarginom in metforminom, s tiazolidindioni ali brez njih. Insulin glargin so med tem obdobjem stalno titrirali.

Med 12-tedenskim obdobjem uvajanja sta dodatek in titriranje insulina glargina povzročila znižanje HbA_{1c} za približno 1 %. Dodatek liksisenatida je v skupini z liksisenatidom povzročil značilno večje znižanje HbA_{1c} (za 0,71 %) kot v skupini s placebom (0,40 %). Ob koncu 24-tedenskega obdobja zdravljenja je HbA_{1c} pod 7 % doseglo 56,3 % bolnikov, ki so prejeli liksisenatid, in 38,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja je vsaj eno simptomatsko hipoglikemijo navedlo 22,4 % prejemnikov liksisenatida in 13,5 % prejemnikov placeba. Incidenca hipoglikemij se je med

prejemniki liksisenatida povečala predvsem v prvih 6 tednih zdravljenja, pozneje pa je bila podobna kot med prejemniki placeba.

Odperta, randomizirana študija intenzifikacije insulina je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 z bazalnim insulinom v kombinaciji z 1 do 3 peroralnimi antidiabetičnimi zdravili. Po 12 tednih optimalnega titriranja insulina glargina (z metforminom ali brez njega) so neustrezno nadzorovane bolnike za 26 tednov randomizirali ali na dodatek enega samega odmerka liksisenatida ali enega samega odmerka (enkrat na dan) insulina glulizina (obe zdravili so bolniki uporabili pred največjim obrokom) ali na insulin glulizin, uporabljen trikrat na dan.

Znižanje HbA_{1c} je bilo med skupinami podobno (preglednica 5).

V nasprotju z obema shemama zdravljenja, ki sta vključevali insulin glulizin, je liksisenatid zmanjšal telesno maso (preglednica 5).

Delež simptomatskih hipoglikemij je bil z liksisenatidom manjši (36 %) kot z insulinom glulizinom enkrat na dan (47 %) in trikrat na dan (52 %).

Preglednica 5: Z zdravilno učinkovino kontrolirana študija v kombinaciji z bazalnim insulinom (z metforminom ali brez njega) (26-tedenski rezultati) – (mZNZ) in varnostna populacija

	Liksisenatid	Insulin glulizin enkrat na dan	Insulin glulizin trikrat na dan
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Sprememba od izhodišča (po metodi NK)	-0,63	-0,58	-0,84
Povprečna razlika (standardna napaka) (po metodi NK) med liksisenatidom in		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % IZ		(-0,170 do 0,064)	(0,095 do 0,328)
Povprečna telesna masa	N = 297	N = 298	N = 295
Sprememba od izhodišča (po metodi NK)	-0,63	+1,03	+1,37
Povprečna razlika (standardna napaka) (po metodi NK) med liksisenatidom in		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % IZ		(-2,257 do -1,062)	(-2,593 do -1,396)*

*p < 0,0001

- Glukoza v plazmi na tešče

V študijah, kontroliranih s placebom, je bilo na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja z zdravilom Lyxumia doseženo znižanje glukoze v plazmi na tešče od 0,42 mmol/L do 1,19 mmol/L (7,6 do 21,4 mg/dl) v primerjavi z izhodiščem.

- Postprandialna glukoza

Zdravljenje z zdravilom Lyxumia je postprandialno glukozo 2 uri po testnem obroku znižalo statistično značilno bolje kot placebo, ne glede na osnovno zdravljenje.

Znižanja od izhodišča so bila na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja z zdravilom Lyxumia v razponu od 4,51 do 7,96 mmol/L (81,2 do 143,3 mg/dl) v vseh študijah, v katerih so merili postprandialno glukozo; od 26,2 % do 46,8 % bolnikov je imelo postprandialno glukozo po 2 urah pod 7,8 mmol/L (140,4 mg/dl).

- Telesna masa

Zdravljenje z zdravilom Lyxumia v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino je na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja v vseh kontroliranih študijah v primerjavi z izhodiščem povzročilo trajno znižanje telesne mase za 1,76 do 2,96 kg.

Znižanje telesne mase od 0,38 kg do 1,80 kg v primerjavi z izhodiščem so zabeležili tudi pri prejemnikih zdravila Lyxumia, ki so uporabljali bazalni insulin sam ali v kombinaciji z metforminom ali sulfonilsečnino.

Bolnikom, ki so jim na novo uvedli insulin, se telesna masa v skupini z liksienatidom skoraj ni spremenila, v skupini s placebom pa se je povečala.

Znižanje telesne mase se je v dolgoročnih študijah ohranilo do 76 tednov.

Znižanje telesne mase je neodvisno od pojava navzee in bruhanja.

- Delovanje celic beta

Klinične študije z zdravilom Lyxumia kažejo izboljšanje delovanja celic beta, merjeno z oceno delovanja celic beta na podlagi modela homeostaze (HOMA-B).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (n = 20) sta bila po enem samem odmerku zdravila Lyxumia ugotovljena obnovitev prve faze in izboljšanje druge faze izločanja insulina v odziv na intravenski bolus glukoze.

- Kardiovaskularni parametri

V nobeni kontrolirani študiji III. Faze niso opazili povečanja povprečne srčne frekvenca pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II.

V študijah III. faze, kontroliranih s placebom, so opazili povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka do 2,1 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka do 1,5 mmHg.

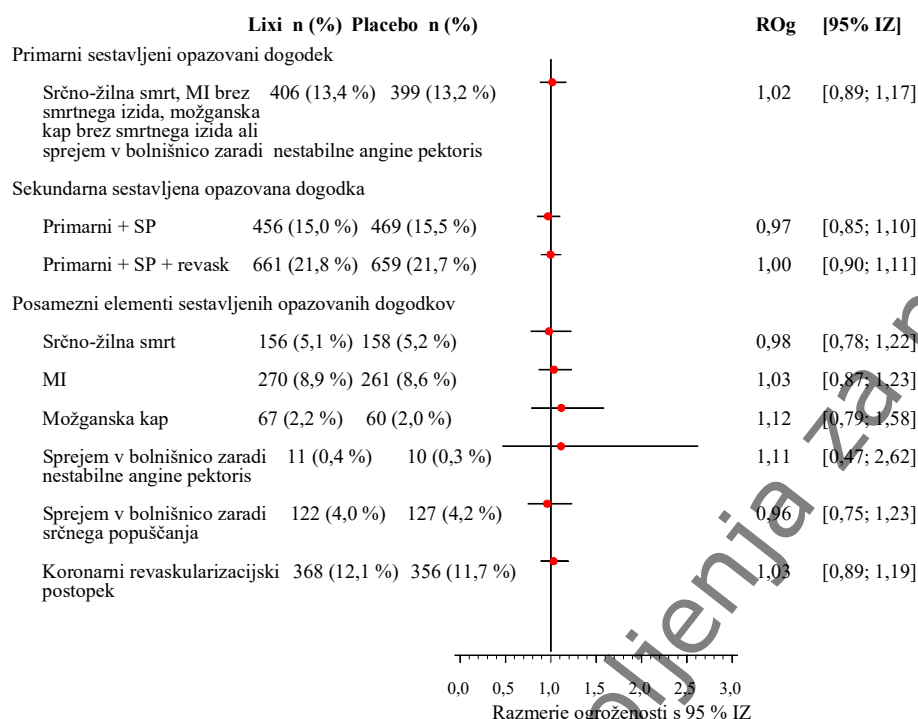
Študija ELIXA je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana mednarodna študija, ki je ocenjevala srčno-žilne izide med zdravljenjem z liksienatidom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po nedavnem akutnem koronarnem sindromu.

V celoti so 6068 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali ali na placebo ali na 20 mikrogramov liksienatida (po začetnem odmerku 10 mikrogramov v prvih 2 tednih).

Šestindevetdeset odstotkov (96 %) bolnikov v obeh terapevtskih skupinah je študijo dokončalo v skladu s protokolom, vitalno stanje pa je bilo ob koncu študije znano za 99,0 % bolnikov v skupini z liksienatidom in za 98,6 % bolnikov v skupini s placebom. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 22,4 meseca v skupini z liksienatidom in 23,3 meseca v skupini s placebom, mediano trajanje spremljanja pa je bilo v prvi 25,8 meseca in v drugi 25,7 meseca. Povprečni HbA1c ($\pm$ standardni odklon) je bil izhodiščno v skupini z liksienatidom 7,72 ($\pm$ 1,32) % in v skupini s placebom 7,64 ($\pm$ 1,28) %, po 24 mesecih pa v prvi 7,46 ($\pm$ 1,51) % in v drugi 7,61 ($\pm$ 1,48) %.

Slika 1 prikazuje rezultate primarnega in sekundarnih sestavljenih opazovanih dogodkov učinkovitosti in rezultate vseh posameznih sestavin sestavljenih opazovanih dogodkov.

Slika 1: Drevesni diagram (*forest plot*): analize vsakega posameznega srčno-žilnega dogodka -- populacija ZNZ



MI: miokardni infarkt, SP: sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, revask: koronarni revaskularizacijski postopek, ROg: razmerje ogroženosti, IZ: interval zaupanja.

Starejši

Osebe, stare ≥ 70 let

Učinkovitost in varnost liksisenatida pri osebah, starih ≥ 70 let in s sladkorno boleznijo tipa 2, so ocenili v dvojno slepi, s placebom kontrolirani 24-tedenski študiji. Študija ni zajela krhkih bolnikov, vključno z bolniki s tveganjem za podhranjenost, bolniki z nedavnimi srčno-žilnimi dogodki in bolniki z zmerno do hudo kognitivno okvaro. Skupaj je bilo randomiziranih 350 bolnikov (randomizacijsko razmerje 1:1). V celoti je bilo 37 % bolnikov starih ≥ 75 let ($N = 131$) in 31 % je imelo zmerno okvaro ledvic ($N = 107$). Bolniki so prejeli stabilen odmerek enega ali več peroralnih antidiabetikov (POAD) in/ali bazalni insulin kot osnovno zdravljenje. Sulfonilsečnine ali glinidi niso bili uporabljeni z bazalnim insulinom kot osnovno zdravljenje.

Liksisenatid je v primerjavi s placebom značilno izboljšal HbA1c ($-0,64$ % v primerjavi s placebom, 95 % IZ: $-0,810$ % do $-0,464$ %, $p < 0,0001$) s povprečnega izhodiščnega HbA1c 8,0 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lyxumia za vse skupine pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija liksisenatida po subkutanem injiciranju pri sladkornih bolnikih tipa 2 je hitra in uporabljeni odmerek nanjo ne vpliva. Ne glede na odmerek in ne glede na to, ali je bil liksisenatid uporabljen v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih, je bil mediani t_{max} pri sladkornih bolnikih tipa 2 od 1 do 3,5 ure. Hitrost absorpcije se ne razlikuje klinično pomembno, če je liksisenatid injiciran subkutano v trebuh, stegno ali roko.

Porazdelitev

Liksisenatid se zmerno (55 %) veže na človeške beljakovine.

Navidezni volumen porazdelitve po subkutani uporabi liksisenatida (V_z/F) je približno 100 L.

Biotransformacija in izločanje

Liksisenatid je peptid in se tako izloča z glomerularno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija in nadaljnja presnovna razgradnja; nastanejo manjši peptidi in aminokisline, ki se vrnejo v presnovno beljakovin.

Po uporabi več odmerkov pri sladkornih bolnikih tipa 2 je bil povprečni končni razpolovni čas približno 3 ure in povprečni navidezni očistek (CL/F) približno 35 L/uro.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Med preiskovanci z blago (očistek kreatinina, izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli 60–90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina 30–60 ml/min) in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) je bila AUC zvišana za 46 %, 51% in 87 %.

Bolniki z okvaro jeter

Liksisenatid se izloča predvsem preko ledvic, zato farmakokinetičnih študij pri bolnikih z akutno ali kronično okvaro jeter niso izvedli. Ni pričakovati, da bi moteno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko liksisenatida.

Spol

Spol nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko liksisenatida.

Rasa

Na podlagi rezultatov farmakokinetičnih študij pri belskih, japonskih in kitajskih preiskovancih, etnično poreklo nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko liksisenatida.

Starejši

Starost nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko liksisenatida.

Opravljen je bil študija farmakokinetike pri starejših preiskovancih brez sladkorne bolezni; v starejši populaciji (11 preiskovancev v starosti od 65 do 74 let in 7 preiskovancev, starih ≥ 75 let) je uporaba 20 mcg liksisenatida povzročila povprečno povečanje AUC za 29 % v primerjavi z 18 preiskovanci, starimi od 18 do 45 let; to je verjetno povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic v starejši starostni skupini.

Telesna masa

Telesna masa nima klinično pomembnega vpliva na AUC liksisenatida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksikologije ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

V 2-letnih študijah karcinogenosti pri subkutani uporabi, so pri podganah in miših opazili nesmrtonosne C-celične tumorje ščitnice. Ti so verjetno posledica negenotoksičnega mehanizma prek receptorja za GLP-1, na katerega so glodavci še posebej občutljivi. Hiperplazijo celic C in adenome so pri podganah opazili pri vseh odmerkih: ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – *no observed adverse effect level*) ni bilo mogoče opredeliti. Pri miših so se ti učinki pojavili pri več kot 9,3-kratnem razmerju izpostavljenosti v primerjavi s terapevtskim odmerkom pri človeku. Pri miših niso opazili karcinoma celic C. Pri podganah se je karcinom celic C pojavil pri približno 900-kratnem razmerju izpostavljenosti v primerjavi s terapevtskim odmerkom pri človeku. V 2-letni študiji karcinogenosti pri subkutani uporabi pri miših so v skupini s srednjo ravno odmerka ugotovili 3 primere adenokarcinoma v endometriju s statistično značilnim povečanjem ob 97-kratnem razmerju izpostavljenosti. Z zdravljenjem povezanega učinka niso dokazali.

Študije na živalih pri podganah niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samcev in samic. Pri psih, ki so prejeli liksenatid, so ugotovili reverzibilne lezije mod in obmodka. Pri zdravih moških niso ugotovili podobnega vpliva na spermatogenezo. V študijah embrio fetalnega razvoja so malformacije, upočasnitev rasti, zapoznelo osifikacijo in skeletne učinke so opažali pri podganah pri vseh odmerkih (5-kratno razmerje izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku) ter pri kuncih pri velikih odmerkih (32-kratno razmerje izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku) liksenatida. Pri obeh živalskih vrstah so bili prisotni rahli maternalni toksični učinki, ki so obsegali majhno uživanje hrane in zmanjšanje telesne mase. Neonatalna rast je bila manjša pri samcih podgan, ki so bili v obdobju pozne brejosti in med dojenjem izpostavljeni visokim odmerkom liksisenatida; opaženo je bilo rahlo povečanje umrljivosti mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

85 % glicerol
Natrijev acetat trihidrat
Metionin
Metakrezol
Klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
Raztopina natrijevega hidroksida (za prilagoditev pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

Po prvi uporabi: 14 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte proč od zamrzovalnega razdelka hladilnika.

Po prvi uporabi

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Ne shranjujte s pritjeno iglo. Pokrovček naj bo nameščen na peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vložek iz stekla tipa I z (brombutilnim) gumijastim batom, obrobljenimi zaporkami (aluminij) z vstavljenimi laminiranimi zapornimi diski (brombutilna guma na notranji strani in poliizopren na zunanji strani). Vsak vložek je vgrajen v peresnik za injiciranje za enkratno uporabo.

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

En zelen napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine in vsebuje 14 odmerkov po 10 mcg. Pakiranje z 1 zelenim napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

En škrlaten napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine in vsebuje 14 odmerkov po 20 mcg. Pakiranje z 1, 2 in 6 škrlatnimi napolnjenimi injekcijskimi peresniki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Lyxumia se ne sme uporabiti, če je bilo zmrznjeno.

Zdravilo Lyxumia je mogoče uporabiti z iglami za peresnik za enkratno uporabo številke 29 do 32. Igle za peresnik niso priložene.

Bolniku je treba naročiti, da mora iglo po vsaki uporabi zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami in peresnik shraniti brez nameščene igle. To pomaga preprečiti kontaminacijo in morebitno zamašitev igle. Peresnik je namenjen za uporabo pri enem samem bolniku.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje
EU/1/12/811/001 (1 napolnjen injekcijski peresnik)

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje
EU/1/12/811/002 (1 napolnjen injekcijski peresnik)
EU/1/12/811/003 (2 napolnjena injekcijska peresnika)
EU/1/12/811/004 (6 napolnjenih injekcijskih peresnikov)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. februar 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Pakiranje za uvedbo zdravljenja

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 10 mikrogramov (mcg) liksisenatida (50 mcg na ml).

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 20 mikrogramov (mcg) liksisenatida (100 mcg na ml).

Pomožne snovi z znanim učinkom

En odmerek vsebuje 540 mikrogramov metakrezola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lyxumia je indicirano za zdravljenje odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 za doseganje urejenosti glikemije v kombinaciji z peroralnimi antidiabetiki in/ali bazalnim insulinom takrat, ko uporaba teh zdravil skupaj z dieto in telesno dejavnostjo ne zagotavlja ustrezne urejenosti glikemije (glejte poglavji 4.4 in 5.1 za podatke o različnih kombinacijah, ki so na voljo)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek: zdravljenje je treba začeti z 10 mcg liksisenatida enkrat na dan 14 dni.

Vzdrževalni odmerek: od 15. dne po začetku zdravljenja je stalni vzdrževalni odmerek 20 mcg liksisenatida enkrat na dan.

Če je zdravilo Lyxumia dodano obstoječemu zdravljenju z metforminom, se lahko metformin še naprej uporablja v nespremenjenem odmerku.

Če je zdravilo Lyxumia dodano obstoječemu zdravljenju s sulfonilsečnino ali bazalnemu insulinu, pride v poštev zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine ali bazalnega insulina, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo. Zdravilo Lyxumia se ne sme uporabljati v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino, zaradi povečanega tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila Lyxumia ne zahteva posebnega spremljanja ravni glukoze v krvi. Toda pri uporabi zdravila Lyxumia v kombinaciji s sulfonilsečnino ali bazalnim insulinom je lahko kontrola ali samokontrola glukoze v krvi potrebna za prilagoditev odmerkov sulfonilsečnine ali bazalnega insulina.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost.

Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic terapevtskih izkušenj ni, zato liksisenatida v teh populacijah ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnost in učinkovitost liksisenatida nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Lyxumia je treba injicirati subkutano v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Zdravila Lyxumia se ne sme dajati intravensko ali intramuskularno.

Injekcija se uporablja enkrat na dan, v eni uri pred katerim koli dnevnim obrokom. Izbrati je treba obrok, pri katerem je injiciranje zdravila Lyxumia za bolnika najbolj praktično; potem je treba prandialno injekcijo zdravila Lyxumia po možnosti uporabljati vsak dan pred istim obrokom. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora injicirati v teku ene ure pred naslednjim obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 terapevtskih izkušenj z liksisenatidom ni, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati. Liksisenatid se ne sme uporabljati za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Uporaba agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) je povezana s tveganjem za pojav akutnega pankreatitisa. Z liksisenatidom so bili opisani maloštevilni primeri akutnega pankreatitisa, a vzročne povezanosti niso ugotovili. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa: trdovratnimi, hudimi bolečinami v trebuhu. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z liksisenatidom prekiniti; če je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, se zdravljenja z liksisenatidom ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa.

Huda bolezen prebavil

Uporaba agonistov receptorjev GLP-1 je lahko povezana s neželenimi učinki v prebavilih. Zdravilo Liksisenatid ni raziskan pri bolnikih s hudimi boleznimi prebavil, vključno s hudo gastroparezo, zato uporaba liksisenatida pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic ni. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic tega zdravila ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hipoglikemija

Bolniki, ki dobivajo zdravilo Lyxumia s sulfonilsečnino ali z bazalnim insulinom, imajo lahko večje tveganje za hipoglikemijo. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo pride v poštev zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine ali bazalnega insulina (glejte poglavje 4.2).

Liksisenatida se ne sme uporabljati v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino, ker se poveča tveganje za hipoglikemijo.

Sočasno uporabljana zdravila

Upočasnitev praznjenja želodca, ki jo povzroči liksisenatid, lahko zmanjša hitrost absorpcije peroralno uporabljenih zdravil. Liksisenatid je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki peroralno prejemajo zdravila, ki zahtevajo hitro gastrointestinalno absorpcijo, potrebujejo skrbno klinično spremljanje ali imajo ozko terapevtsko razmerje. Specifična priporočila glede jemanja takšnih zdravil so navedena v poglavju 4.5.

Neraziskane populacije

Liksisenatid ni raziskan v kombinaciji z zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4).

Dehidracija

Bolnike, ki prejemajo liksisenatid, je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo, povezano s neželenimi učinki v prebavilih; naročiti jim je treba, naj upoštevajo previdnostne ukrepe za preprečitev pomanjkanja tekočine.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje metakrezol, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V študijah *in vitro* liksisenatid ni vplival na aktivnost izoenzimov citokroma P450 ali testiranih človeških prenašalcev.

Upočasnitev praznjenja želodca zaradi liksisenatida lahko vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenih zdravil. Bolnike, ki prejemajo zdravila, ki imajo bodisi ozko terapevtsko razmerje ali zahtevajo skrbno klinično spremljanje, je treba bolnika natančno spremljati, zlasti v času uvedbe zdravljenja z liksisenatidom. Takšna zdravila je treba jemati na standardiziran način glede na liksisenatid. Če mora bolnik takšna zdravila jemati s hrano, mu je treba svetovati, naj jih po možnosti vzame ob tistih obrokih, pri katerih ne vzame liksisenatida.

V primeru peroralno uporabljenih zdravil, katerih učinkovitost je še posebej odvisna od praznih koncentracij (kot so na primer antibiotiki), je treba bolnikom svetovati, naj takšna zdravila vzamejo vsaj 1 uro pred injiciranjem liksisenatida ali 4 ure po injiciranju.

Gastrorezistentne oblike, ki vsebujejo učinkovine, občutljive na razgradnjo v želodcu, je treba uporabiti 1 uro pred injiciranjem liksisenatida ali 4 ure po injiciranju.

Paracetamol

Paracetamol so uporabili kot modelno zdravilo za oceno vpliva liksisenatida na praznjenje želodca. Po uporabi enega samega odmerka 1000 mg paracetamola se AUC in $t_{1/2}$ paracetamola nista spremenila, ne glede na čas uporabe (pred injiciranjem liksisenatida ali po njem). Če je bil paracetamol uporabljen 1 uro po injiciranju 10 mcg liksisenatida, se je C_{max} paracetamola znižala za 29 %, njegov mediani t_{max} pa se je podaljšal za 2,0 uri; če je bil uporabljen 4 ure po injiciranju, je bilo znižanje C_{max} 31 % in podaljšanje t_{max} 1,75 ure. V primeru vzdrževalnega odmerka 20 mikrogramov je predvidoma mogoče pričakovati dodatno podaljšanje t_{max} in zmanjšanje C_{max} paracetamola.

Če je bil paracetamol uporabljen 1 uro pred liksisenatidom, niso opazili nobenega vpliva na C_{max} in t_{max} paracetamola.

Na podlagi teh rezultatov odmerka paracetamola ni treba prilagoditi. Vendar pa je treba podaljšanje t_{max} , opaženo po uporabi paracetamola od 1 do 4 ure po liksisenatidu, upoštevati v primeru, ko je zaradi učinkovitosti potreben hiter začetek delovanja.

Peroralni kontraceptivi

Po uporabi enega samega odmerka peroralnega kontraceptiva (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrela) 1 uro pred ali 11 ur po uporabi 10 mcg liksisenatida se C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ in t_{max} etinilestradiola in levonorgestrela niso spremenili.

Uporaba peroralnega kontraceptiva 1 uro pred ali 4 ure po liksisenatidu ni vplivala na AUC in $t_{1/2}$ etinilestradiola in levonorgestrela, toda C_{max} etinilestradiola se je zmanjšala za 52 % (1 ura) oziroma 39 % (4 ure), C_{max} levonorgestrela pa za 46 % (1 ura) in 20 % (4 ure); mediani t_{max} se je podaljšal za 1 do 3 ure.

Znižanje C_{max} nima večjega kliničnega pomena in odmerka kontraceptivov ni treba prilagoditi.

Atorvastatin

Sočasna uporaba 20 mcg liksisenatida in 40 mg atorvastatina zjutraj 6 dni ni vplivala na izpostavljenost atorvastatinu, a C_{max} se je znižala za 31 % in t_{max} se je podaljšal za 3,25 ure.

Takšnega podaljšanja t_{max} niso opazili, če je bil atorvastatin uporabljen zvečer in liksisenatid zjutraj, toda AUC atorvastatina se je zmanjšala za 27 %, njegova C_{max} pa za 66 %.

Te spremembe niso klinično pomembne, zato med sočasno uporabo z liksisenatida odmerka atorvastatina ni treba prilagoditi.

Varfarin in ostali kumarinski derivati

Po sočasni uporabi 25 mg varfarina med ponavljajočim se odmerjanjem 20 mcg liksisenatida se AUC in INR (internacionalno normalizirano razmerje) nista spremenila, C_{max} se je znižala za 19 %, t_{max} pa se je podaljšal za 7 ur.

Na podlagi teh rezultatov odmerka varfarina med sočasno uporabo z liksisenatidom ni treba prilagoditi, je pa v času uvedbe zdravljenja ali ob koncu zdravljenja z zdravilom Lyxumia priporočljivo pogosto kontrolirati INR bolnikov, ki prejemajo varfarin in/ali oziroma kumarinske derivate.

Digoksin

Po sočasni uporabi 20 mcg liksisenatida in 0,25 mg digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja se AUC digoksina ni spremenila. t_{max} digoksina se je podaljšal za 1,5 ure in njegova C_{max} se je znižala za 26 %.

Na podlagi teh rezultatov odmerka digoksina med sočasno uporabo z liksisenatidom ni treba prilagoditi.

Ramipril

Po sočasni 6-dnevni uporabi 20 mcg liksisenatida in 5 mg ramiprila se je AUC ramiprila povečala za 21 %, njegova C_{max} pa se je znižala za 63 %. AUC in C_{max} aktivnega presnovka (ramiprilata) se nista spremenili. t_{max} ramiprila in ramiprilata sta se podaljšala za približno 2,5 ure.

Na podlagi teh rezultatov odmerka ramiprila med sočasno uporabo z liksisenatidom ni treba prilagoditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Lyxumia ni priporočljivo za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi zdravila Lyxumia pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Lyxumia se med nosečnostjo ne sme uporabljati; namesto tega je priporočljiva uporaba insulina. Če bolnica želi zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Lyxumia prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Lyxumia pri človeku izloča v materinem mleku. Zdravila Lyxumia se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Liksisenatid nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri uporabi zdravila v kombinaciji s sulfonilsečnino ali bazalnim insulinom je treba bolnike opozoriti, naj upoštevajo previdnostne ukrepe za preprečitev hipoglikemije med vožnjo in upravljanjem s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V 8 velikih, s placebom ali zdravilno učinkovino kontroliranih preskušanjih III. faze je zdravilo Lyxumia prejelo 2.600 bolnikov, bodisi samo bodisi v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečnino (z metforminom ali brez njega) ali bazalnim insulinom (z metforminom ali brez njega oz. s sulfonilsečnino ali brez nje).

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki v kliničnih študijah so bili navzea, bruhanje in driska. Ti učinki so bili večinoma blagi in prehodni. Poleg tega sta se pojavljala hipoglikemija (če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali bazalnim insulinom) in glavobol. Alergijske reakcije so bile zabeležene pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lyxumia.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so jih zabeležili med celotnim obdobjem zdravljenja v študijah III. faze, kontroliranih s placebom ali zdravilno učinkovino. Preglednica prikazuje neželene učinke, ki so se pojavili z incidenco > 5 %, če je bila pogostnost med prejemniki zdravila Lyxumia večja kot med prejemniki vseh primerjalnih zdravil. Preglednica prikazuje tudi neželene učinke, ki so se med prejemniki zdravila Lyxumia pojavili s pogostnostjo $\geq 1\%$, če je bila pogostnost večja kot 2-kratna pogostnost v primerjalni skupini.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti: $\geq 1/10$, pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki: $< 1/10.000$.

Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, zabeleženi v študijah III. faze, kontroliranih s placebom ali zdravilno učinkovino, med celotnim obdobjem zdravljenja (vključno z obdobjem, ki zajema več kot 24-tedensko obdobje zdravljenja v študijah, v katerih je celotno zdravljenje trajalo ≥ 24 -week tednov).

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa okužba zgornjih dihal cistitis virusna okužba		
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija	
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali bazalnim insulinom)	hipoglikemija (v kombinaciji z metforminom samim)		
Bolezni živčevja	glavobol	omotica zaspanost		
Bolezni prebavil	navzea bruhanje driska	dispepsija		zapoznelo praznjenje želodca
Bolezni kože in podkožja			urtikarija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda			holelitiaza holecistitis	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		srbenje na mestu injiciranja		

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

Med monoterapijo z zdravilom Lyxumia se je simptomatska hipoglikemija pojavila pri 1,7 % prejemnikov liksisenatida in pri 1,6 % prejemnikov placeba. Če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno v kombinaciji samo z metforminom, se je med celotnim obdobjem zdravljenja simptomatska hipoglikemija pojavila pri 7,0 % prejemnikov liksisenatida in pri 4,8 % prejemnikov placeba.

Pri bolnikih, ki so zdravilo uporabljali v kombinaciji s sulfonilsečnino Pri bolnikih, ki so zdravilo uporabljali v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom, se je simptomatska hipoglikemija med celotnim obdobjem zdravljenja pojavila pri 22,0 % prejemnikov liksisenatida in pri 18,4 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 3,6 %). Če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno v kombinaciji z bazalnim insulinom (z metforminom ali brez njega), se je simptomatska hipoglikemija med celotnim obdobjem zdravljenja pojavila pri 42,1 % prejemnikov liksisenatida in pri 38,9 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 3,2 %).

Med celotnim obdobjem zdravljenja se je med uporabo zdravila Lyxumia skupaj s samo sulfonilsečnino hipoglikemija pojavila pri 22,7 % prejemnikov zdravila Lyxumia in pri 15,2 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 7,5 %). Če je bilo zdravilo Lyxumia uporabljeno s

sulfonilsečnino in bazalnim insulinom, se je simptomatska hipoglikemija pojavila pri 47,2 % prejemnikov zdravila Lyxumia in pri 21,6 % prejemnikov placeba (absolutna razlika 25,6 %).

V celoti je bila incidenca hudih simptomatskih hipoglikemij med celotnim obdobjem zdravljenja v študijah III. faze, kontroliranih s placebom, občasna (0,4 % med prejemniki zdravila Lyxumia in 0,2 % med prejemniki placeba).

Bolezni prebavil

Najpogostejša neželena učinka med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja sta bila navzea in bruhanje. Incidenca navzee je bila v skupini z liksisenatidom večja (26,1 %) kot v skupini s placebom (6,2 %), prav tako je bila večja incidenca bruhanja (skupina z liksisenatidom 10,5 %, skupina s placebom 1,8 %). Neželena učinka sta bila večinoma blaga in prehodna ter sta se pojavila v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja. Nato sta se v nadaljnjih tednih postopoma zmanjševala.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja zabeležili pri 3,9 % prejemnikov zdravila Lyxumia in 1,4 % prejemnikov placeba. Večina reakcij je bila blagih in po navadi niso povzročile prekinitve zdravljenja.

Imunogenost

V skladu z možno imunogenostjo zdravil, ki vsebujejo beljakovine ali peptide, se lahko bolnikom po zdravljenju z zdravilom Lyxumia pojavijo antiliksisenatidna protitelesa; na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja je v študijah kontroliranih s placebom imelo pozitiven izvid protiteles 69,8 % bolnikov. Odstotek bolnikov s pozitivnimi protitelesi je bil podoben tudi ob koncu celotnega 76-tedenskega obdobja zdravljenja. Na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja je imelo 32,2 % bolnikov s pozitivnim izvidom protiteles koncentracijo protiteles nad spodnjo mejo kvantifikacije, na koncu celotnega 76-tedenskega obdobja zdravljenja pa je imelo koncentracijo protiteles nad spodnjo mejo kvantifikacije 44,7 % teh bolnikov. Po prenehanju zdravljenja je bilo nekaj pacientov s pozitivnimi protitelesi spremljanih glede izvida protiteles; koncentracija protiteles se je v 3 mesecih znižala za približno 90 % in v 6 mesecih za 30 % ali dlje.

Sprememba HbA_{1c} od izhodišča je bila podobna, ne glede na izvid protiteles (pozitiven ali negativen). Med bolniki, zdravljenimi z liksisenatidom merjenem z HbA_{1c}, je imelo negativen izvid protiteles ali koncentracijo protiteles pod spodnjo mejo kvantifikacije 79,3 % bolnikov; preostalih 20,7 % je imelo koncentracijo, ki jo je bilo mogoče določiti kvantitativno. V podskupini bolnikov (5,2 %) z najvišjo koncentracijo protiteles je bilo povprečno izboljšanje HbA_{1c} 24. in 76. tednu v klinično pomembnem območju, obstajala pa je variabilnost, kar zadeva glikemičen odziv in pri 1,9 % bolnikov ni bilo znižanja pri HbA_{1c}. Nekaterim bolnikom s pozitivnimi protitelesi in visoko koncentracijo protiteles se je HbA_{1c} izboljšal, drugim pa ne.

Izvid protiteles (pozitiven ali negativen) pri posameznem bolniku nima napovedne vrednosti glede znižanja HbA_{1c}.

Varnostne značilnosti se med bolniki v celoti niso razlikovale ne glede na izvid protiteles, z izjemo večje incidence reakcij na mestu injiciranja (4,7 % pri bolnikih s pozitivnim izvidom protiteles v primerjavi s 2,5 % pri bolnikih z negativnim izvidom protiteles med celotnim obdobjem zdravljenja). Večina reakcij na mestu injiciranja je bila blagih, ne glede na izvid protiteles.

Navzkrižne reaktivnosti ni bilo ne proti naravnemu glukagonu ne proti endogenemu GLP-1.

Alergijske reakcije

Med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja so alergijske reakcije, ki bi lahko bile v povezavi z liksisenatidom (npr. anafilaktična reakcija, angioedem in urtikarija) zabeležili pri 0,4 % prejemnikov liksisenatida, kjer je bil pojav možnih alergijskih reakcij in pri manj kot 0,1 % prejemnikov placeba. Anafilaktične reakcije so bile opisane pri 0,2 % prejemnikov liksisenatida in pri nobenem prejemniku placeba. Večina opisanih alergijskih reakcij je bila blagih.

Med kliničnimi preskušnji liksisenatida je bil opisan en primer anafilaktične reakcije.

Utrip srca

V študiji pri zdravih prostovoljcih je bilo opaziti prehodno povečanje srčnega utripa po uporabi liksisenatida 20 mcg.

Pri prejemnikih liksisenatida so bile v primerjavi s prejemniki placeba opisane motnje srčnega ritma, zlasti tahikardija (0,8 % v primerjavi z < 0,1 %) in palpitacije (1,5 % v primerjavi z 0,8 %).

Prekinitev zdravljenja

Med glavnim 24-tedenskim obdobjem zdravljenja je bila incidenca prenehanj zdravljenja zaradi neželenih učinkov med prejemniki zdravila Lyxumia 7,4 % in med prejemniki placeba 3,2 %.

Najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih so zdravljenje prekinili med prejemniki liksisenatida, sta bila navzea (3,1 %) in bruhanje (1,2 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so odmerke do 30 mcg liksisenatida dvakrat na dan uporabljali pri sladkornih bolnikih tipa 2 v 13-tedenski študiji. Opazili so večjo incidenco prebavnih motenj.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, na podlagi bolnikovih znakov in simptomov, odmerek liksisenatida pa je treba zmanjšati na predpisani odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ03

Mehanizem delovanja

Liksisenatid je selektiven agonist receptorjev GLP-1. Receptor GLP-1 je ciljno mesto delovanja naravnega GLP-1; to je endogeni inkretinski hormon, ki poveča od glukoze odvisno izločanje insulina iz pankreatičnih celic beta.

Liksisenatid deluje preko specifične interakcije z receptorji GLP-1 in tako poveča znotrajcelično koncentracijo cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP). Liksisenatid spodbudi izločanje insulina, če je krvni sladkor zvišan, ne pa tudi med normoglikemijo; to zmanjša tveganje za hipoglikemijo.

Vzporedno s tem pride do zavrtja izločanja glukagona. V primeru hipoglikemije je rešilni mehanizem izločanja glukagona ohranjen.

Liksisenatid upočasni praznjenje želodca in tako zmanjša hitrost, s katero se glukoza iz obroka pojavi v krvnem obtoku.

Farmakodinamični učinki

Liksisenatid med uporabo enkrat na dan sladkornim bolnikom tipa 2 izboljša urejenost glikemije s takojšnjim in stalnim učinkom, tako da zmanjša postprandialno koncentracijo glukoze in koncentracijo glukoze na tešče.

Ta učinek na postprandialno glukozo so potrdili v 4-tedenski primerjalni študiji z 1,8 mg liraglutida enkrat na dan v kombinaciji z metforminom. Znižanje $AUC_{0:30-4:30h}$ glukoze v plazmi po testnem obroku v primerjavi z izhodiščem je bilo v skupini z liksisenatidom -12.61 h*mmol/l

(-227,25 h*mg/dl) in v skupini z liraglutidom -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl). To je bilo potrjeno tudi v 8-tedenski študiji z liraglutidom zaužitim pred zajtrkom, v kombinaciji z insulinom glarginom z ali brez metformina.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Lyxumia so ocenili v devetih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah, ki so zajele 4.508 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (2.869 bolnikov randomiziranih na liksisenatid, 47,5 % moških in 52,5 % žensk, 517 jih je bilo starih ≥ 65 let).

Učinkovitost zdravila Lyxumia so ocenili tudi v dveh randomiziranih, odprtih, z zdravilno učinkovino kontroliranih študijah (v primerjavi z eksenatidom ali v primerjavi z insulinom glulisinom) in v študiji ob obroku (skupno 1.067 bolnikov randomiziranih na liksisenatid).

Učinkovitost in varnost zdravila Lyxumia pri bolnikih, starejših od 70 let, je obravnavala posebna namenska, s placebom kontrolirana študija (176 bolnikov randomiziranih na liksisenatid, vključno z 62 bolniki, starimi ≥ 75 let).

Poleg tega je dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija srčno-žilnih izidov (ELIXA) zajela 6.068 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in predhodnim akutnim koronarnim sindromom (3.034 bolnikov randomiziranih na liksisenatid, vključno z 198 bolniki, starimi ≥ 75 let in 655 bolniki z zmerno okvaro ledvic).

V dokončanih študijah III. faze so ugotovili, da je lahko na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja približno 90 % bolnikov ostalo na vzdrževalnem odmerku 20 mcg zdravila Lyxumia enkrat na dan.

- Urejenost glikemije

Dodatek kombiniranemu zdravljenju s peroralnimi antidiabetiki

Zdravilo Lyxumia v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečnino, pioglitazonom ali kombinacijo teh zdravil je v primerjavi s placebom na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja doseglo pomembno statistično značilno znižanje HbA_{1c}, glukoze v plazmi na tešče in postprandialne glukoze 2 uri po testnem obroku (preglednici 2 in 3). Znižanje HbA_{1c} je bilo značilno pri uporabi enkrat na dan, zjutraj ali zvečer.

Ta učinek na HbA_{1c} se je v dolgoročnih študijah ohranil do 76 tednov.

Preglednica 2: S placebom kontrolirane študije v kombinaciji z metforminom (24-tedenski rezultati).

	Metformin kot osnovno zdravljenje				
	Liksisenatid 20 mcg (N=160)	Placebo (N = 159)	Liksisenatid 20 mcg		Placebo (N = 170)
			Zjutraj (N = 255)	Zvečer (N = 255)	
Povprečni HbA_{1c} (%)					
Izhodišče	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Povprečna sprememba od izhodišča	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Povprečna telesna masa (kg)	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Izhodišče					
Povprečna sprememba od izhodišča	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

V študiji, kontrolirani z zdravilno učinkovino, je zdravilo Lyxumia enkrat na dan na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja doseglo neinferiorno znižanje HbA_{1c} v primerjavi z eksenatidom dvakrat na dan (Lyxumia -0,79 %, eksenatid -0,96 %); HbA_{1c} manj kot 7 % je dosegel podoben delež bolnikov v skupini z zdravilom Lyxumia (48,5 %) kot v skupini z eksenatidom (49,8 %).

Incidenca navzee je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Lyxumia 24,5 % in v skupini, ki je prejela eksenatid dvakrat na dan 35,1 %, incidenca simptomatskih hipoglikemij pa je bila med 24-tedenskim glavnim obdobjem zdravljenja z zdravilom Lyxumia 2,5 % in z eksenatidom 7,9 %.

Kar zadeva znižanje HbA_{1c}, je bila v 24-tedenski odprti študiji uporaba liksisenatida pred glavnim dnevnim obrokom neinferiorna uporabi liksisenatida pred zajtrkom (povprečna sprememba od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov (NK): -0,65 % v primerjavi z -0,74 %). Podobno znižanje HbA_{1c} so opazili ne glede na to, kateri obrok (zajtrk, kosilo ali večerja) je bil glavni dnevni obrok. Na koncu študije je HbA_{1c} pod 7 % doseglo 43,6 % bolnikov v skupini, ki je zdravilo uporabljala pri glavnem dnevnem obroku, in 42,8 % bolnikov v skupini, ki je zdravilo uporabljala pri zajtrku. V prvi skupini (uporaba pri glavnem obroku) so navzeo zabeležili pri 14,7 % bolnikov in simptomatsko hipoglikemijo pri 5,8 %, v drugi skupini (uporaba pri zajtrku) pa navzeo pri 15,5 % bolnikov in simptomatsko hipoglikemijo pri 2,2 %.

Dodatek zdravljenju s sulfonilsečnino samo ali v kombinaciji z metforminom

Preglednica 3: S placebom kontrolirana študija v kombinaciji s sulfonilsečnino (24-tedenski rezultati)

Sulfonilsečnina kot osnovno zdravljenje, z metforminom ali brez njega		
	Liksensatid 20 mcg (N = 570)	Placebo (N = 286)
Povprečni HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,28	8,22
Povprečna sprememba od izhodišča	-0,85	-0,10
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Povprečna telesna masa (kg)	82,58	84,52
Izhodišče		
Povprečna sprememba od izhodišča	-1,76	-0,93

Dodatek zdravljenju s pioglitazonom samim ali v kombinaciji z metforminom

Bolnikom, ki niso bili ustrezno urejeni s pioglitazonom, je dodatek liksensatida pioglitazonu (z metforminom ali brez njega) v klinični študiji do konca 24-tedenskega glavnega obdobja zdravljenja znižal HbA_{1c} za 0,90 % v primerjavi z izhodiščem, medtem ko so pri prejemnikih placeba zabeležili znižanje za 0,34 % v primerjavi z izhodiščem. Ob koncu 24 tedenskega glavnega obdobja zdravljenja je HbA_{1c} pod 7 % doseglo 52,3 % bolnikov, ki so prejeli liksensatid, in 26,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Med 24-tedenskim glavnim obdobjem zdravljenja so navzeo zabeležili pri 23,5 % prejemnikov liksensatida in 10,6 % prejemnikov placeba, simptomatsko hipoglikemijo pa pri 3,4 % prejemnikov liksensatida in pri 1,2 % prejemnikov placeba.

Dodatek kombiniranemu zdravljenju z bazalnim insulinom

Zdravilo Lyxumia, uporabljeno z bazalnim insulinom samim ali v kombinaciji z bazalnim insulinom in metforminom ali v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino, je v primerjavi s placebom doseglo statistično značilno znižanje HbA_{1c} in postprandialne glukoze 2 uri po testnem obroku.

Preglednica 4: S placebom kontrolirane študije v kombinaciji z bazalnim insulinom (24-tedenski rezultati)

	Bazalni insulin kot osnovno zdravljenje Sam ali v kombinaciji z metforminom		Bazalni insulin kot osnovno zdravljenje Sam ali v kombinaciji s sulfonilsečnino*	
	Liksisenatid 20 mcg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Liksisenatid 20 mcg (N = 154)	Placebo (N = 157)
Povprečni HbA_{1c} (%)				
Izhodišče	8,39	8,38	8,53	8,53
Povprečna sprememba od izhodišča	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Povprečno trajanje zdravljenja z bazalnim insulinom od izhodišča (leta)	3,06	3,2	2,94	3,01
Povprečna sprememba odmerka bazalnega insulina (e)	53,62	57,65	24,87	24,11
Izhodiščne				
Povprečna sprememba od izhodišča	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Povprečna telesna masa (kg)				
Izhodišče	87,39	89,11	65,99	65,60
Povprečna sprememba od izhodišča	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*Opravljen na Azijski populaciji

Klinično študijo so izvedli pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z insulinom in so bili nezadostno urejeni s peroralnimi antidiabetiki. Študija je obsegala 12-tedensko uvajalno obdobje z uvedbo in titriranjem insulina glargina ter 24-tedensko obdobje zdravljenja; med obdobjem zdravljenja so bolniki prejeli ali liksisenatid ali placebo v kombinaciji z insulinom glarginom in metforminom, s tiazolidindioni ali brez njih. Insulin glargin so med tem obdobjem stalno titrirali.

Med 12-tedenskim obdobjem uvajanja sta dodatek in titriranje insulina glargina povzročila znižanje HbA_{1c} za približno 1 %. Dodatek liksisenatida je v skupini z liksisenatidom povzročil značilno večje znižanje HbA_{1c} (za 0,71 %) kot v skupini s placebom (0,40 %). Ob koncu 24-tedenskega obdobja zdravljenja je HbA_{1c} pod 7 % doseglo 56,3 % bolnikov, ki so prejeli liksisenatid, in 38,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja je vsaj eno simptomatsko hipoglikemijo navedlo 22,4 % prejemnikov liksisenatida in 13,5 % prejemnikov placeba. Incidenca hipoglikemij se je med

prejemniki liksisenatida povečala predvsem v prvih 6 tednih zdravljenja, pozneje pa je bila podobna kot med prejemniki placeba.

Odprta, randomizirana študija intenzifikacije insulina je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 z bazalnim insulinom v kombinaciji z 1 do 3 peroralnimi antidiabetičnimi zdravili. Po 12 tednih optimalnega titriranja insulina glargina (z metforminom ali brez njega) so neustrezno nadzorovane bolnike za 26 tednov randomizirali ali na dodatek enega samega odmerka liksisenatida ali enega samega odmerka (enkrat na dan) insulina glulizina (obe zdravili so bolniki uporabili pred največjim obrokom) ali na insulin glulizin, uporabljen trikrat na dan.

Znižanje HbA_{1c} je bilo med skupinami podobno (preglednica 5).

V nasprotju z obema shemama zdravljenja, ki sta vključevali insulin glulizin, je liksisenatid zmanjšal telesno maso (preglednica 5).

Delež simptomatskih hipoglikemij je bil z liksisenatidom manjši (36 %) kot z insulinom glulizinom enkrat na dan (47 %) in trikrat na dan (52 %).

Preglednica 5: Z zdravilno učinkovino kontrolirana študija v kombinaciji z bazalnim insulinom (z metforminom ali brez njega) (26-tedenski rezultati) – (mZNZ) in varnostna populacija

	Liksisenatid	Insulin glulizin enkrat na dan	Insulin glulizin trikrat na dan
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Sprememba od izhodišča (po metodi NK)	-0,63	-0,58	-0,84
Povprečna razlika (standardna napaka) (po metodi NK) med liksisenatidom in		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % IZ		(-0,170 do 0,064)	(0,095 do 0,328)
Povprečna telesna masa	N = 297	N = 298	N = 295
Sprememba od izhodišča (po metodi NK)	-0,63	+1,03	+1,37
Povprečna razlika (standardna napaka) (po metodi NK) med liksisenatidom in		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % IZ		(-2,257 do -1,062)	(-2,593 do -1,396)*

*p < 0,0001

- Glukoza v plazmi na tešče

V študijah, kontroliranih s placebom, je bilo na koncu glavnega 24-tedanskega obdobja zdravljenja z zdravilom Lyxumia doseženo znižanje glukoze v plazmi na tešče od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 do 21,4 mg/dl) v primerjavi z izhodiščem.

- Postprandialna glukoza

Zdravljenje z zdravilom Lyxumia je postprandialno glukozo 2 uri po testnem obroku znižalo statistično značilno bolje kot placebo, ne glede na osnovno zdravljenje.

Znižanja od izhodišča so bila na koncu glavnega 24-tedanskega obdobja zdravljenja z zdravilom Lyxumia v razponu od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 do 143,3 mg/dl) v vseh študijah, v katerih so merili postprandialno glukozo; od 26,2 % do 46,8 % bolnikov je imelo postprandialno glukozo po 2 urah pod 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Telesna masa

Zdravljenje z zdravilom Lyxumia v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino je na koncu glavnega 24-tedenskega obdobja zdravljenja v vseh kontroliranih študijah v primerjavi z izhodiščem povzročilo trajno znižanje telesne mase za 1,76 do 2,96 kg.

Znižanje telesne mase od 0,38 kg do 1,80 kg v primerjavi z izhodiščem so zabeležili tudi pri prejemnikih zdravila Lyxumia, ki so uporabljali bazalni insulin sam ali v kombinaciji z metforminom ali sulfonilsečnino.

Bolnikom, ki so jim na novo uvedli insulin, se telesna masa v skupini z liksienatidom skoraj ni spremenila, v skupini s placebom pa se je povečala.

Znižanje telesne mase se je v dolgoročnih študijah ohranilo do 76 tednov.

Znižanje telesne mase je neodvisno od pojava navzee in bruhanja.

- Delovanje celic beta

Klinične študije z zdravilom Lyxumia kažejo izboljšanje delovanja celic beta, merjeno z oceno delovanja celic beta na podlagi modela homeostaze (HOMA-B).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ($n = 20$) sta bila po enem samem odmerku zdravila Lyxumia ugotovljena obnovitev prve faze in izboljšanje druge faze izločanja insulina v odziv na intravenski bolus glukoze.

- Kardiovaskularni parametri

V nobeni kontrolirani študiji III. faze niso opazili povečanja povprečne srčne frekvence pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II.

V študijah III. faze, kontroliranih s placebom, so opazili povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka do 2,1 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka do 1,5 mmHg.

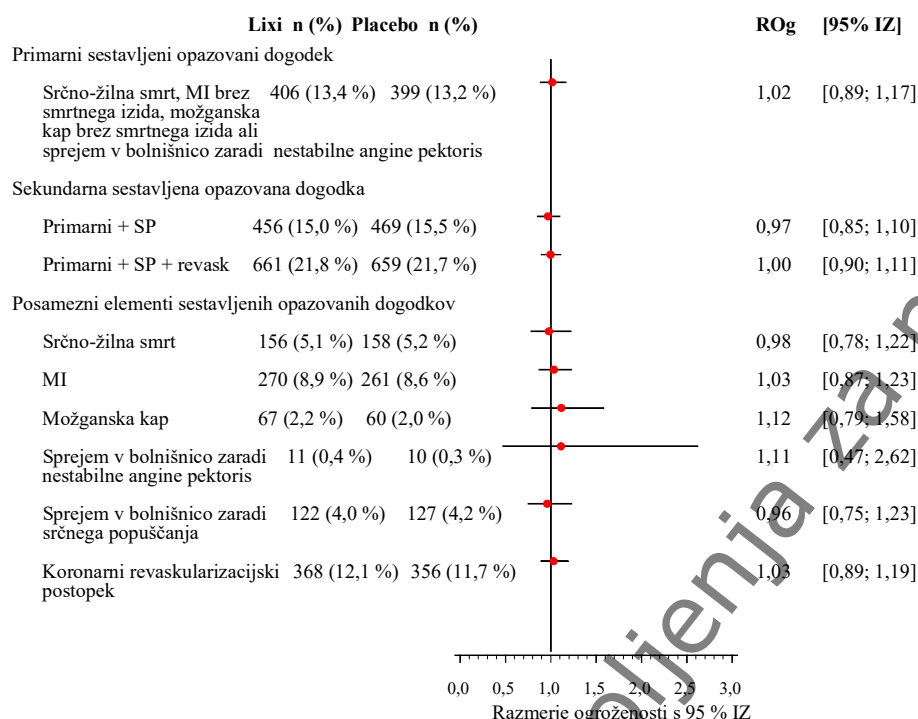
Študija ELIXA je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana mednarodna študija, ki je ocenjevala srčno-žilne izide med zdravljenjem z liksienatidom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po nedavnem akutnem koronarnem sindromu.

V celoti so 6068 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali ali na placebo ali na 20 mikrogramov liksienatida (po začetnem odmerku 10 mikrogramov v prvih 2 tednih).

Šestindevetdeset odstotkov (96 %) bolnikov v obeh terapevtskih skupinah je študijo dokončalo v skladu s protokolom, vitalno stanje pa je bilo ob koncu študije znano za 99,0 % bolnikov v skupini z liksienatidom in za 98,6 % bolnikov v skupini s placebom. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 22,4 meseca v skupini z liksienatidom in 23,3 meseca v skupini s placebom, mediano trajanje spremljanja pa je bilo v prvi 25,8 meseca in v drugi 25,7 meseca. Povprečni HbA1c ($\pm$ standardni odklon) je bil izhodiščno v skupini z liksienatidom 7,72 ($\pm$ 1,32) % in v skupini s placebom 7,64 ($\pm$ 1,28) %, po 24 mesecih pa v prvi 7,46 ($\pm$ 1,51) % in v drugi 7,61 ($\pm$ 1,48) %.

Slika 1 prikazuje rezultate primarnega in sekundarnih sestavljenih opazovanih dogodkov učinkovitosti in rezultate vseh posameznih sestavin sestavljenih opazovanih dogodkov.

Slika 1: Drevesni diagram (*forest plot*): analize vsakega posameznega srčno-žilnega dogodka -- populacija ZNZ



MI: miokardni infarkt, SP: sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, revask: koronarni revaskularizacijski postopek, ROg: razmerje ogroženosti, IZ: interval zaupanja.

Starejši

Osebe, stare ≥ 70 let

Učinkovitost in varnost liksisenatida pri osebah, starih ≥ 70 let in s sladkorno boleznijo tipa 2, so ocenili v dvojno slepi, s placebom kontrolirani 24-tedenski študiji. Študija ni zajela krhkih bolnikov, vključno z bolniki s tveganjem za podhranjenost, bolniki z nedavnimi srčno-žilnimi dogodki in bolniki z zmerno do hudo kognitivno okvaro. Skupaj je bilo randomiziranih 350 bolnikov (randomizacijsko razmerje 1:1). V celoti je bilo 37 % bolnikov starih ≥ 75 let ($N = 131$) in 31 % je imelo zmerno okvaro ledvic ($N = 107$). Bolniki so prejeli stabilen odmerek enega ali več peroralnih antidiabetikov (POAD) in/ali bazalni insulin kot osnovno zdravljenje. Sulfonilsečnine ali glinidi niso bili uporabljeni z bazalnim insulinom kot osnovno zdravljenje.

Liksisenatid je v primerjavi s placebom značilno izboljšal HbA1c ($-0,64$ % v primerjavi s placebom, 95 % IZ: $-0,810$ % do $-0,464$ %, $p < 0,0001$) s povprečnega izhodiščnega HbA1c 8,0 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lyxumia za vse skupine pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija liksisenatida po subkutanem injiciranju pri sladkornih bolnikih tipa 2 je hitra in uporabljeni odmerek nanjo ne vpliva. Ne glede na odmerek in ne glede na to, ali je bil liksisenatid uporabljen v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih, je bil mediani t_{max} pri sladkornih bolnikih tipa 2 od 1 do 3,5 ure. Hitrost absorpcije se ne razlikuje klinično pomembno, če je liksisenatid injiciran subkutano v trebuh, stegno ali roko.

Porazdelitev

Liksisenatid se zmerno (55 %) veže na človeške beljakovine.

Navidezni volumen porazdelitve po subkutani uporabi liksisenatida (V_z/F) je približno 100 l.

Biotransformacija in izločanje

Liksisenatid je peptid in se tako izloča z glomerularno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija in nadaljnja presnovna razgradnja; nastanejo manjši peptidi in aminokisline, ki se vrnejo v presnovno beljakovin.

Po uporabi več odmerkov pri sladkornih bolnikih tipa 2 je bil povprečni končni razpolovni čas približno 3 ure in povprečni navidezni očistek (CL/F) približno 35 l/uro.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Med preiskovanci z blago (očistek kreatinina, izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli 60–90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina 30–60 ml/min) in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) je bila AUC zvišana za 46 %, 51% in 87 %.

Bolniki z okvaro jeter

Liksisenatid se izloča predvsem preko ledvic, zato farmakokinetičnih študij pri bolnikih z akutno ali kronično okvaro jeter niso izvedli. Ni pričakovati, da bi moteno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko liksisenatida.

Spol

Spol nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko liksisenatida.

Rasa

Na podlagi rezultatov farmakokinetičnih študij pri belskih, japonskih in kitajskih preiskovancih, etnično poreklo nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko liksisenatida.

Starejši

Starost nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko liksisenatida.

Opravljen je bil študija farmakokinetike pri starejših preiskovancih brez sladkorne bolezni; v starejši populaciji (11 preiskovancev v starosti od 65 do 74 let in 7 preiskovancev, starih ≥ 75 let) je uporaba 20 mcg liksisenatida povzročila povprečno povečanje AUC za 29 % v primerjavi z 18 preiskovanci, starimi od 18 do 45 let; to je verjetno povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic v starejši starostni skupini.

Telesna masa

Telesna masa nima klinično pomembnega vpliva na AUC liksisenatida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksikologije ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

V 2-letnih študijah karcinogenosti pri subkutani uporabi, so pri podganah in miših opazili nesmrtonosne C-celične tumorje ščitnice. Ti so verjetno posledica negenotoksičnega mehanizma prek receptorja za GLP-1, na katerega so glodavci še posebej občutljivi. Hiperplazijo celic C in adenome so pri podganah opazili pri vseh odmerkih: ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – *no observed adverse effect level*) ni bilo mogoče opredeliti. Pri miših so se ti učinki pojavili pri več kot 9,3-kratnem razmerju izpostavljenosti v primerjavi s terapevtskim odmerkom pri človeku. Pri miših niso opazili karcinoma celic C. Pri podganah se je karcinom celic C pojavil pri približno 900-kratnem razmerju izpostavljenosti v primerjavi s terapevtskim odmerkom pri človeku. V 2-letni študiji kancerogenosti pri subkutani uporabi pri miših so v skupini s srednjo ravno odmerka ugotovili 3 primere adenokarcinoma v endometriju s statistično značilnim povečanjem ob 97-kratnem razmerju izpostavljenosti. Z zdravljenjem povezanega učinka niso dokazali.

Študije na živalih pri podganah niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samcev in samic. Pri psih, ki so prejeli liksenatid, so ugotovili reverzibilne lezije mod in obmodka. Pri zdravih moških niso ugotovili podobnega vpliva na spermatogenezo. V študijah embrio fetalnega razvoja so malformacije, upočasnitev rasti, zapoznelo osifikacijo in skeletne učinke so opažali pri podganah pri vseh odmerkih (5-kratno razmerje izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku) ter pri kuncih pri velikih odmerkih (32-kratno razmerje izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku) liksenatida. Pri obeh živalskih vrstah so bili prisotni rahli maternalni toksični učinki, ki so obsegali majhno uživanje hrane in zmanjšanje telesne mase. Neonatalna rast je bila manjša pri samcih podgan, ki so bili v obdobju pozne brejosti in med dojenjem izpostavljeni visokim odmerkom liksisenatida; opaženo je bilo rahlo povečanje umrljivosti mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

85 % glicerol
Natrijev acetat trihidrat
Metionin
Metakrezol
Klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
Raztopina natrijevega hidroksida (za prilagoditev pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

Po prvi uporabi: 14 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte proč od zamrzovalnega razdelka hladilnika.

Po prvi uporabi:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Ne shranjujte s pritrdjeno iglo. Pokrovček naj bo nameščen na peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje za uvedbo zdravljenja

Vložek iz stekla tipa I z (brombutilnim) gumijastim batom, obrobljenimi zaporkami (aluminij) z vstavljenimi laminiranimi zapornimi diski (brombutilna guma na notranji strani in poliizopren na zunanji strani). Vsak vložek je vgrajen v peresnik za injiciranje za enkratno uporabo.

Pakiranje vsebuje 1 zelen napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje in 1 škrlaten napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje.

En zelen napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine in vsebuje 14 odmerkov po 10 mcg.
En škrlaten napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine in vsebuje 14 odmerkov po 20 mcg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Lyxumia se ne sme uporabiti, če je bilo zmrznjeno.

Zdravilo Lyxumia je mogoče uporabiti z iglami za peresnik za enkratno uporabo številka 29 do 32. Igle za peresnik niso priložene.

Bolniku je treba naročiti, da mora iglo po vsaki uporabi zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami in peresnik shraniti brez nameščene igle. To pomaga preprečiti kontaminacijo in morebitno zamašitev igle. Peresnik je namenjen za uporabo pri enem samem bolniku.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/811/005 (1 napolnjen injekcijski peresnik + 1 napolnjen injekcijski peresnik)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. februar 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BILOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSURs)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (PAKIRANJE ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA)

1. IME ZDRAVILA

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

liksisenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 10 mikrogramov liksisenatida (50 mikrogramov na ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: 85 % glicerol, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo), klorovodikova kislina in raztopina natrijevega hidroksida (za prilagoditev pH), voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik s 3 ml (14 odmerkov)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Peresnik zavržite 14 dni po prvi uporabi

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pred prvo uporabo

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte proč od zamrzovalnega razdelka hladilnika.

Po prvi uporabi

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Pokrovček obdržite na peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte s pritrjeno iglo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/811/001- 1 peresnik

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lyxumia 10

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (PAKIRANJE ZA VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE)****1. IME ZDRAVILA**

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

liksisenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 20 mikrogramov liksisenatida (100 mikrogramov na ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: 85 % glicerol, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo), klorovodikova kislina in raztopina natrijevega hidroksida (za prilagoditev pH), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik s 3 ml (14 odmerkov)

2 napolnjena injekcijska peresnika s 3 ml (2 x 14 odmerkov)

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 3 ml (6 x 14 odmerkov)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Peresnik zavržite 14 dni po prvi uporabi

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pred prvo uporabo

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte proč od zamrzovalnega razdelka hladilnika.

Po prvi uporabi

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Pokrovček obdržite na peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte s pritrjeno iglo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/811/002 - 1 peresnik
EU/1/12/811/003 - 2 peresnika
EU/1/12/811/004 - 6 peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lyxumia 20

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (PAKIRANJE ZA 28-DNEVNO UVEDBO ZDRAVLJENJA)****1. IME ZDRAVILA**

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

liksisenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 10 ali 20 mikrogramov liksisenatida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: 85 % glicerol, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo), klorovodikova kislina in raztopina natrijevega hidroksida (za prilagoditev pH), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

Začetno pakiranje:

Vsako pakiranje z dvema napolnjenima injekcijskima peresnikoma za 4 tedensko shemo zdravljenja vsebuje

1 napolnjen injekcijski peresnik s 3 ml za 14 odmerkov po 10 mikrogramov

1 napolnjen injekcijski peresnik s 3 ml za 14 odmerkov po 20 mikrogramov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Natisnjeno na notranji strani:

Pred uporabo natančno preberite navodila za ravnanje z peresnikom Lyxumia.

Zdravljenje začnite z zelenim peresnikom Lyxumia 10 mikrogramov.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Peresnik zavržite 14 dni po prvi uporabi

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pred prvo uporabo

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte proč od zamrzovalnega razdelka hladilnika.

Po prvi uporabi

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Pokrovček obdržite na peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte s pritrjeno iglo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lyxumia
10
20

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Lyxumia 10 mcg injekcija
liksisenatid

subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml (14 odmerkov)

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Lyxumia 20 mcg injekcija
liksisenatid

subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml (14 odmerkov)

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje liksisenatid

Pred začetkom jemanja uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lyxumia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lyxumia
3. Kako uporabljati zdravilo Lyxumia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lyxumia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lyxumia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lyxumia vsebuje zdravilno učinkovino liksisenatid.

Zdravilo je namenjeno za injiciranje. Uporablja se za uravnavanje koncentracije krvnega sladkorja, kadar je ta previsoka. Uporablja se pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Zdravilo Lyxumia se uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kadar ta ne zadoščajo za uravnavanje koncentracije krvnega sladkorja. Ta zdravila so:

- peroralni antidiabetiki (npr. metformin, pioglitazon, sulfonilsečninska zdravila) in/ali,
- bazalni insulin; to je vrsta insulina, ki deluje ves dan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lyxumia

Ne uporabljajte zdravila Lyxumia

- če ste alergični na liksisenatid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Lyxumia se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 ali "diabetično ketoacidozo" (zaplet sladkorne bolezni, ki se pojavi, če telo ne more razgrajevati glukoze, ker nima dovolj insulina), ker to zdravilo ne bo primerno za vas.
- če imate ali ste imeli vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).
- če imate hude težave z želodcem ali črevesjem, npr. bolezen mišic želodca, imenovano gastroparezo, ki upočasni praznjenje želodca.

- če imate hudo bolezen ledvic ali ste na dializi, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva.
- če sočasno jemljete tudi kakšno sulfonilsečnino ali uporabljate bazalni insulin. Pojavi se vam namreč lahko nizek krvni sladkor (hipoglikemija). Zdravnik vam bo morda želel uravnati koncentracijo krvnega sladkorja in se bo potem odločil za zmanjšanje vašega odmerka bazalnega insulina ali sulfonilsečnine. Zdravilo Lyxumia se ne sme uporabljati v kombinaciji z bazalnim insulinom in sulfonilsečninami.
- če jemljete druga zdravila, npr. antibiotike ali gastrozistentne tablete ali kapsule, ki v želodcu ne smejo ostati predolgo (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Lyxumia).
- če izgubite telesno tekočino/ste dehidrirani, npr. v primeru bruhanja, slabosti v želodcu in driske. Pomembno je preprečiti dehidracijo (izsušitev) s pitjem veliko tekočine, zlasti na začetku zdravljenja z zdravilom Lyxumia.
- če imate težave s srcem, ki lahko povzročajo kratko sapo in otekanje gležnjev, saj obstaja le malo izkušenj v tej populaciji.

Otroci in mladostniki

Izkušenj z zdravilom Lyxumia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni, zato zdravila Lyxumia v tej starostni skupini ni priporočljivo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Lyxumia

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero drugo zdravilo.

Zdravilo Lyxumia lahko vpliva na nekatera zaužita zdravila. Nekatera zdravila, npr. antibiotike ali gastrozistentne tablete ali kapsule, ki v želodcu ne smejo ostati predolgo, je treba vzeti najmanj eno uro pred injekcijo zdravila Lyxumia ali štiri ure po injekciji.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Lyxumia se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ni znano, ali lahko zdravilo Lyxumia škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Zdravila Lyxumia ne smete uporabljati, če dojite. Ni znano, ali zdravilo Lyxumia prehaja v materino mleko.

Če ste noseči ali dojite, če menite, da bi lahko bili noseči, ali če načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če uporabljate zdravilo Lyxumia skupaj s sulfonilsečnino ali bazalnim insulinom, se vam lahko pojavi nizek krvni sladkor (hipoglikemija). Posledica je lahko, da se težko zberete, in lahko ste omotični ali zaspani. Če se vam to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij oziroma ne uporabljajte strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Lyxumia

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; kar v bistvu pomeni "brez natrija". Zdravilo vsebuje metakrezol, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Lyxumia

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Koliko zdravila injicirati

- Začetni odmerek je 10 mikrogramov enkrat na dan prvih 14 dni – injiciran z **zelenim** peresnikom).

- Zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 20 mikrogramov enkrat na dan – injiciran s **škrlatnim** peresnikom.

Kdaj injicirati zdravilo

Zdravilo Lyxumia injicirajte v uri pred katerim koli dnevnim obrokom. Potem, ko ste izbrali obrok, pri katerem je injiciranje zdravila za vas najbolj praktično, si zdravilo Lyxumia po možnosti injicirajte vsak dan pred istim obrokom.

Kam injicirati zdravilo

Zdravilo Lyxumia injicirajte v kožo (podkožno) na trebuhu, zgornjem delu noge (stegnu) ali zgornjem delu roke.

Naučite se uporabljati napolnjene injekcijske peresnike

Preden boste prvič uporabili injekcijski peresnik, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako injicirati zdravilo Lyxumia.

- **Vedno preberite "Navodila za uporabo", ki so priložena v škatli.**
- **Peresnik vedno uporabljajte tako, kot je opisano v Navodilih za uporabo.**

Druge pomembne informacije o uporabi napolnjenih injekcijskih peresnikov

Več informacij o uporabi peresnika boste našli v "Navodilih za uporabo". Najpomembnejše točke so:

- Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Iglo morate po vsaki uporabi zavreči; zavržite jo v ustrezen vsebnik za ostre odpadke upoštevaje lokalna priporočila. Z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom se pogovorite o tem, kako odlagati ostre odpadke.
- Uporabljajte le igle, ki so združljive z injekcijskim peresnikom Lyxumia (glejte "Navodila za uporabo").
- **Peresnik Lyxumia morate aktivirati, preden ga prvič uporabite.** Tako boste preverili njegovo pravilno delovanje in boste zagotovili, da je odmerek za vaše prvo injiciranje pravilen.
- Če menite, da je peresnik Lyxumia pokvarjen, ga ne uporabite. Priskrbite si novega. Peresnika ne poskušajte popraviti.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Lyxumia, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Lyxumia, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Prevelik odmerek zdravila Lyxumia lahko povzroči slabost ali občutek slabosti.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Lyxumia

Če ste izpustili odmerek zdravila Lyxumia, si ga lahko injicirate v uri pred naslednjim obrokom. Ne uporabite dveh odmerkov hkrati, da bi nadomestili pozabljeno injekcijo.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Lyxumia

Ne prenehajte uporabljati zdravila Lyxumia, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Lyxumia, se vam lahko koncentracija krvnega sladkorja zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasno so bile pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lyxumia, opisane nekatere hude alergijske reakcije (npr. anafilaksija). Če se vam pojavijo simptomi, kot so otekanje obraza, jezika ali žrela, ki povzročajo težave z dihanjem, morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nehajte uporabljati zdravilo Lyxumia in se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- hudo in nenehno bolečino v trebuhu, ki se lahko širi v hrbet, pa tudi siljenje na bruhanje in bruhanje, ker so to lahko znaki vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Najbolj pogosti neželeni učinki, opisani z zdravilom Lyxumia, ki se pojavijo pri več kot 1 od 10 uporabnikov (zelo pogosti) so slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) in bruhanje. Ta neželena učinka sta po navadi blaga in običajno sčasoma mineta.

Ostali neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb

- Driska
- Glavobol
- Nizek sladkor v krvi (hipoglikemija (»hipa«)), še posebej, kadar z zdravilom Lyxumia jemljete druge insuline ali sulfonilsečnino.

Med opozorilnimi znaki nizkega krvnega sladkorja so lahko hladno znojenje, hladna bleda koža, glavobol, zaspanost, šibkost, omotičnost, zmedenost ali razdražljivost, občutek lakote, hitro bitje srca in občutek tresenja. Zdravnik vam bo povedal, kaj morate storiti, če se vam pojavi nizek sladkor v krvi (hipa).

Verjetnost za pojav hipe je večja, če jemljete tudi sulfonilsečnino ali uporabljate bazalni insulin.

Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh zdravil, preden začnete uporabljati zdravilo Lyxumia.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- gripa (influenca)
- prehlad (okužba zgornjih dihal)
- omotica
- težave z želodcem (dispepsija)
- bolečine v hrbtu
- cistitis
- virusne okužbe
- nizek krvni sladkor (če jemljete zdravilo Lyxumia z metforminom)
- zaspanost (somnolenca)
- reakcije na mestu injiciranja (kot je srbenje)

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- koprivnica (urtikarija)
- žolčni kamni
- vnetje žolčnika

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- zapoznelo praznjenje želodca

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lyxumia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki peresnika in na škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pred prvo uporabo

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte proč od zamrzovalnega razdelka hladilnika.

Med uporabo injekcijskega peresnika

Peresnik, ki je shranjen na temperaturi do 30 °C, lahko uporabljate 14 dni. Ne zamrzujte ga. Ne shranjujte s priloženo iglo. Kadar peresnika ne uporabljate, pokrovček obdržite na peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lyxumia

- Zdravilna učinkovina je liksisenatid.
- Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje: En odmerek vsebuje 10 mikrogramov liksisenatida (50 mcg/ml).
- Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje: En odmerek vsebuje 20 mikrogramov liksisenatida (100 mcg/ml).
- Pomožne snovi so 85 % glicerol, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), raztopina natrijevega hidroksida (za prilagoditev pH) in voda za injicije.

Izgled zdravila Lyxumia in vsebina pakiranja

Zdravilo Lyxumia je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje (injekcija) v steklenem vložku, vstavljenem v napolnjen injekcijski peresnik.

En zeleni peresnik zdravila Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje vsebuje 3 ml raztopine in omogoča uporabo 14 odmerkov po 10 mikrogramov. Velikost pakiranja z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom.

En škrlatni peresnik zdravila Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje vsebuje 3 ml raztopine in omogoča uporabo 14 odmerkov po 20 mikrogramov.

Velikost pakiranja z 1, 2 ali 6 napolnjenimi peresniki. V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Za uporabo v prvih 28 dneh zdravljenja je na voljo tudi pakiranje za uvedbo zdravljenja. Pakiranje za uvedbo zdravljenja vsebuje en zelen peresnik z zdravilom Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje in en škrlaten peresnik z zdravilom Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Izdelovalec

Sanofi Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst – 65926 Frankfurt am Main
Nemčija

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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)
800 536 389 (altre domande)

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

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

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

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

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

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

Polska
Sanofi Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje

liksisenatid

NAVODILA ZA UPORABO

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 14 odmerkov; vsak odmerek vsebuje **10 mikrogramov v 0,2 ml**.

1. poglavje – POMEMBNE INFORMACIJE

Pred uporabo peresnika Lyxumia skrbno preberite ta navodila.

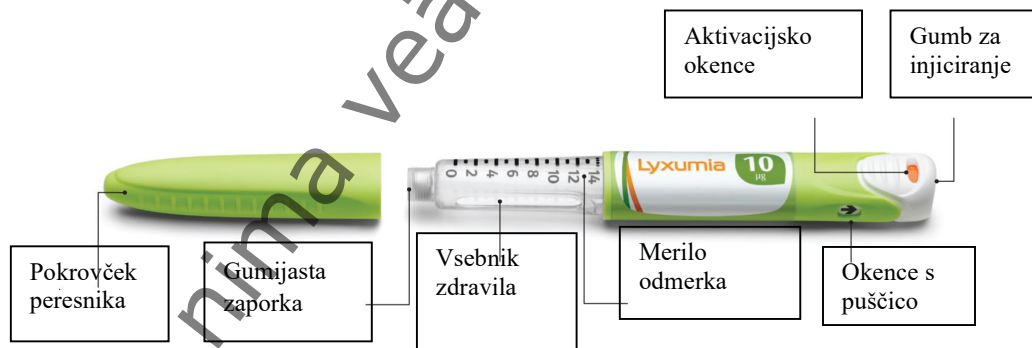
Shranite navodila za poznejšo uporabo.

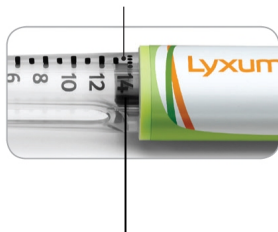
Informacije o peresniku Lyxumia

Zdravilo Lyxumia je na voljo v obliki napolnjenega injekcijskega peresnika.

- **Injicirajte le en odmerek na dan.**
- En peresnik Lyxumia vsebuje 14 prednastavljenih odmerkov. Posameznega odmerka vam ni treba meriti.
- Pred uporabo peresnika se o pravilnem načinu injiciranja posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če ne morete v celoti slediti navodilom, ali če ne morete ravnati s peresnikom (na primer ker imate težave z vidom), peresnik uporabite le v primeru, da imate pomoč.

O peresniku Lyxumia



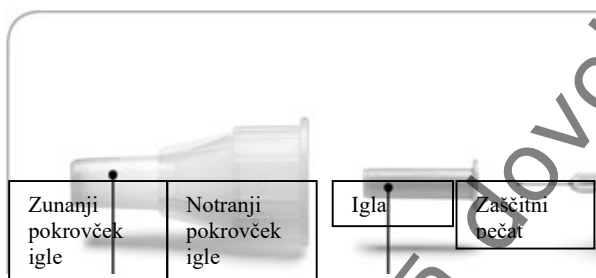


Črni bat

Bat se bo po vsakem injiciranju pomaknil vzdolž merila odmerka. V zgornjem primeru število odmerkov kaže, da je preostalo še 13 injiciranj.

- Ta peresnik je namenjen le za uporabo pri eni sami osebi. Ne delite ga z nikomer drugim.
- Vedno preverite nalepko in se tako prepričajte, da imate pravi peresnik Lyxumia. Preverite tudi, da ni že pretekel rok uporabnosti. Uporaba nepravega zdravila lahko škoduje zdravju.
- Ne poskušajte z brizgo izvléči tekočine iz vsebnika peresnika Lyxumia.

O igli (igle dobite posebej)



- Uporabljajte le igle, odobrene za uporabo s peresnikom Lyxumia. S peresnikom Lyxumia uporabljajte igle za peresa za enkratno uporabo številke od 29 do 32. Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, katera številka in dolžina igle je za vas najprimernejša.
- Če vam injekcijo daje nekdo drug, mora paziti, da z iglo po nesreči koga ne poškoduje. Tako se namreč lahko prenese kakšna okužba.
- Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Tako boste preprečili kontaminacijo zdravila Lyxumia in morebitno zamašitev igle.

2. poglavje – KAKO ZAČETI

- **Aktivirajte peresnik na dan, ko boste zdravilo prvič injicirali**

Najprej aktivirajte novi peresnik

- **Pred injiciranjem odmerka** – pred injiciranjem morate iz novega peresnika najprej odstraniti odvečno tekočino. To je treba narediti le enkrat in ta postopek imenujemo "aktivacija". Koraki, oštevilčeni od 1 do 5 spodaj, kažejo, kako to naredite.
- Aktivacija je potrebna, da preverite pravilno delovanje peresnika in zagotovite, da je odmerek za vaše prvo injiciranje pravilen.
- **Ne ponavljajte** postopka aktivacije, ker sicer iz peresnika Lyxumia ne boste dobili 14 odmerkov.

Spodnji sliki kažeta, kako se aktivacijsko okence na gumbu za injiciranje po aktivaciji spremeni.

Nov peresnik
(oranžno okence)



Peresnik, pripravljen za injiciranje
(belo okence)



Peresnik je aktiviran in pripravljen za injiciranje. Okence po aktivaciji ostane belo.

Kako aktivirate nov peresnik Lyxumia

1. korak Snemite pokrovček peresnika in peresnik preverite



Preverite tekočino. Biti mora bistra in brezbarvna, brez delcev. Če ni, peresnika ne uporabite.
Posvetujte se s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Prepričajte se, da je aktivacijsko okence oranžno.

2. korak Namestite iglo in odstranite pokrovčka igle



Za aktivacijo vedno uporabite **ново iglo**.
Odstranite zaščitni pečat z zunanjega pokrovčka igle.
Uravnajte iglo s peresnikom. Ko jo privijate, jo držite naravnost.



Pazite, da se ne poškodujete, ko je igla izpostavljena.
Snemite zunanji in notranji pokrovček igle. Shranite zunanji pokrovček igle – pozneje ga boste potrebovali za odstranitev igle.

3. korak Izvlecite gumb za injiciranje



Gumb za injiciranje odločno izvlecite, dokler se ne ustavi.



Puščica bo zdaj kazala k igli.

4. korak Pritisnite gumb za injiciranje in ga držite, da boste odstranili odvečno tekočino



Usmerite iglo v primeren vsebnik (npr. papirnat kozarec ali papirnat robček), da boste tekočino prestregli in jo boste lahko zavrgli.

Pritisnite gumb za injiciranje do konca noter. Morda boste čutili ali slišali "klik".

Držite gumb za injiciranje pritisnjen in počasi preštejte do 5, da boste iztisnili zadnje kapljice.



Če ne priteče nič tekočine, glejte poglavje "Vprašanja in odgovori".
Preverite, da je aktivacijsko okence zdaj belo.

5. korak Peresnik je zdaj aktiviran.

Tega peresnika ne aktivirajte več.

Ko ste peresnik aktivirali, vam pred injiciranjem **ni treba** zamenjati igle.
Za prvo injiciranje pojdite naravnost na 3. poglavje – korak C.

Obrnite

3. poglavje – VSAKODNEVNA UPORABA PERESNIKA

Postopke v tem poglavju opravite le, če je aktivacijsko okence belo.
Vsak dan injicirajte en sam odmerek.



Korak A. Snemite pokrovček peresnika in peresnik preverite



Preverite tekočino. Biti mora bistra in brezbarvna, brez delcev. Če ni takšna, peresnika ne uporabite.
Če opazite mehurčke, glejte poglavje "Vprašanja in odgovori".

Preverite število odmerkov v peresniku. Število odmerkov kaže položaj črnega bata na merilu odmerka.

Preverite, da je aktivacijsko okence belo. Če je oranžno, pojdite na 2. poglavje.
Preverite nalepko na peresniku in se prepričajte, da imate pravo zdravilo.

Korak B. Namestite novo iglo in odstranite pokrovčka igle



Za vsako injiciranje vedno uporabite **ново iglo**.
Odstranite zaščitni pečat z zunanjega pokrovčka igle.
Uravnajte iglo s peresnikom. Ko jo privijate, jo držite naravnost.



Pazite, da se ne poškodujete, ko je igla izpostavljena.

Snemite zunanji in notranji pokrovček igle. Shranite zunanji pokrovček igle – pozneje ga boste potrebovali za odstranitev igle.

Korak C. Izvlecite gumb za injiciranje



Gumb za injiciranje odločno izvlecite, dokler se ne ustavi.



Puščica bo zdaj kazala k igli.

Korak D. Pritisnite in držite gumb za injiciranje, da boste injicirali odmerek



Primite kožno gubo in zabodite iglo (glejte poglavje "Mesta injiciranja" za informacije o tem, kam injicirati zdravilo).

Pritisnite gumb za injiciranje do konca noter. Morda boste čutili ali slišali "klik".

Držite gumb za injiciranje pritisnjen in počasi preštejte do 5, da boste dobili celotni odmerek.

Zdaj ste dobili odmerek. Potegnite iglo iz kože.

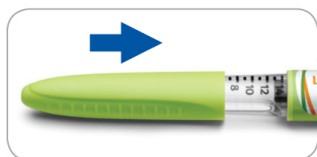
Korak E. Iglo po vsakem injiciranju odstranite in zavržite



Položite zunanji pokrovček igle na ravno površino. Usmerite iglo vanj. Zunanji pokrovček igle znova namestite.



Stisnite zunanji pokrovček igle, da boste prijeli iglo, in ga uporabite, da iglo odvijete s peresnika.



Iglo, ki je ne potrebujete več zavržite, kot vam je svetoval farmacevt. Znova namestite pokrovček peresnika.

Korak F. Za vsako injiciranje ponovite vse korake, opisane v 3. poglavju.

Peresnik zavržite 14 dni po aktivaciji. To storite tudi v primeru, da je v njem še ostalo nekaj zdravila.

Preglednica datumov aktivacije in datumov, ko je peresnik treba zavreči

Sem vpišite datum, ko ste peresnik aktivirali, in datum, ko ga morate 14 dni pozneje zavreči.

Peresnik	Datum aktivacije	Datum, ko je peresnik treba zavreči
1		

Shranjevanje

Splošne informacije

- Peresnike Lyxumia shranjujte na varnem mestu, nedosegljivo otrokom.
- Peresnike Lyxumia zaščitite pred prahom in umazanijo.
- Po vsaki uporabi na peresnik spet namestite njegov pokrovček, da boste zdravilo zaščitili pred svetlobo.
- Zdravila Lyxumia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pred aktivacijo peresnika:

- Neuporabljene peresnike Lyxumia shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8°C.
- Peresnika Lyxumia ne smete zamrzniti; če je zdravilo Lyxumia zmrznilo, ga ne smete uporabiti.
- Pred uporabo pustite, da se peresnik ogreje na sobno temperaturo.

Po aktivaciji peresnika:

- Ko je peresnik Lyxumia aktiviran, ga shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ko je zdravilo Lyxumia aktivirano, ga ne zamrzujte.
- Peresnika Lyxumia ne shranjujte z nameščeno iglo. Če igla ostane nameščena, lahko pride do onesnaženja in do vstopanja zraka, ki lahko vpliva na točnost odmerka.
- Ko je peresnik Lyxumia aktiviran, ga lahko uporabljate do 14 dni. Uporabljeni peresnik Lyxumia po 14 dneh zavržite. To storite tudi v primeru, da je v njem še ostalo nekaj zdravila.

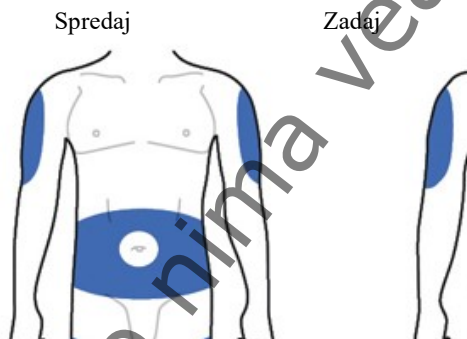
Odstranjevanje

- Preden peresnik Lyxumia zavržete, nanj namestite pokrovček peresnika.
- Peresnik Lyxumia zavržite, s farmacevtom se posvetujte o načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne potrebujete več.

Vzdrževanje

- S peresnikom Lyxumia ravnajte previdno.
- Zunanost peresnika Lyxumia lahko očistite tako, da ga obrišete z vlažno krpico.
- Injekcijskega peresnika Lyxumia ne smete namakati, umivati ali mazati, ker ga s tem lahko poškodujete.
- Če menite, da je peresnik Lyxumia poškodovan, ga ne uporabite. Peresnika ne poskušajte popraviti.

Mesta injiciranja



Zdravilo Lyxumia je treba injicirati pod kožo. Injicirate ga lahko v kateri koli predel, ki je na zgornji sliki označen z modro barvo. Ti predeli so stegno, trebuh in zgornji del roke (nadlaket). Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, kako pravilno injicirati zdravilo.

Vprašanja in odgovori

Kaj, če pozabim aktivirati peresnik Lyxumia, ali če si zdravilo injiciram pred aktivacijo?

Če ste si zdravilo injicirali, ne da bi peresnik pred tem aktivirali, tega ne popravljajte s še enim injiciranjem. Za nasvet o kontroliranju krvnega sladkorja se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro..

Kaj, če so v vsebniku zračni mehurčki?

Prisotnost majhnih zračnih mehurčkov je normalna in vam ne bodo škodovali. Odmerek, ki ga boste dobili, bo pravilen in še naprej lahko sledite navodilom. Če potrebujete pomoč, se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kaj, če med aktiviranjem ne pride ven nič tekočine?

Morda je igla zamašena ali ni pravilno privita. Odstranite iglo s peresnika, namestite novo in ponovite samo 4. in 5. korak. Če še vedno ne priteče nič tekočine, je peresnik Lyxumia morda pokvarjen. Ne uporabite tega pakiranja zdravila Lyxumia. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kaj, če je injekcijski gumb težko pritisniti do konca noter?

Morda je igla zamašena ali ni pravilno privita. Potegnite iglo iz kože in odstranite iglo s peresnika. Namestite novo iglo in ponovite samo koraka D in E. Če še vedno ne priteče nič tekočine, je peresnik Lyxumia morda pokvarjen. Ne uporabite tega pakiranja zdravila Lyxumia. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če imate kakšna vprašanja o zdravilu Lyxumia ali o sladkorni bolezni, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga najdete v "Navodilu za uporabo" zdravila Lyxumia (to navodilo je posebej priloženo v škatli).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje

liksisenatid

NAVODILA ZA UPORABO

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 14 odmerkov; vsak odmerek vsebuje **20 mikrogramov v 0,2 ml**.

1. poglavje – POMEMBNE INFORMACIJE

Pred uporabo peresnika Lyxumia skrbno preberite ta navodila.

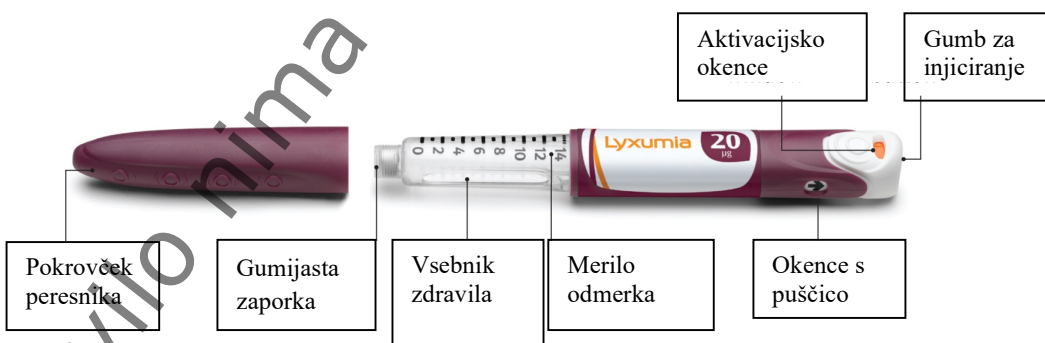
Shranite navodila za kasnejšo uporabo.

Informacije o peresniku Lyxumia

Zdravilo Lyxumia je na voljo v obliki napolnjenega injekcijskega peresnika.

- **Injicirajte le en odmerek na dan.**
- En peresnik Lyxumia vsebuje 14 prednastavljenih odmerkov. Posameznega odmerka vam ni treba meriti.
- Pred uporabo peresnika se o pravilnem načinu injiciranja posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če ne morete v celoti slediti navodilom, ali če ne morete ravnati s peresnikom (na primer ker imate hude težave z vidom), peresnik uporabite le v primeru, da imate pomoč.

O peresniku Lyxumia

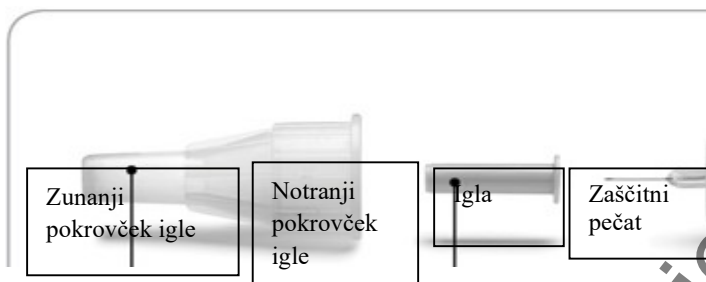


Črni bat

Bat se bo po vsakem injiciranju pomaknil vzdolž merila odmerka. V zgornjem primeru število odmerkov kaže, da je preostalo še 13 injiciranj.

- Ta peresnik je namenjen le za uporabo pri eni sami osebi. Ne delite ga z nikomer drugim.
- Vedno preverite nalepko in se tako prepričajte, da imate pravi peresnik Lyxumia. Preverite tudi, da ni že pretekel rok uporabnosti. Uporaba nepravlega zdravila lahko škoduje zdravju.
- Ne poskušajte z brizgo izvléči tekočine iz vsebnika peresnika Lyxumia.

O igli (igle dobite posebej)



- Uporabljajte le igle, odobrene za uporabo s peresnikom Lyxumia. S peresnikom Lyxumia uporabljajte igle za peresa za enkratno uporabo številke od 29 do 32. Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, katera številka in dolžina igle je za vas najprimernejša.
- Če vam injekcijo daje nekdo drug, mora paziti, da z iglo po nesreči koga ne poškoduje. Tako se namreč lahko prenese kakšna okužba.
- Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Tako boste preprečili kontaminacijo zdravila Lyxumia in morebitno zamašitev igle.

2. poglavje – KAKO ZAČETI

- **Aktivirajte peresnik na dan, ko boste zdravilo prvič injicirali.**

Najprej aktivirajte novi peresnik

- **Pred injiciranjem odmerka** – pred injiciranjem morate iz novega peresnika najprej odstraniti odvečno tekočino. To je treba narediti le enkrat in ta postopek imenujemo "aktivacija". Koraki, oštevilčeni od 1 do 5 spodaj, kažejo, kako to naredite.
- Aktivacija je potrebna, da preverite pravilno delovanje peresnika in zagotovite, da je odmerek za vaše prvo injiciranje pravilen.
- **Ne ponavljajte** postopka aktivacije, ker sicer iz peresnika Lyxumia ne boste dobili 14 odmerkov.

Spodnji sliki kažeta, kako se aktivacijsko okence na gumbu za injiciranje po aktivaciji spremeni.

Nov peresnik
(oranžno okence)



Peresnik, pripravljen za injiciranje
(belo okence)



Peresnik je aktiviran in pripravljen za injiciranje. Okence po aktivaciji ostane belo.

Kako aktivirate nov peresnik Lyxumia

1. korak Snemite pokrovček peresnika in peresnik preverite



Preverite tekočino. Biti mora bistra in brezbarvna, brez delcev. Če ni, peresnika ne uporabite.
Posvetujte se s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Prepričajte se, da je aktivacijsko okence oranžno.

2. korak Namestite iglo in odstranite pokrovčka igle



Za aktivacijo vedno uporabite **ново iglo**.
Odstranite zaščitni pečat z zunanjega pokrovčka igle.
Uravnajte iglo s peresnikom. Ko jo privijate, jo držite naravnost.



Pazite, da se ne poškodujete, ko je igla izpostavljena.
Snemite zunanji in notranji pokrovček igle. Shranite zunanji pokrovček igle – pozneje ga boste potrebovali za odstranitev igle.

3. korak Izvlecite gumb za injiciranje

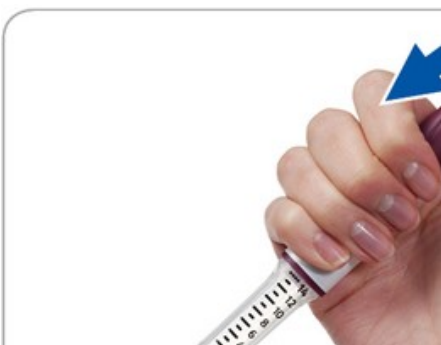


Gumb za injiciranje odločno izvlecite, dokler se ne ustavi.



Puščica bo zdaj kazala k igli.

4. korak Pritisnite gumb za injiciranje in ga držite, da boste odstranili odvečno tekočino



Usmerite iglo v primeren vsebnik (npr. papirnat kozarec ali papirnat robček), da boste tekočino prestregli in jo boste lahko zavrgli.

Pritisnite gumb za injiciranje do konca noter. Morda boste čutili ali slišali "klik".

Držite gumb za injiciranje pritisnjen in počasi preštejte do 5, da boste iztisnili zadnje kapljice.



Če ne priteče nič tekočine, glejte poglavje "Vprašanja in odgovori".

Preverite, da je aktivacijsko okence zdaj belo.

5. korak Peresnik je zdaj aktiviran.

Tega peresnika ne aktivirajte več.

Ko ste peresnik aktivirali, vam pred injiciranjem **ni treba** zamenjati igle.

Za prvo injiciranje pojdite naravnost na 3. poglavje – korak C.

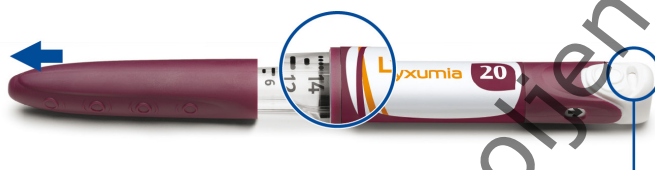
Obrnite

3. poglavje – VSAKODNEVNA UPORABA PERESNIKA

Postopke v tem poglavju opravite le, če je aktivacijsko okence belo. Vsak dan injicirajte en sam odmerek.



Korak A. Snemite pokrovček peresnika in peresnik preverite



Preverite tekočino. Biti mora bistra in brezbarvna, brez delcev. Če ni takšna, peresnika ne uporabite. Če opazite mehurčke, glejte poglavje "Vprašanja in odgovori".

Preverite število odmerkov v peresniku. Število odmerkov kaže položaj črnega bata na merilu odmerka.

Preverite, da je aktivacijsko okence belo. Če je oranžno, pojdite na 2. poglavje.

Preverite nalepko na peresniku in se prepričajte, da imate pravo zdravilo.

Korak B. Namestite novo iglo in odstranite pokrovčka igle



Za vsako injiciranje vedno uporabite **ново iglo**.

Odstranite zaščitni pečat z zunanjega pokrovčka igle.

Uravnajte iglo s peresnikom. Ko jo privijate, jo držite naravnost.



Pazite, da se ne poškodujete, ko je igla izpostavljena.

Snemite zunanji in notranji pokrovček igle. Shranite zunanji pokrovček igle – pozneje ga boste potrebovali za odstranitev igle.

Korak C. Potegnite gumb za injiciranje



Gumb za injiciranje odločno izvlecite, dokler se ne ustavi.



Puščica bo zdaj kazala k igli.

Korak D. Pritisnite in držite gumb za injiciranje, da boste injicirali odmerek



Primate kožno gubo in zabodite iglo (glejte poglavje "Mesta injiciranja" za informacije o tem, kam injicirati zdravilo).

Pritisnite gumb za injiciranje do konca noter. Morda boste čutili ali slišali "klik".

Držite gumb za injiciranje pritisnjen in počasi preštejte do 5, da boste dobili celotni odmerek.

Zdaj ste dobili odmerek. Potegnite iglo iz kože.

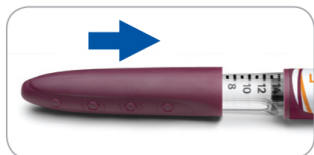
Korak E. Iglo po vsakem injiciranju odstranite in zavržite



Položite zunanji pokrovček igle na ravno površino. Usmerite iglo vanj. Zunanji pokrovček igle znova namestite.



Stisnite zunanji pokrovček igle, da boste prijeli iglo, in ga uporabite, da iglo odvijete s peresnika.



Iglo, ki je ne potrebujete več zavržite, kot vam je svetoval farmacevt.
Znova namestite pokrovček peresnika

Korak F. Za vsako injiciranje ponovite vse korake, opisane v 3. poglavju.
Peresnik zavržite 14 dni po aktivaciji. To storite tudi v primeru, da je v njem še ostalo nekaj zdravila.

Preglednica datumov aktivacije in datumov, ko je peresnik treba zavreči

Sem vpišite datum, ko ste peresnik aktivirali, in datum, ko ga morate 14 dni pozneje zavreči.

Peresnik	Datum aktivacije	Datum, ko je peresnik treba zavreči
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Shranjevanje

Splošne informacije

- Peresnik Lyxumia shranjujte na varnem mestu, nedosegljivo otrokom.
- Peresnik Lyxumia zaščitite pred prahom in umazanijo.
- Po vsaki uporabi na peresnik spet namestite njegov pokrovček, da boste zdravilo zaščitili pred svetlobo.
- Zdravila Lyxumia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pred aktivacijo peresnika:

- Neuporabljene peresnike Lyxumia shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2°C do 8°C.
- Peresnika Lyxumia ne smete zamrzniti; če je zdravilo Lyxumia zmrznilo, ga ne smete uporabiti.
- Pred uporabo pustite, da se peresnik ogreje na sobno temperaturo.

Po aktivaciji peresnika:

- Ko je peresnik Lyxumia aktiviran, ga shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ko je zdravilo Lyxumia aktivirano, ga ne zamrzujte.

- Peresnika Lyxumia ne shranjujte z nameščeno iglo. Če igla ostane nameščena, lahko pride do onesnaženja in do vstopanja zraka, ki lahko vpliva na točnost odmerka.
- Ko je peresnik Lyxumia aktiviran, ga lahko uporabljate do 14 dni. Uporabljeni peresnik Lyxumia po 14 dneh zavržite. To storite tudi v primeru, da je v njem še ostalo nekaj zdravila.

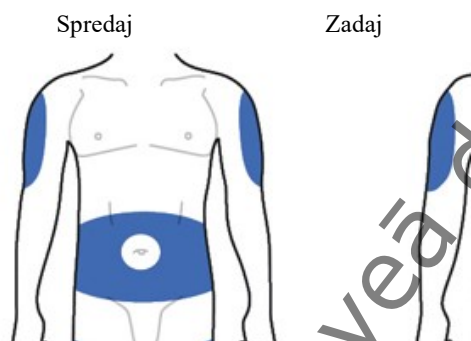
Odstranjevanje

- Preden peresnik Lyxumia zavržete, nanj namestite pokrovček peresnika.
- Peresnik Lyxumia zavržite, s farmacevtom se posvetujte o načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne potrebujete več.

Vzdrževanje

- S peresnikom Lyxumia ravnajte previdno.
- Zunanost peresnika Lyxumia lahko očistite tako, da ga obrišete z vlažno krpico.
- Injekcijskega peresnika Lyxumia ne smete namakati, umivati ali mazati, ker ga s tem lahko poškodujete.
- Če menite, da je peresnik Lyxumia poškodovan, ga ne uporabite. Peresnika ne poskušajte popraviti.

Mesta injiciranja



Zdravilo Lyxumia je treba injicirati pod kožo. Injicirate ga lahko v kateri koli predel, ki je na zgornji sliki označen z modro barvo. Ti predeli so stegno, trebuh in zgornji del roke (nadlaket). Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, kako pravilno injicirati zdravilo.

Vprašanja in odgovori

Kaj, če pozabim aktivirati peresnik Lyxumia, ali če si zdravilo injiciram pred aktivacijo?

Če ste si zdravilo injicirali, ne da bi peresnik pred tem aktivirali, tega ne popravljajte s še enim injiciranjem. Za nasvet o kontroliranju krvnega sladkorja se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kaj, če so v vsebniku zračni mehurčki?

Prisotnost majhnih zračnih mehurčkov je normalna in vam ne bodo škodovali. Odmerek, ki ga boste dobili, bo pravilen in še naprej lahko sledite navodilom. Če potrebujete pomoč, se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro..

Kaj, če med aktiviranjem ne pride ven nič tekočine?

Morda je igla zamašena ali ni pravilno privita. Odstranite iglo s peresnika, namestite novo in ponovite samo 4. in 5. korak. Če še vedno ne priteče nič tekočine, je peresnik Lyxumia morda pokvarjen. Ne uporabite tega pakiranja zdravila Lyxumia. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro..

Kaj, če je injekcijski gumb težko pritisniti do konca noter?

Morda je igla zamašena ali ni pravilno privita. Potegnite iglo iz kože in odstranite iglo s peresnika. Namestite novo iglo in ponovite samo koraka D in E. Če še vedno ne priteče nič tekočine, je peresnik Lyxumia morda pokvarjen. Ne uporabite tega pakiranja zdravila Lyxumia. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če imate kakšna vprašanja o zdravilu Lyxumia ali o sladkorni bolezni, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga najdete v "Navodilu za uporabo" zdravila Lyxumia (to navodilo je posebej priloženo v škatli).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Lyxumia

Liksisenatid

NAVODILA ZA UPORABO

Pakiranje za uvedbo zdravljenja – vsebuje dva napolnjena injekcijska peresnika; v vsakem peresniku je **14** odmerkov.

En zeleni **10 mikrogramski** peresnik (Lyxumia 10 mikrogramov raztopina za injiciranje); vsak odmerek vsebuje **10 mikrogramov v 0,2 ml**.

En škrlatni **20 mikrogramski** peresnik (Lyxumia 20 mikrogramov raztopina za injiciranje); vsak odmerek vsebuje **20 mikrogramov v 0,2 ml**.

1. poglavje – POMEMBNE INFORMACIJE

Pred uporabo peresnikov Lyxumia skrbno preberite ta navodila.

Shranite navodila za poznejšo uporabo.

Informacije o peresniku Lyxumia

- **Injicirajte le en odmerek na dan.**
- En peresnik Lyxumia vsebuje 14 prednastavljenih odmerkov. Posameznega odmerka vam ni treba meriti.
- Pred uporabo peresnika se o pravilnem načinu injiciranja posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če ne morete v celoti slediti navodilom, ali če ne morete ravnati s peresnikom (na primer ker imate hude težave z vidom), peresnik uporabite le v primeru, da imate pomoč.

O pakiranju za uvedbo zdravljenja

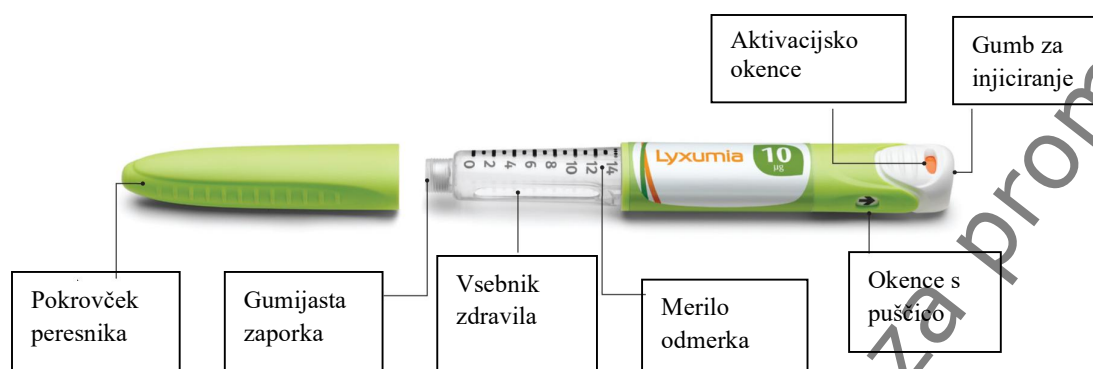
Pakiranje za uvedbo zdravljenja z zdravilom Lyxumia vsebuje dva peresnika različnih barv. Vsak peresnik vsebuje drugačno jakost zdravila Lyxumia. Oba peresnika se uporabljata na enak način.

- Zeleni peresnik vsebuje 14 prednastavljenih odmerkov; vsak odmerek vsebuje 10 mikrogramov zdravila Lyxumia.
- Škrlatni peresnik vsebuje 14 prednastavljenih odmerkov; vsak odmerek vsebuje 20 mikrogramov zdravila Lyxumia.

Zdravljenje morate začeti z zelenim peresnikom Lyxumia 10 mikrogramov. Najprej morate porabiti vseh 14 odmerkov iz tega peresnika. Potem uporabite škrlatni peresnik Lyxumia 20 mikrogramov.

O peresnikih Lyxumia

Zeleni peresnik Lyxumia 10 mikrogramov



Škrlatni peresnik Lyxumia 20 mikrogramov

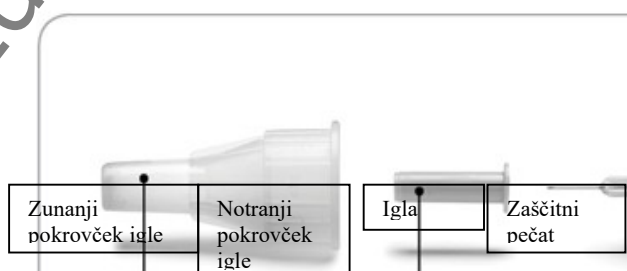


Črni bat

Bat se bo po vsakem injiciranju pomaknil vzdolž merila odmerka. V zgornjem primeru število odmerkov kaže, da je preostalo še 13 injiciranj.

- Ta peresnika sta namenjena le za uporabo pri eni sami osebi. Ne delite ga z nikomer drugim
- Vedno preverite nalepko in se tako prepričajte, da imate pravi peresnik Lyxumia. Preverite tudi, da ni že pretekel rok uporabnosti. Uporaba nepravega zdravila lahko škoduje zdravju.
- Ne poskušajte z brizgo izvléči tekočine iz vsebnika peresnika Lyxumia.

O igli (igle dobite posebej)



- Uporabljajte le igle, odobrene za uporabo s peresnikom Lyxumia. S peresnikom Lyxumia uporabljajte igle za peresa za enkratno uporabo številke od 29 do 32. Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, katera številka in dolžina igle je za vas najprimernejša.
- Če vam injekcijo daje nekdo drug, mora paziti, da z iglo po nesreči koga ne poškoduje. Tako se namreč lahko prenese kakšna okužba.
- Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Tako boste preprečili kontaminacijo zdravila Lyxumia in morebitno zamašitev igle.

2. poglavje – KAKO ZAČETI

Začnite z zelenim peresnikom Lyxumia 10 mikrogramov.

- **Ne aktivirajte škrlatnega peresnika Lyxumia 20 mikrogramov, dokler ne dokončate zelenega peresnika.**
- **Aktivirajte peresnik na dan, ko boste zdravilo prvič injicirali.**

Najprej aktivirajte novi peresnik

- **Pred injiciranjem odmerka** – pred injiciranjem morate iz novega peresnika najprej odstraniti odvečno tekočino. To je treba narediti le enkrat in ta postopek imenujemo "aktivacija". Koraki, oštevilčeni od 1 do 5 spodaj, kažejo, kako to naredite.
- Aktivacija je potrebna, da preverite pravilno delovanje peresnika in zagotovite, da je odmerek za vaše prvo injiciranje pravilen.
- **Ne ponavljajte** postopka aktivacije, ker sicer iz peresnika Lyxumia ne boste dobili 14 odmerkov.

Spodnji sliki kažeta, kako se aktivacijsko okence na gumbu za injiciranje po aktivaciji spremeni.

New peresnik
(oranžno okence)



Peresnik, pripravljen za injiciranje
(belo okence)



Peresnik je aktiviran in pripravljen za injiciranje. Okence po aktivaciji ostane belo.

Kako aktivirate nov peresnik Lyxumia

1. korak Snemite pokrovček peresnika in peresnik preverite



Preverite tekočino. Biti mora bistra in brezbarvna, brez delcev. Če ni, peresnika ne uporabite. Posvetujte se s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Prepričajte se, da je aktivacijsko okence oranžno.

2. korak Namestite iglo in odstranite pokrovčka igle



Za aktivacijo vedno uporabite **ново iglo**. Odstranite zaščitni pečat z zunanjega pokrovčka igle. Uravnajte iglo s peresnikom. Ko jo privijate, jo držite naravnost.



Pazite, da se ne poškodujete, ko je igla izpostavljena. Snemite zunanji in notranji pokrovček igle. Shranite zunanji pokrovček igle – pozneje ga boste potrebovali za odstranitev igle.

3. korak Izvlecite gumb za injiciranje



Gumb za injiciranje odločno izvlecite, dokler se ne ustavi.



Puščica bo zdaj kazala k igli.

4. korak Pritisnite gumb za injiciranje in ga držite, da boste odstranili odvečno tekočino



Usmerite iglo v primeren vsebnik (npr. papirnat kozarec ali papirnat robček), da boste tekočino prestregli in jo boste lahko zavrgli.

Pritisnite gumb za injiciranje do konca noter. Morda boste čutili ali slišali "klik".

Držite gumb za injiciranje pritisnjen in počasi preštejte do 5, da boste iztisnili zadnje kapljice.



Če ne priteče nič tekočine, glejte poglavje "Vprašanja in odgovori".
Preverite, da je aktivacijsko okence zdaj belo.

5. korak Peresnik je zdaj aktiviran.

Tega peresnika ne aktivirajte več.

Ko ste peresnik aktivirali, vam pred injiciranjem **ni treba** zamenjati igle.

Za prvo injiciranje pojdite naravnost na 3. poglavje – korak C.

Obrnite

3. poglavje – VSAKODNEVNA UPORABA PERESNIKA

Postopke v tem poglavju opravite le, če je aktivacijsko okence belo.

Vsak dan injicirajte en sam odmerek.



Korak A. Snemite pokrovček peresnika in peresnik preverite



Preverite tekočino. Biti mora bistra in brezbarvna, brez delcev. Če ni takšna, ne uporabite tega pakiranja za uvedbo zdravljenja.

Če opazite mehurčke, glejte poglavje "Vprašanja in odgovori".

Preverite število odmerkov v peresniku. Število odmerkov kaže položaj črnega bata na merilu odmerka.

Preverite, da je aktivacijsko okence belo. Če je oranžno, pojdite na 2. poglavje.

Preverite nalepko na peresniku in se prepričajte, da imate pravo zdravilo.

Korak B. Namestite novo iglo in odstranite pokrovčka igle



Za vsako injiciranje vedno uporabite **ново iglo**.

Odstranite zaščitni pečat z zunanjega pokrovčka igle.

Urnajte iglo s peresnikom. Ko jo privijate, jo držite naravnost.



Pazite, da se ne poškodujete, ko je igla izpostavljena.

Snemite zunanji in notranji pokrovček igle. Shranite zunanji pokrovček igle – pozneje ga boste potrebovali za odstranitev igle.

Korak C. Izvlecite gumb za injiciranje



Gumb za injiciranje odločno izvlecite, dokler se ne ustavi.



Puščica bo zdaj kazala k igli.

Korak D. Pritisnite in držite gumb za injiciranje, da boste injicirali odmerek



Primate kožno gubo in zabodite iglo (glejte poglavje "Mesta injiciranja" za informacije o tem, kam injicirati zdravilo).

Pritisnite gumb za injiciranje do konca noter. Morda boste čutili ali slišali "klik".

Držite gumb za injiciranje pritisnjen in počasi preštejte do 5, da boste dobili celotni odmerek.

Zdaj ste dobili odmerek. Potegnite iglo iz kože.

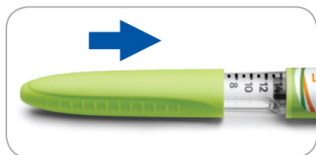
Korak E. Iglo po vsakem injiciranju odstranite in zavržite



Položite zunanji pokrovček igle na ravno površino. Usmerite iglo vanj. Zunanji pokrovček igle znova namestite.



Stisnite zunanji pokrovček igle, da boste prijeli iglo, in ga uporabite, da iglo odvijete s peresnika.



Iglo, ki jo ne potrebujete več zavržite, kot vam je svetoval farmacevt.
Znova namestite pokrovček peresnika.

Korak F. Za vsako injiciranje ponovite vse korake, opisane v 3. poglavju.

Peresnik zavržite 14 dni po aktivaciji. To storite tudi v primeru, da je v njem še ostalo nekaj zdravila.

Ko ste zavrgli zeleni peresnik, nadaljujte s **4. poglavjem**, da boste začeli uporabljati škrlatni peresnik.

4. poglavje – PREHOD NA ŠKRLATNI PERESNIK

Dokončajte uporabo zelenega peresnika 10 mikrogramov



Zeleni peresnik Lyxumia 10 mikrogramov je prazen, ko črni bat doseže oznako "0" na merilu odmerka in se gumba za injiciranje ne da več povsem izvleči.

Ko je zeleni peresnik Lyxumia 10 mikrogramov prazen, morate zdravljenje nadaljevati z naslednjo injekcijo, ko je zanj čas; za to injekcijo morate uporabiti škrlaten injekcijski peresnik Lyxumia 20 mikrogramov. Ta se uporablja povsem enako.

Uporaba škrlatnega peresnika 20 mikrogramov



Aktivacija škrlatnega peresnika 20 mikrogramov

Tudi škrlatni peresnik Lyxumia 20 mikrogramov je treba pred uporabo aktivirati. Sledite vsem korakom, opisanim v 2. poglavju.

Uporaba škrlatnega peresnika 20 mikrogramov

Za injiciranje odmerka s škrlatnim peresnikom Lyxumia 20 mikrogramov sledite vsem korakom v 3. poglavju. Ponavljajte 3. poglavje za vsakodnevno injiciranje zdravila, dokler peresnik ni prazen.

Preglednica datumov aktivacije in datumov, ko je peresnik treba zavržiti

Sem vpišite datum, ko ste peresnik aktivirali, in datum, ko ga morate 14 dni pozneje zavržiti.

Peresnik	Datum aktivacije	Datum, ko je
----------	------------------	--------------

		peresnik treba zavreči
10 mikrogramov	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrogramov	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Shranjevanje

Splošne informacije

- Peresnike Lyxumia shranjujte na varnem mestu, nedosegljivo otrokom.
- Peresnike Lyxumia zaščitite pred prahom in umazanijo.
- Po vsaki uporabi na peresnik spet namestite njegov pokrovček, da boste zdravilo zaščitili pred svetlobo.
- Zdravila Lyxumia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pred aktivacijo peresnika:

- Neuporabljene peresnike Lyxumia shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2°C do 8°C.
- Peresnika Lyxumia ne smete zamrzniti; če je zdravilo Lyxumia zmrznilo, ga ne smete uporabiti.
- Pred uporabo pustite, da se peresnik ogreje na sobno temperaturo.

Po aktivaciji peresnika:

- Ko je peresnik Lyxumia aktiviran, ga shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ko je zdravilo Lyxumia aktivirano, ga ne zamrzujte.
- Peresnika Lyxumia ne shranjujte z nameščeno iglo. Če igla ostane nameščena, lahko pride do onesnaženja in do vstopanja zraka, ki lahko vpliva na točnost odmerka.
- Ko je peresnik Lyxumia aktiviran, ga lahko uporabljate do 14 dni. Uporabljeni peresnik Lyxumia po 14 dneh zavrzite. To storite tudi v primeru, da je v njem še ostalo nekaj zdravila.

Odstranjevanje

- Preden peresnik Lyxumia zavrzete, nanj namestite pokrovček peresnika.
- Peresnik Lyxumia zavrzite, s farmacevtom se posvetujte o načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne potrebujete več.

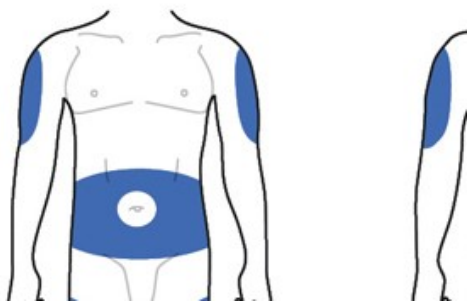
Vzdrževanje

- S peresnikom Lyxumia ravnajte previdno.
- Zunanost peresnika Lyxumia lahko očistite tako, da ga obrišete z vlažno krpico.
- Injekcijskega peresnika Lyxumia ne smete namakati, umivati ali mazati, ker ga s tem lahko poškodujete.
- Če menite, da je peresnik Lyxumia poškodovan, ga ne uporabite. Priskrbite si novega. Peresnika ne poskušajte popraviti.

Mesta injiciranja

Spredaj

Zadaj



Zdravilo Lyxumia je treba injicirati pod kožo. Injicirate ga lahko v kateri koli predel, ki je na zgornji sliki označen z modro barvo. Ti predeli so stegno, trebuh in zgornji del roke (nadlaket). Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, kako pravilno injicirati zdravilo.

Vprašanja in odgovori

Kaj, če pozabim aktivirati peresnik Lyxumia, ali če si zdravilo injiciram pred aktivacijo?

Če ste si zdravilo injicirali, ne da bi peresnik pred tem aktivirali, tega ne popravljajte s še enim injiciranjem. Za nasvet o kontroliranju krvnega sladkorja se obrnite na svojega zdravstvenega delavca.

Kaj, če so v vsebniku zračni mehurčki?

Prisotnost majhnih zračnih mehurčkov je normalna in vam ne bodo škodovali. Odmerek, ki ga boste dobili, bo pravilen in še naprej lahko sledite navodilom. Če potrebujete pomoč, se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kaj, če med aktiviranjem ne pride ven nič tekočine?

Morda je igla zamašena ali ni pravilno privita. Odstranite iglo s peresnika, namestite novo in ponovite samo 4. in 5. korak. Če še vedno ne priteče nič tekočine, je peresnik Lyxumia morda pokvarjen. Ne uporabite tega pakiranja zdravila Lyxumia za uvedbo zdravljenja. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kaj, če je injekcijski gumb težko pritisniti do konca noter?

Morda je igla zamašena ali ni pravilno privita. Potegnite iglo iz kože in odstranite iglo s peresnika. Namestite novo iglo in ponovite samo koraka D in E. Če še vedno ne priteče nič tekočine, je peresnik Lyxumia morda pokvarjen. Ne uporabite tega pakiranja zdravila Lyxumia za uvedbo zdravljenja. Za pomoč se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če imate kakšna vprašanja o zdravilu Lyxumia ali o sladkorni bolezni, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga najdete v "Navodilu za uporabo" zdravila Lyxumia (to navodilo je posebej priloženo v škatli).