

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok
Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje lixisenatidum 10 mikrogramů (μg), (50 μg v 1 ml).

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje lixisenatidum 20 mikrogramů (μg), (100 μg v 1 ml).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 540 mikrogramů metakresolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lyxumia je indikován k léčbě diabetu mellitu typu 2 u dospělých pro dosažení kontroly glykémie v kombinaci s perorálními antidiabetiky a/nebo bazálním inzulinem v případech, kdy tato léčba spolu s dietou a cvičením neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie (dostupné údaje o různých kombinacích jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní dávka: léčba se zahajuje dávkou 10 μg lixisenatidu jednou denně po dobu 14 dní.

Udržovací dávka: fixní udržovací dávka je 20 μg lixisenatidu jednou denně počínaje 15. dnem léčby.

Pro úvodní dávku je k dispozici přípravek Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok.

Pro udržovací dávku je k dispozici přípravek Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok.

V případě, že je přípravek Lyxumia přidán ke stávající léčbě metforminem, může být současná dávka metforminu zachována.

V případě, že je přípravek Lyxumia přidán ke stávající léčbě sulfonylureou nebo bazálním inzulinem, může být zváženo snížení dávky sulfonylurey nebo bazálního inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek Lyxumia by se neměl podávat v kombinaci s bazálním inzulinem i sulfonylureou kvůli zvýšenému riziku hypoglykémie (viz bod 4.4).

Užívání přípravku Lyxumia nevyžaduje zvláštní režim sledování glykémie. Nicméně při použití v kombinaci se sulfonylureou nebo bazálním inzulinem, může být monitoring nebo selfmonitoring glykemií nutný, aby bylo možné upravit dávky sulfonylurey nebo bazálního inzulinu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

V souvislosti s věkem není nutná žádná zvláštní úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin nebo se středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Neexistuje terapeutická zkušenost u pacientů se závažnými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin, a proto se u těchto populací nedoporučuje lixisenatid podávat (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

V souvislosti s poruchou funkce jater nutná žádná zvláštní úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lixisenatidu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Lyxumia se podává formou podkožní injekce do oblasti stehen, břicha nebo paží. Lyxumia se nesmí podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Injekce se podává jednou denně během hodiny před libovolným jídlem daného dne. Doporučuje se podávat prandiální injekci přípravku Lyxumia každý den ve stejném čase před jídlem, pokud byla nalezena nejvhodnější doba jídla. Pokud se dávka vynechá, je nutné si injekci aplikovat během hodiny před dalším jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dosud neexistuje terapeutická zkušenost s podáním lixisenatidu pacientům trpícím diabetem mellitem typu 1 a přípravek nesmí být u těchto pacientů použit. Lixisenatid není určen k léčbě diabetické ketoacidózy.

Akutní pankreatitida

Užívání agonistů receptoru pro glukagon-like peptid-1 (GLP-1) bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. V rámci užívání lixisenatidu bylo zaznamenáno několik případů akutní pankreatitidy, ačkoliv kauzální vztah nebyl prokázán. Pacienti by měli být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: perzistentní, silná bolest břicha. V případě podezření na pankreatitidu má být lixisenatid vysazen a v případě potvrzení diagnózy akutní pankreatitidy se léčba lixisenatidem nesmí znovu zahájit. Opatrnost je nutná u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

Závažné gastrointestinální onemocnění

Užívání agonistů GLP-1 receptoru může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. Lixisenatid dosud nebyl hodnocen u pacientů se závažnými gastrointestinálními onemocněními včetně závažné gastroparézy, a proto nelze jeho použití u této skupiny pacientů doporučit.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin nejsou žádné zkušenosti. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním onemocněním ledvin se užívání nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Hypoglykémie

Pacienti užívající přípravek Lyxumia se sulfonylureou nebo s bazálním inzulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykémie. Pro snížení rizika hypoglykémie je zapotřebí zvážit snížení dávky sulfonylurey nebo bazálního inzulínu (viz bod 4.2). Lixisenatid by se neměl podávat v kombinaci s bazálním inzulínem i sulfonylureou kvůli zvýšenému riziku hypoglykémie.

Současně užívané léčivé přípravky

Opožděné vyprazdňování žaludku při léčbě lixisenatidem může snížit rychlost absorpce perorálně podávaných léčivých přípravků. Lixisenatid se má podávat s opatrností u pacientů léčených perorálními přípravky, které vyžadují rychlou gastrointestinální absorpci, vyžadují pečlivé klinické monitorování anebo mají úzký terapeutický index. Zvláštní doporučení týkající se používání těchto přípravků jsou uvedena v bodě 4.5.

Populace, které nebyly studovány

Lixisenatid nebyl studován v kombinaci s inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

Dehydratace

Pacienti léčení lixisenatidem je třeba upozornit na potenciální riziko dehydratace v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky a poučit je, aby se vyvarovali nedostatku tekutin.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje metakresol, který může vyvolávat alergické reakce.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lixisenatid je peptid a není metabolizován cytochromem P450. V *in vitro* studiích lixisenatid neovlivňoval aktivitu izoenzymů cytochromu P450 ani testovaných lidských transportérů.

Opoždění vyprazdňování žaludku způsobené lixisenatidem může snížit rychlost absorpce dalších perorálně podávaných léčiv. Pacienty, kteří užívají léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozmezím nebo přípravky, které vyžadují pečlivé klinické monitorování, je nutné pečlivě sledovat, zejména na začátku léčby lixisenatidem. Tyto léčivé přípravky by měly být ve vztahu k lixisenatidu užívány standardním způsobem. Pokud má být takovýto léčivý přípravek užíván s jídlem, je zapotřebí pacienta upozornit, aby je pokud možno užíval s jídlem, před nímž neužívá lixisenatid.

V případě užívání perorálních léčiv, jejichž účinek je zvláště závislý na prahových koncentracích, jako jsou například antibiotika, mají být pacienti upozorněni, aby tyto přípravky užívali alespoň 1 hodinu před nebo 4 hodiny po injekční aplikaci lixisenatidu.

Rovněž gastrorezistentní přípravky obsahující léčivé látky citlivé na degradaci v žaludku by se měly podávat 1 hodinu před nebo 4 hodiny po injekční aplikaci lixisenatidu.

Paracetamol

Paracetamol byl použit jako modelový léčivý přípravek pro zhodnocení vlivu lixisenatidu na vyprazdňování žaludku. Po jednorázovém podání dávky 1000 mg paracetamolu se AUC a $t_{1/2}$ paracetamolu nezměnily ani při různých časech podání (před či po injekční aplikaci lixisenatidu). Pokud byl paracetamol podán 1 hodinu po injekční aplikaci 10 μ g lixisenatidu, byla C_{max} paracetamolu snížena o 29 %, při podání 4 hodiny po aplikaci o 31 % a medián t_{max} byl prodloužen o 2,0 hodiny, resp. o 1,75 hodiny. Při udržovací dávce 20 μ g lze předpokládat další pokles t_{max} a snížení C_{max} paracetamolu.

Pokud byl paracetamol podán 1 hodinu před lixisenatidem, nebyl pozorován žádný vliv na C_{max} a t_{max} paracetamolu.

Na základě těchto výsledků lze shrnout, že úprava dávky paracetamolu není nutná, ale v případech, kdy je pro dosažení požadované účinnosti nutný rychlý nástup účinku, je třeba vzít v úvahu prodloužení t_{max} pozorované při podání paracetamolu 1-4 hodiny po lixisenatidu.

Perorální kontraceptiva

Po jednorázovém podání dávky perorálního kontraceptivního léčivého přípravku (ethinylestradiol 0,03 mg /levonorgestrel 0,15 mg) 1 hodinu před nebo 11 hodin po aplikaci 10 μ g lixisenatidu se hodnoty C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ a t_{max} ethinylestradiolu a levonorgestrelu se nezměnily.

Podání perorálního kontraceptiva 1 hodinu před nebo 4 hodiny po aplikaci lixisenatidu neovlivnilo AUC ani $t_{1/2}$ ethinylestradiolu a levonorgestrelu, ale C_{max} ethinylestradiolu byla snížena o 52 % (při podání 1 hodinu po lixisenatidu), resp. o 39 % (4 hodiny po lixisenatidu) a C_{max} levonorgestrelu byla

snížena o 46 % (1 hodinu po lixisenatidu), resp. o 20 % (4 hodiny po lixisenatidu) a medián t_{max} se prodloužil o 1 až 3 hodiny.

Snížení C_{max} má omezenou klinickou závažnost a úprava dávek perorálních kontraceptiv tedy není nutná.

Atorvastatin

Jestliže byl lixisenatid v dávce 20 µg podáván po dobu 6 dní vždy ráno společně s atorvastatinem v dávce 40 mg, expozice atorvastatinu se nezměnila, zatímco C_{max} se snížila o 31 % a t_{max} se prodloužil o 3,25 hodiny.

Toto zvýšení t_{max} nebylo pozorováno, když byl atorvastatin podáván večer a lixisenatid ráno, hodnota AUC atorvastatinu však byla zvýšena o 27 % a C_{max} o 66 %.

Tyto změny nejsou klinicky relevantní, a proto není nutné upravovat dávkování atorvastatinu při současném podání s lixisenatidem.

Warfarin a další kumarinové deriváty

Po současném podávání 25 mg warfarinu a opakovaných dávek 20 µg lixisenatidu nebyly zaznamenány žádné změny AUC ani INR (International Normalised Ratio), zatímco C_{max} byla snížena o 19 % a t_{max} prodloužen o 7 hodin.

Podle těchto výsledků není při současném podání s lixisenatidem nutné upravovat dávkování warfarinu, nicméně při zahájení nebo ukončení léčby lixisenatidem je doporučeno časté monitorování INR u pacientů léčených warfarinem a/nebo kumarinovými deriváty.

Digoxin

Po současném podávání 20 µg lixisenatidu a 0,25 mg digoxinu v ustáleném stavu se AUC digoxinu nezměnila. U digoxinu se t_{max} prodloužil o 1,5 hodiny a C_{max} se snížila o 26 %.

Podle těchto výsledků není nutné upravovat dávkování digoxinu při současném podání s lixisenatidem.

Ramipril

Po současném podávání 20 µg lixisenatidu a 5 mg ramiprilu po dobu 6 dní se AUC ramiprilu zvýšila o 21 %, zatímco C_{max} se snížila o 63 %. Hodnota AUC a C_{max} aktivního metabolitu (ramiprilát) se nezměnila. U ramiprilu a ramiprilátu se prodloužil t_{max} přibližně o 2,5 hodiny.

Podle těchto výsledků není nutné upravovat dávkování ramiprilu při současném podání s lixisenatidem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lyxumia se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Těhotenství

Relevantní data týkající se podání přípravku Lyxumia těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Lyxumia se nemá užívat během těhotenství. Místo něj se doporučuje podávat inzulín. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, nebo zjistí, že je těhotná, léčba přípravkem Lyxumia má být ukončena.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Lyxumia vylučuje do mateřského mléka. Lyxumia se nemá při kojení podávat.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný škodlivý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lixisenatid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V případě, že je přípravek podáván v kombinaci se sulfonylureou nebo bazálním inzulínem, je

zapotřebí pacienta upozornit, aby přijal preventivní opatření k zabránění hypoglykémie během doby, kdy řídí vozidlo nebo obsluhuje stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek Lyxumia byl podáván více než 2 600 pacientům samotný nebo v kombinaci s metforminem, sulfonylureou (s metforminem nebo bez něj) nebo s bazálním inzulínem (s metforminem nebo bez něj, nebo se sulfonylureou nebo bez ní) v 8 rozsáhlých placebem nebo aktivní léčbou kontrolovaných klinických studiích fáze III.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zaznamenané v rámci klinických studií byly nauzea, zvracení a průjem. Tyto reakce byly většinou mírné a přechodné.

Kromě toho se vyskytla hypoglykémie (pokud byl přípravek Lyxumia podáván v kombinaci se sulfonylureou a/nebo s bazálním inzulínem) a bolest hlavy.

Alergické reakce byly hlášeny u 0,4 % pacientů léčených přípravkem Lyxumia.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v placebem a aktivní léčbou kontrolovaných klinických studiích fáze III po celou dobu léčby jsou uvedeny v Tabulce 1. Tabulka ukazuje nežádoucí účinky, které se vyskytly s četností > 5 % v případě, kdy byla frekvence jejich výskytu vyšší ve skupině léčené přípravkem Lyxumia než u skupin pacientů léčených všemi komparátory. Tabulka rovněž zahrnuje nežádoucí účinky s frekvencí výskytu $\geq 1\%$, které byly ve skupině léčené přípravkem Lyxumia více než 2krát častější než ve všech skupinách léčených komparátory.

Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, velmi vzácné: $< 1/10\,000$).

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající četnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v placebem a aktivní léčbou kontrolovaných studiích fáze III po celou dobu léčebné fáze (včetně doby po uplynutí 24 týdnů hlavní studie ve studiích s celkovou dobou léčby ≥ 76 týdnů).

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		Chřipka Infekce horních cest dýchacích Cystitida Virová infekce		
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (v kombinaci se sulfonylureou a/nebo s bazálním inzulinem)	Hypoglykémie (v kombinaci se samotným metforminem)		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Somnolence		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem	Dyspepsie		Opožděné vyprazdňování žaludku
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza Cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad		
Celková poruchy a reakce v místě aplikace		Pruritus v místě vpichu		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykémie

U pacientů léčených přípravkem Lyxumia v monoterapii se symptomatická hypoglykémie vyskytovala u 1,7 % pacientů léčených lixisenatidem a u 1,6 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U přípravku Lyxumia v kombinaci se samotným metforminem se symptomatická hypoglykémie vyskytla u 7,0 % pacientů léčených lixisenatidem a u 4,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo za celou dobu trvání studie.

U pacientů léčených přípravkem Lyxumia v kombinaci se sulfonylureou a metforminem se za celou dobu léčby vyskytla hypoglykémie u 22,0 % pacientů léčených lixisenatidem a u 18,4 % pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl 3,6 %). Při podávání přípravku Lyxumia v kombinaci s bazálním inzulinem a s metforminem nebo bez něj se symptomatická hypoglykémie vyskytla za celou dobu léčby u 42,1 % pacientů léčených lixisenatidem a u 38,9 % pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl 3,2 %).

V průběhu celého období léčby přípravkem Lyxumia v kombinaci se samotnou sulfonylureou se symptomatická hypoglykémie vyskytla u 22,7 % pacientů léčených lixisenatidem oproti 15,2 % pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl 7,5 %). Když byl přípravek Lyxumia podáván společně se sulfonylureou a bazálním inzulinem, vyskytovala se symptomatická hypoglykémie u 47,2 % pacientů léčených lixisenatidem ve srovnání s 21,6 % u placeba (absolutní rozdíl 25,6 %).

Celkově byl výskyt závažných symptomatických hypoglykemií během celé léčebné fáze placebem kontrolovaných klinických studií fáze III méně častý (0,4 % u pacientů léčených lixisenatidem a 0,2 % u placeba).

Gastrointestinální poruchy

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými v průběhu hlavních 24 týdnů léčby byly nauzea a zvracení. Výskyt nauzey byl vyšší ve skupině léčené lixisenatidem (26,1 %) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (6,2 %) a incidence zvracení byla rovněž vyšší u lixisenatidu (10,5 %) než u placeba (1,8 %). Tyto nežádoucí účinky byly většinou mírné a přechodné a vyskytovaly se během prvních 3 týdnů po zahájení léčby. V průběhu dalších týdnů jich postupně ubývalo.

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu byly v průběhu hlavních 24 týdnů léčby hlášeny u 3,9 % pacientů léčených přípravkem Lyxumia a u 1,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Většina těchto reakcí byla mírné intenzity a obvykle nevedly k přerušování léčby.

Imunogenicitá

V souladu s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků, které obsahují proteiny nebo peptidy, se u pacientů léčených přípravkem Lyxumia mohou vyvinout protilátky proti lixisenatidu. Po skončení hlavních 24 týdnů léčby v placebem kontrolovaných klinických studiích mělo 69,8 % pacientů léčených lixisenatidem pozitivní nález těchto protilátek. Procento pacientů s pozitivními protilátkami bylo podobné i na konci celé 76týdenní léčebné fáze. Po skončení hlavní 24týdenní léčebné fáze, 32,2 % pacientů s pozitivními protilátkami mělo koncentraci těchto protilátek nad dolní hranici kvantifikace; po uplynutí celých 76 týdnů léčby mělo 44,7 % pacientů koncentraci protilátek nad dolní hranici kvantifikace. Po ukončení léčby bylo sledováno několik pacientů s pozitivními protilátkami, přičemž procento klesalo na přibližně 90 % během 3 měsíců a na 30 % během 6 měsíců či později.

Změna HbA_{1c} od výchozích hodnot byla podobná bez ohledu na status protilátek (pozitivní či negativní).

Ve skupině pacientů léčených lixisenatidem, u nichž byla měřena hodnota HbA_{1c}, mělo 79,3 % pacientů protilátky buď negativní, nebo byla jejich koncentrace pod dolní hranici kvantifikace, a dalších 20,7 % pacientů mělo kvantifikovatelnou koncentraci protilátek. V podskupině pacientů (5,2 %) s nejvyšší hladinou protilátek bylo průměrné zlepšení hladin HbA_{1c} ve 24. týdnu a v 76. týdnu klinicky relevantní, byla však zaznamenána variabilita v glykemické odpovědi a u 1,9 % pacientů hladina HbA_{1c} vůbec nepoklesla.

Status protilátek (pozitivní nebo negativní) není prediktorem snížení hladin HbA_{1c} u individuálních pacientů.

V celkovém bezpečnostním profilu pacientů bez ohledu na status protilátek nebyl rozdíl, s výjimkou zvýšení incidence reakcí v místě vpichu (4,7 % u pacientů s pozitivními protilátkami oproti 2,5 % u pacientů s negativními protilátkami za celou dobu trvání léčebné fáze), nebyl zaznamenán rozdíl. Bez ohledu na status protilátek byla většina reakcí v místě vpichu mírná.

Zkřížená reaktivita mezi nativním glukagonem a endogenním GLP-1 nebyla zaznamenána.

Alergické reakce

Alergické reakce pravděpodobně spojené s lixisenatidem (jako je anafylaktická reakce, angioedém a kopřivka) byly v průběhu hlavních 24 týdnů léčby v klinické studii zaznamenány u 0,4 % pacientů léčených lixisenatidem ve srovnání s méně než 0,1 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo.

Anafylaktické reakce byly hlášeny u 0,2 % pacientů léčených lixisenatidem, oproti nule u pacientů ve skupině s placebem. Většina těchto hlášených reakcí byla mírného stupně závažnosti.

Během klinických studií s lixisenatidem byl hlášen jeden případ anafylaktoidní reakce.

Srdeční frekvence

Ve studii u zdravých dobrovolníků bylo po podání 20 µg lixisenatidu pozorováno přechodné zvýšení tepové frekvence. U pacientů léčených lixisenatidem byly v porovnání s pacienty užívajícími placebo hlášeny srdeční arytmie, především tachykardie (0,8 % vs. < 0,1%) a palpitace (1,5% vs. 0,8%).

Ukončení léčby

Incidence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků v průběhu hlavních 24 týdnů léčebné fáze byla 7,4 % ve skupině léčené přípravkem Lyxumia ve srovnání s 3,2 % u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby ve skupině s lixisenatidem, byla nauzea (3,1 %) a zvracení (1,2 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

V průběhu klinických studií bylo testováno podávání dávek do 30 µg lixisenatidu dvakrát denně pacientům s diabetem ve studii trvající 13 týdnů. Byla pozorována zvýšená incidence gastrointestinálních poruch.

V případě předávkování by měla být zahájena vhodná symptomatická léčba podle klinických příznaků pacienta a dávka lixisenatidu by měla být opět snížena na předepsanou dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ03.

Mechanismus účinku

Lixisenatid je selektivní agonista receptorů pro GLP-1. Na GLP-1 receptor se přirozeně váže nativní GLP-1, endogenní inkretinový hormon, který v beta-buňkách pankreatu potencuje na glykémii závislou sekreci inzulínu.

Mechanismus účinku lixisenatidu spočívá ve specifické interakci s receptory pro GLP-1, což má za následek zvýšení produkce intracelulárního cyklického adenosin monofosfátu (cAMP). Lixisenatid stimuluje sekreci inzulínu při zvýšení hladiny glykémie, ale nikoli při normoglykémii, což omezuje riziko hypoglykémie. Současně potlačuje sekreci glukagonu. V případě hypoglykémie zůstává sekrece glukagonu (jako záchranný mechanismus) zachována.

Lixisenatid zpomaluje vyprazdňování žaludku, čímž snižuje postprandiální vzestup hladiny glukózy v cirkulaci.

Farmakodynamické účinky

Při podání jednou denně lixisenatid zlepšuje glykemickou kontrolu díky okamžitému a přetrvávajícímu vlivu na snižování postprandiální i lačné glykémie u pacientů s diabetem typu 2.

Tento účinek na postprandiální glykémii byl potvrzen ve 4týdenní klinické studii srovnávající lixisenatid s liraglutidem v kombinaci s metforminem v dávce 1,8 mg jednou denně. Snížení $AUC_{0:30-4:30h}$ plazmatické glukózy po testovaném jídle bylo ve srovnání s výchozími hodnotami následující: -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) ve skupině léčené lixisenatidem a -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) ve skupině s liraglutidem. Tento účinek byl také potvrzen v 8týdenní studii srovnávající lixisenatid s liraglutidem, podávaným před snídaní, v kombinaci s insulinem glargin a s metforminem nebo bez něj.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Lyxumia byla hodnocena v devíti randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích zahrnující 4 508 pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 2 (2 869 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené lixisenatidem, z toho 47,5 % bylo mužů a 52,5 % žen, a 517 pacientů ve věku ≥ 65 let).

Účinnost přípravku Lyxumia byla posouzena ve dvou randomizovaných otevřených studiích kontrolovaných aktivní léčbou (versus exenatid nebo versus inzulin glulisin) a ve studii s podáváním přípravku před jídlem (celkem 1 067 pacientů randomizováno do skupiny s lixisenatidem).

Byla provedena speciálně zaměřená placebem kontrolovaná studie, která se zabývala účinností a bezpečností přípravku Lyxumia u pacientů starších 70 let (176 pacientů randomizováno do skupiny s lixisenatidem, včetně 62 pacientů ve věku ≥ 75 let).

Mimo to byla provedena dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie zaměřená na kardiovaskulární cíle léčby (ELIXA), která zahrnovala 6 068 pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 2 s nedávným akutním koronárním syndromem (3 034 pacientů randomizovaných do skupiny s lixisenatidem, včetně 198 pacientů ve věku ≥ 75 let a 655 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin).

V dokončených klinických studiích fáze III bylo pozorováno, že přibližně 90 % pacientů bylo na konci 24 týdnů léčebné fáze schopno setrvat na udržovací dávce 20 μg přípravku Lyxumia jednou denně.

- Glykemická kontrola

Přídavná kombinovaná terapie s perorálními antidiabetiky

Přípravek Lyxumia v kombinaci s metforminem, sulfonylureou, pioglitazonem nebo s kombinacemi těchto látek prokázal klinicky i statisticky významné snížení hladin HbA_{1c}, hladiny glykémie nalačno a glykémie 2 hodiny po testovaném jídle ve srovnání s placebem, což bylo hodnoceno po skončení hlavních 24 týdnů klinických studií (tabulka 2 a 3). Snížení hladiny HbA_{1c} bylo statisticky významné při podání přípravku jednou denně, ať už ráno nebo večer. Tento účinek na hladinu HbA_{1c} přetrvával v dlouhodobých studiích až po 76 týdnů.

Přídavná terapie k samotnému metforminu

Tabulka 2: Placebem kontrolované studie hodnotící kombinaci s metforminem (výsledky po 24 týdnech).

	Metformin jako základní léčba				
	Lixisenatid 20 μg (N=160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatid 20 μg		Placebo (N= 170)
			Ráno (N= 255)	Večer (N= 255)	
Průměr HbA_{1c} (%)					
Výchozí hodnota	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Průměrná tělesná hmotnost (kg)					
Výchozí hodnota	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

V klinické studii kontrolované aktivní léčbou se na konci hlavních 24 týdnů léčby ve studii ukázalo snížení hladiny HbA_{1c} při podávání přípravku Lyxumia jednou denně o -0,79 % ve srovnání s -0,96 % u exenatidu podávaného dvakrát denně s průměrným léčebným rozdílem 0,17 % (95% CI: 0,033, 0,297) a ve skupině s lixisenatidem dosáhlo hladiny HbA_{1c} do 7 % obdobné procento pacientů (48,5 %) jako ve skupině s exenatidem (49,8 %).

Incidence nauzey byla u pacientů léčených lixisenatidem 24,5 % ve srovnání s 35,1 % pacientů s exenatidem podávaným dvakrát denně a incidence symptomatické hypoglykémie byla po hlavních 24 týdnech léčby lixisenatidem 2,5 % oproti 7,9 % ve skupině léčené exenatidem.

Ve 24týdenní otevřené studii byl lixisenatid podávaný před hlavním jídlem dne non-inferioritní k lixisenatidu podávanému před snídaní podle změny HbA_{1c} (LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám: -0,65 % oproti -0,74 %). Podobné snížení hladiny HbA_{1c} bylo pozorováno bez ohledu na to, které jídlo bylo hlavní (snídaně, oběd nebo večeře). Na konci studie dosáhlo 43,6 % pacientů (skupina s hlavním jídlem) a 42,8 % pacientů (skupina se snídaní) hladin HbA_{1c} nižších než 7 %. Nauzea byla zaznamenána u 14,7 % pacientů (skupina s hlavním jídlem) a u 15,5 % pacientů (skupina se snídaní), a symptomatická hypoglykémie byla zaznamenána u 5,8 % pacientů (skupina s hlavním jídlem) a u 2,2 % pacientů (skupina se snídaní).

Přídavná terapie k sulfonyluree samotné nebo v kombinaci s metforminem

Tabulka 3: Placebem kontrolovaná studie hodnotící kombinaci se sulfonylureou (výsledky po 24 týdnech)

	Sulfonylurea jako základní léčba s metforminem nebo bez něj	
	Lixisenatid 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,28	8,22
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-0,85	-0,10
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	82,58	84,52
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-1,76	-0,93

Přídavná terapie k pioglitazonu samotnému nebo v kombinaci s metforminem

V klinické studii bylo hodnoceno přidání lixisenatidu k pioglitazonu s metforminem nebo bez něj u pacientů nedostatečně kontrolovaných pioglitazonem; výsledkem na konci hlavní 24týdenní léčebné fáze byl pokles HbA_{1c} o 0,90 % od výchozích hodnot oproti snížení o 0,34 % ve skupině léčené placebem. Na konci 24týdenní hlavní léčebné fáze dosáhlo 52,3 % pacientů léčených lixisenatidem hladiny HbA_{1c} nižší než 7 %, oproti 26,4 % ve skupině s placebem.

Během hlavní 24týdenní léčebné fáze byla u 23,5% pacientů léčených lixisenatidem hlášena nauzea, v porovnání s 10,6 % u pacientů užívajících placebo, symptomatická hypoglykémie byla hlášena u 3,4 % pacientů s lixisenatidem oproti 1,2 % pacientů s placebem.

Přídavná terapie k bazálnímu inzulinu

Přípravek Lyxumia podávaný se samotným bazálním inzulínem nebo v kombinaci s bazálním inzulínem a metformínem nebo v kombinaci s bazálním inzulínem a sulfonylureou vedl ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení hladin HbA_{1c} a postprandiální glykémie měřené dvě hodiny po testovaném jídle.

Tabulka 4: Placebem kontrolované studie hodnotící kombinaci s bazálním inzulínem (výsledky po 24 týdnech)

	Bazální inzulín jako základní léčba samotný nebo v kombinaci s metformínem		Bazální inzulín jako základní léčba samotný nebo v kombinaci se sulfonylureou*	
	Lixisenatid 20 µg (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatid 20 µg (N=154)	Placebo (N=157)
Průměr HbA_{1c} (%)				
Výchozí hodnota	8,39	8,38	8,53	8,53
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Průměrné trvání léčby bazálním inzulínem na počátku léčby (roky)	3,06	3,2	2,94	3,01
Průměrná změna dávky bazálního inzulínu (U)				
Výchozí hodnota	53,62	57,65	24,87	24,11
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Průměrná tělesná hmotnost (kg)				
Výchozí hodnota	87,39	89,11	65,99	65,60
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* provedeno u asijské populace

Klinická studie byla vedena u pacientů nedostatečně kompenzovaných dosavadní léčbou perorálními antidiabetiky a dosud neléčených inzulínem. Tato studie se skládala ze vstupní 12týdenní fáze, ve které byla zahájena a titrována léčba inzulínem glargin, a z následné 24týdenní léčebné fáze během které byla u pacientů zahájena léčba buď lixisenatidem nebo placebem v kombinaci s inzulínem glargin a metformínem s nebo bez thiazolidinedionů. Inzulín glargin byl stále titrován během této periody.

Během vstupní 12týdenní fáze, s přidáním a titrací inzulínu glargin, došlo k poklesu HbA_{1c} přibližně o 1%. Další přidání lixisenatidu vedlo k významně většímu poklesu HbA_{1c} o 0,71 % ve skupině s lixisenatidem ve srovnání s poklesem o 0,40 % ve skupině s placebem. Na konci 24týdenní léčebné fáze dosáhlo 56,3 % pacientů hodnoty HbA_{1c} menší než 7 % ve srovnání s 38,5 % ve skupině s placebem.

Během 24týdenní léčebné fáze hlásilo 22,4 % pacientů s lixisenatidem alespoň jednu symptomatickou hypoglykemickou příhodu ve srovnání s 13,5 % pacientů ve skupině s placebem. Incidence hypoglykemií byla zvýšená zejména ve skupině s lixisenatidem během prvních 6 týdnů terapie a dále byla obdobná, jako ve skupině s placebem.

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu a léčbou s bazálním inzulinem v kombinaci s 1-3 perorálními antidiabetiky byli zařazeni do otevřené randomizované studie pro intenzifikaci inzulínové léčby. Po 12 týdnech optimálního zvyšování dávky inzulinu glargin s metforminem nebo bez něj, byli nedostatečně kontrovaní pacienti randomizováni k přidání lixisenatidu 1x denně nebo inzulinu glulisin 1x denně (QD) (v obou případech s podáním před největším jídlem) nebo inzulinu glulisin 3x denně (TID) po dobu 26 týdnů.

Pokles HbA_{1c} byl srovnatelný mezi těmito skupinami (tabulka 5).

Na rozdíl od obou léčebných režimů s inzulinem glulisin snížil lixisenatid tělesnou hmotnost (tabulka 5).

Nižší výskyt symptomatických hypoglykemických příhod byl zaznamenán při léčbě s lixisenatidem (výskyt u 36 % pacientů) ve srovnání s léčbou s inzulinem glulisin podávaným 1x denně (výskyt u 47 % pacientů) a 3x denně (výskyt u 52 % pacientů).

Tabulka 5: Studie s aktivním komparátorem v kombinaci s bazálním inzulinem a s metforminem nebo bez něj (26 týdnů výsledků) - (mITT) a bezpečnostní populace

	Lixisenatid	Inzulin glulisin 1x denně	Inzulin glulisin 3x denně
Průměrný HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS změna od výchozí hodnoty	-0,63	-0,58	-0,84
LS průměrný rozdíl (SE) lixisenatid v porovnání s 95% CI		-0,05 (0,059) (-0,170 až 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 až 0,328)
Průměrná tělesná hmotnost	N = 297	N = 298	N = 295
LS změna od výchozí hodnoty	-0,63	+1,03	+1,37
LS průměrný rozdíl (SE) lixisenatid v porovnání s 95% CI		-1,66 (0,305) (-2,257 až -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 až -1,396)*

*p<0,0001

- Hladina glykémie nalačno

V placebem kontrolovaných studiích se na konci hlavních 24 týdnů základní léčby pohybovalo snížení glykémie nalačno v důsledku podání přípravku Lyxumia v rozsahu od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 až 21,4 mg/dl) ve srovnání s výchozími hodnotami.

- Postprandiální glykémie

Léčba přípravkem Lyxumia vedla ke snížení postprandiální glykémie 2 hodiny po testovaném jídle, což je statisticky významně lepší výsledek než pro placebo bez ohledu na základní léčbu. Na konci 24 týdnů léčby se snížení postprandiální glykémie oproti výchozím hodnotám pohybovalo od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 až 143,3 mg/dl) při podávání přípravku Lyxumia, a to ve všech studiích, kde byla postprandiální glykémie sledována; 26,2 % až 46,8 % pacientů mělo absolutní hodnotu postprandiální glykémie do 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Tělesná hmotnost

Léčba přípravkem Lyxumia v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou vedla k přetrvávající změně tělesné hmotnosti oproti výchozím hodnotám ve všech kontrolovaných studiích; na konci 24 týdnů léčby se hodnota pohybovala od -1,76 kg do -2,96 kg. Změna tělesné hmotnosti od výchozích hodnot od -0,38 kg do -1,80 kg byla rovněž zaznamenána u pacientů léčených lixisenatidem se stabilní dávkou bazálního inzulinu samotného nebo v kombinaci s metforminem či sulfonylureou.

U pacientů, kteří nově zahájili léčbu inzulinem, se tělesná hmotnost ve skupině s lixisenatidem většinou nezměnila, zatímco ve skupině s placebem došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti přetrvávalo v dlouhodobých studiích až 76 týdnů. Snížení tělesné hmotnosti nezáviselo na výskytu nauzey a zvracení.

- Funkce beta-buněk

Klinické studie s přípravkem Lyxumia zaznamenaly zlepšení funkce beta-buněk měřené pomocí modelu homeostatického hodnocení funkce beta-buněk (HOMA-β).

U pacientů s diabetem typu 2 (n=20) bylo po jediné dávce přípravku Lyxumia prokázáno obnovení první fáze sekrece inzulinu a zlepšení druhé fáze sekrece inzulinu jako reakce na podání intravenózního bolusu glukózy.

- Kardiovaskulární parametry

V žádné placebem kontrolované klinické studii fáze III nebylo zaznamenáno zvýšení průměrné tepové frekvence u pacientů s diabetem typu 2.

V placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III bylo pozorováno snížení systolického krevního tlaku až o 2,1 mmHg a snížení diastolického krevního tlaku až o 1,5 mmHg.

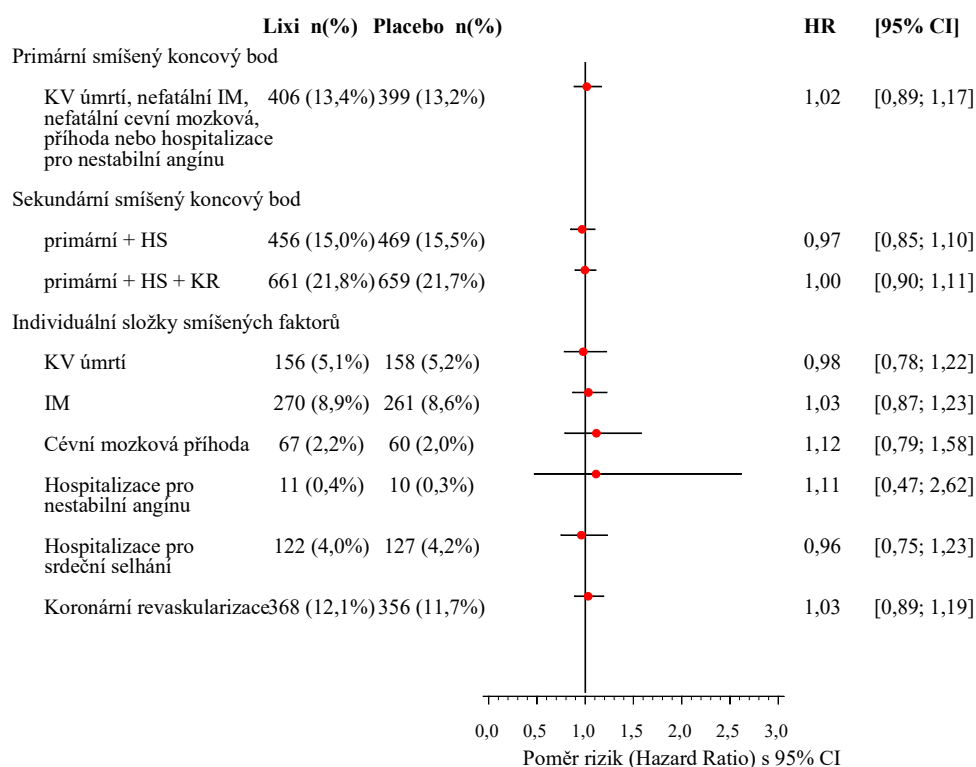
Studie ELIXA byla randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná mezinárodní studie, která hodnotila kardiovaskulární (KV) cíle v průběhu léčby lixisenatidem u pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 2 po nedávno prodělané příhodě ze skupiny akutního koronárního syndromu.

Celkově bylo 6068 pacientů randomizováno v poměru 1:1 do skupin s placebem nebo s lixisenatidem 20 µg (po počáteční dávce 10 µg během prvních 2 týdnů).

Devadesát šest procent pacientů v obou léčebných skupinách dokončilo studii v souladu s protokolem a vitální stav byl znám na konci studie u 99,0 % pacientů ve skupině s lixisenatidem a u 98,6 % pacientů ve skupině s placebem. Medián trvání léčby byl 22,4 měsíců ve skupině lixisenatidem a 23,3 měsíců ve skupině s placebem, a střední doba trvání sledování po studii byla 25,8 měsíce ve skupině s lixisenatidem a 25,7 měsíce ve skupině s placebem. Střední hodnota HbA_{1c} (± SD) na počátku studie byla 7,72 (± 1,32) % ve skupině s lixisenatidem a 7,64 (± 1,28) % ve skupině s placebem a po 24 měsících byla 7,46 (± 1,51) % ve skupině s lixisenatidem a 7,61 (± 1,48) % ve skupině s placebem.

Výsledky primárních a sekundárních kompozitních cílů účinnosti a výsledky všech jednotlivých složek kompozitních cílů jsou znázorněny na obrázku 1.

Obrázek 1: Analýza jednotlivých kardiovaskulárních příhod - ITT populace



KV: kardiovaskulární, IM: infarkt myokardu, HS: hospitalizace pro srdeční selhání, KR: koronární revaskularizace, HR: poměr rizik (Hazard Ratio), CI: interval spolehlivosti.

Starší pacienti

Lidé ve věku ≥ 70 let

U lidí ve věku ≥ 70 let s onemocněním diabetes mellitus typu 2 byla účinnost a bezpečnost lixisenatidu hodnocena v dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů. Z této studie byli vyřazeni slabší pacienti, včetně pacientů s rizikem podvýživy, dále pacienti s nedávnými kardiovaskulárními příhodami a pacienti se středně závažnou až závažnou kognitivní poruchou. Celkem bylo randomizováno 350 pacientů (randomizace poměrem 1:1). Celkově 37 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let (N=131) a 31 % mělo středně závažné poškození ledvin (N=107). Pacienti dostávali stabilní dávku/dávky perorálních antidiabetik (PAD) a/nebo bazální inzulin jako základní terapii. Deriváty sulfonylurey nebo glinidy nebyly použity s bazálním inzulinem jako základní terapie.

Lixisenatid poskytl významné zlepšení hodnoty HbA_{1c} (-0,64% změna ve srovnání s placebem; 95% CI: -0,810 % až -0,464 %; $p < 0,0001$) od střední výchozí hodnoty HbA_{1c} ve výši 8,0 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických studií s přípravkem Lyxumia u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci diabetes mellitus typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání pacientům s diabetem typu 2 se lixisenatid rychle vstřebává bez ohledu na podanou dávku. Bez ohledu na dávku a typ podání (zda byl lixisenatid podán jednorázově nebo v opakovaných dávkách) je u pacientů s diabetem typu 2 medián t_{max} 1 až 3,5 hodiny. V rychlosti absorpce po subkutánním podání lixisenatidu do oblasti břicha, stehna či paže nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní rozdíly.

Distribuce v organismu

Lixisenatid má středně silnou tendenci se vázat na lidské proteiny (55 %).

Zjevný distribuční objem po subkutánním podání lixisenatidu (V_z/F) je přibližně 100 l.

Biotransformace a eliminace z organismu

Jako peptid je lixisenatid eliminován glomerulární filtrací, poté podléhá tubulární reabsorpci a následně metabolické degradaci, za tvorby menších peptidů a aminokyselin, které se opět stávají substráty metabolismu proteinů.

Po opakovaném podání pacientům s diabetem typu 2 byl průměrný terminální poločas asi 3 h a průměrná zjevná clearance (CL/F) asi 35 l/h.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu kalkulovaná Cockcroft-Gaultovou rovnicí 60-90 ml/min) byla AUC zvýšena o 46 %, u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) byla AUC zvýšena o 51 % a u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) byla AUC zvýšena o 87 %.

Pacienti s poruchou funkce jater

Vzhledem k tomu, že lixisenatid je primárně vylučován ledvinami, nebyla provedena žádná farmakokinetická studie u pacientů s akutní nebo chronickou poruchou funkce jater. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku lixisenatidu.

Pohlaví

Pohlaví nemá žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Rasa

Jak plyne z výsledků farmakokinetických studií vedených u subjektů kavkazské, japonské a čínské populace, nemá etnický původ žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Starší pacienti

Věk nemá žádný klinický vliv na farmakokinetiku lixisenatidu. Ve farmakokinetické studii u nediabetických subjektů vedlo podání 20 µg lixisenatidu u starší populace (11 subjektů mezi 65 a 74 lety a 7 subjektů nad 75 let) k průměrnému zvýšení AUC lixisenatidu o 29 % ve srovnání s 18 subjekty ve věku 18 až 45 let, což je pravděpodobně způsobeno snížením renálních funkcí u starší populace.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost nemá žádný klinicky relevantní vliv na AUC lixisenatidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouleté studii kancerogenity při subkutánním podávání byly u laboratorních potkanů a myší pozorovány neletální karcinomy thyroïdních C-buněk, u nichž byl považován za příčinu non-genotoxický mechanismus zprostředkovaný GLP-1 receptorem, na který jsou hlodavci obzvláště citliví. Hyperplázie C-buněk a adenom byly pozorovány při jakékoli dávce u potkanů a dávku bez efektu (no observed adverse effect level, NOAEL) nebylo možné stanovit. U myší se tyto účinky vyskytovaly při expozici více než 9,3násobně převyšující expozici při terapeutických dávkách u člověka. Karcinom C-buněk nebyl u myší pozorován a u potkanů se C-buněčný karcinom vyskytl při expozici odpovídající přibližně 900násobně převyšující expozici při terapeutické dávce u člověka. Ve dvouleté studii kancerogenity při subkutánním podávání u myší byly zaznamenány 3 případy adenokarcinomu endometria ve skupině léčené střední dávkou se statisticky významným zvýšením, což odpovídá 97násobné expozici. Nebyl prokázán žádný účinek související s léčbou.

Studie na zvířatech neodhalily přímý negativní vliv na samčí a samičí fertilitu u potkanů. U psů léčených lixisenatidem byly pozorovány reverzibilní testikulární a epididymální léze. U zdravých mužů nebyl zjištěn žádný související účinek na spermatogenezi.

Ve studiích embryofetálního vývoje byly při podávání lixisenatidu laboratorním potkanům pozorovány malformace, opoždění růstu, opoždění osifikace a defekty skeletu při všech dávkách (5násobná expozice v porovnání s expozicí u člověka), u králíků ve vysokých dávkách (32násobně vyšší expozice ve srovnání s expozicí u člověka). U obou živočišných druhů byla zaznamenána mírná maternální toxicita provázená nízkou spotřebou potravy a úbytkem tělesné hmotnosti. Neonatální růst u samců potkanů vystavených vysokým dávkám lixisenatidu během pozdních fází gestace a laktace byl zpomalen a mírně se zvýšila mortalita mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol 85%
Trihydrát octanu sodného
Methionin
Metakresol
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním použití: 14 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
Chraňte před mrazem.
Neuchovávejte v mrazničce.

Po prvním použití:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte bez nasazené jehly. Používejte kryt pera, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložka ze skla typu I s gumovou (bromobutylovou) zátkou, přírubový uzávěr (hliník) s vloženými laminovanými těsnícími disky (bromobutylová guma na vnitřní straně a polyizopren na vnější straně). Každá zásobní vložka je vložena do injekčního pera.

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok
Jedno zelené předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, což odpovídá 14 dávkám po 10 µg.
Balení obsahuje 1 zelené předplněné pero.

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok
Jedno fialové předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, což odpovídá 14 dávkám po 20 µg.

Balení obsahují 1, 2 a 6 fialových předplněných per.
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní upozornění pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Lyxumia nesmí být používán po zmrazení.

Přípravek Lyxumia může být používán s jednorázovými jehlami o velikosti 29 až 32 G. Jehly pro pero nejsou součástí balení.

Pacienta je třeba upozornit, aby po každém použití zlikvidoval jehlu v souladu s místními předpisy a uchovával pero bez nasazené jehly. Tato opatření pomohou předejít kontaminaci a možnému zablokování jehly. Pero smí používat pouze jeden pacient.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok
EU/1/12/811/001 (1 předplněné pero)

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok
EU/1/12/811/002 (1 předplněné pero)
EU/1/12/811/003 (2 předplněná pera)
EU/1/12/811/004 (6 předplněných per)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. února 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2017

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Balení pro zahájení léčby

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje lixisenatidum 10 mikrogramů (μg), (50 μg v 1 ml).

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje lixisenatidum 20 mikrogramů (μg), (100 μg v 1 ml).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 540 mikrogramů metakresolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lyxumia je indikován k léčbě diabetu mellitu typu 2 u dospělých pro dosažení kontroly glykémie v kombinaci s perorálními antidiabetiky a/nebo bazálním inzulínem v případech, kdy tato léčba spolu s dietou a cvičením neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie (dostupné údaje o různých kombinacích jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní dávka: léčba se zahajuje dávkou 10 μg lixisenatidu jednou denně po dobu 14 dní.

Udržovací dávka: fixní udržovací dávka je 20 μg lixisenatidu jednou denně počínaje 15. dnem léčby.

V případě, že je přípravek Lyxumia přidán ke stávající léčbě metforminem, může být současná dávka metforminu zachována.

V případě, že je přípravek Lyxumia přidán ke stávající léčbě sulfonylureou nebo bazálním inzulínem, může být zváženo snížení dávky sulfonylurey nebo bazálního inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek Lyxumia by se neměl podávat v kombinaci s bazálním inzulínem i sulfonylureou kvůli zvýšenému riziku hypoglykémie (viz bod 4.4).

Užívání přípravku Lyxumia nevyžaduje zvláštní režim sledování glykémie. Nicméně při použití v kombinaci se sulfonylureou nebo bazálním inzulínem, může být monitoring nebo selfmonitoring glykémii nutný, aby bylo možné upravit dávky sulfonylurey nebo bazálního inzulínu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

V souvislosti s věkem není nutná žádná zvláštní úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin nebo se středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Neexistuje terapeutická zkušenost u pacientů se závažnými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin, a proto se u těchto populací nedoporučuje lixisenatid podávat (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

V souvislosti s poruchou funkce jater nutná žádná zvláštní úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lixisenatidu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Lyxumia se podává formou podkožní injekce do oblasti stehen, břicha nebo paží. Lyxumia se nesmí podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Injekce se podává jednou denně během hodiny před libovolným jídlem daného dne. Doporučuje se podávat prandiální injekci přípravku Lyxumia každý den ve stejném čase před jídlem, pokud byla nalezena nejvhodnější doba jídla. Pokud se dávka vynechá, je nutné si injekci aplikovat během hodiny před dalším jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dosud neexistuje terapeutická zkušenost s podáním lixisenatidu pacientům trpícím diabetem mellitem typu 1 a přípravek nesmí být u těchto pacientů použit. Lixisenatid není určen k léčbě diabetické ketoacidózy.

Akutní pankreatitida

Užívání agonistů receptoru pro glukagon-like peptid-1 (GLP-1) bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. V rámci užívání lixisenatidu bylo zaznamenáno několik případů akutní pankreatitidy, ačkoliv kauzální vztah nebyl prokázán. Pacienti by měli být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: perzistentní, silná bolest břicha. V případě podezření na pankreatitidu má být lixisenatid vysazen a v případě potvrzení diagnózy akutní pankreatitidy se léčba lixisenatidem nesmí znovu zahájit. Opatrnost je nutná u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

Závažné gastrointestinální onemocnění

Užívání agonistů GLP-1 receptoru může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. Lixisenatid dosud nebyl hodnocen u pacientů se závažnými gastrointestinálními onemocněními včetně závažné gastroparézy, a proto nelze jeho použití u této skupiny pacientů doporučit.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin nejsou žádné zkušenosti. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním onemocněním ledvin se užívání nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Hypoglykémie

Pacienti užívající přípravek Lyxumia se sulfonylureou nebo s bazálním inzulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykémie. Pro snížení rizika hypoglykémie je zapotřebí zvážit snížení dávky sulfonylurey nebo bazálního inzulínu (viz bod 4.2). Lixisenatid by se neměl podávat v kombinaci s bazálním inzulínem a sulfonylureou kvůli zvýšenému riziku hypoglykémie.

Současně užívané léčivé přípravky

Opožděné vyprazdňování žaludku při léčbě lixisenatidem může snížit rychlost absorpce perorálně podávaných léčivých přípravků. Lixisenatid se má podávat s opatrností u pacientů léčených perorálními přípravky, které vyžadují rychlou gastrointestinální absorpci, vyžadují pečlivé klinické monitorování anebo mají úzký terapeutický index. Zvláštní doporučení týkající se používání těchto přípravků jsou uvedena v bodě 4.5.

Populace, které nebyly studovány

Lixisenatid nebyl studován v kombinaci s inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

Dehydratace

Pacienti léčení lixisenatidem je třeba upozornit na potenciální riziko dehydratace v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky a poučit je, aby se vyvarovali nedostatku tekutin.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje metakresol, který může vyvolávat alergické reakce.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lixisenatid je peptid a není metabolizován cytochromem P450. V *in vitro* studiích lixisenatid neovlivňoval aktivitu izoenzymů cytochromu P450 ani testovaných lidských transportérů.

Opoždění vyprazdňování žaludku způsobené lixisenatidem může snížit rychlost absorpce dalších perorálně podávaných léčiv. Pacienti, kteří užívají léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozmezím nebo přípravky, které vyžadují pečlivé klinické monitorování, je nutné pečlivě sledovat, zejména na začátku léčby lixisenatidem. Tyto léčivé přípravky by měly být ve vztahu k lixisenatidu užívány standardním způsobem. Pokud má být takovýto léčivý přípravek užíván s jídlem, je zapotřebí pacienta upozornit, aby je pokud možno užíval s jídlem, před nímž neužívá lixisenatid.

V případě užívání perorálních léčiv, jejichž účinek je zvláště závislý na prahových koncentracích, jako jsou například antibiotika, mají být pacienti upozorněni, aby tyto přípravky užívali alespoň 1 hodinu před nebo 4 hodiny po injekční aplikaci lixisenatidu.

Rovněž gastrorezistentní přípravky obsahující léčivé látky citlivé na degradaci v žaludku by se měly podávat 1 hodinu před nebo 4 hodiny po injekční aplikaci lixisenatidu.

Paracetamol

Paracetamol byl použit jako modelový léčivý přípravek pro zhodnocení vlivu lixisenatidu na vyprazdňování žaludku. Po jednorázovém podání dávky 1000 mg paracetamolu se AUC a $t_{1/2}$ paracetamolu nezměnily ani při různých časech podání (před či po injekční aplikaci lixisenatidu). Pokud byl paracetamol podán 1 hodinu po injekční aplikaci 10 μ g lixisenatidu, byla C_{max} paracetamolu snížena o 29 %, při podání 4 hodiny po aplikaci o 31 % a medián t_{max} byl prodloužen o 2,0 hodiny, resp. o 1,75 hodiny. Při udržovací dávce 20 μ g lze předpokládat další pokles t_{max} a snížení C_{max} paracetamolu.

Pokud byl paracetamol podán 1 hodinu před lixisenatidem, nebyl pozorován žádný vliv na C_{max} a t_{max} paracetamolu.

Na základě těchto výsledků lze shrnout, že úprava dávky paracetamolu není nutná, ale v případech, kdy je pro dosažení požadované účinnosti nutný rychlý nástup účinku, je třeba vzít v úvahu prodloužení t_{max} pozorované při podání paracetamolu 1-4 hodiny po lixisenatidu.

Perorální kontraceptiva

Po jednorázovém podání dávky perorálního kontraceptivního léčivého přípravku (ethinylestradiol 0,03 mg /levonorgestrel 0,15 mg) 1 hodinu před nebo 11 hodin po aplikaci 10 μ g lixisenatidu se hodnoty C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ a t_{max} ethinylestradiolu a levonorgestrelu se nezměnily.

Podání perorálního kontraceptiva 1 hodinu před nebo 4 hodiny po aplikaci lixisenatidu neovlivnilo AUC ani $t_{1/2}$ ethinylestradiolu a levonorgestrelu, ale C_{max} ethinylestradiolu byla snížena o 52 % (při podání 1 hodinu po lixisenatidu), resp. o 39 % (4 hodiny po lixisenatidu) a C_{max} levonorgestrelu byla

snížena o 46 % (1 hodinu po lixisenatidu), resp. o 20 % (4 hodiny po lixisenatidu) a medián t_{max} se prodloužil o 1 až 3 hodiny.

Snížení C_{max} má omezenou klinickou závažnost a úprava dávek perorálních kontraceptiv tedy není nutná.

Atorvastatin

Jestliže byl lixisenatid v dávce 20 µg podáván po dobu 6 dní vždy ráno společně s atorvastatinem v dávce 40 mg, expozice atorvastatinu se nezměnila, zatímco C_{max} se snížila o 31 % a t_{max} se prodloužil o 3,25 hodiny.

Toto zvýšení t_{max} nebylo pozorováno, když byl atorvastatin podáván večer a lixisenatid ráno, hodnota AUC atorvastatinu však byla zvýšena o 27 % a C_{max} o 66 %.

Tyto změny nejsou klinicky relevantní, a proto není nutné upravovat dávkování atorvastatinu při současném podání s lixisenatidem.

Warfarin a další kumarinové deriváty

Po současném podávání 25 mg warfarinu a opakovaných dávek 20 µg lixisenatidu nebyly zaznamenány žádné změny AUC ani INR (International Normalised Ratio), zatímco C_{max} byla snížena o 19 % a t_{max} prodloužen o 7 hodin.

Podle těchto výsledků není při současném podání s lixisenatidem nutné upravovat dávkování warfarinu, nicméně při zahájení nebo ukončení léčby lixisenatidem je doporučeno časté monitorování INR u pacientů léčených warfarinem a/nebo kumarinovými deriváty.

Digoxin

Po současném podávání 20 µg lixisenatidu a 0,25 mg digoxinu v ustáleném stavu se AUC digoxinu nezměnila. U digoxinu se t_{max} prodloužil o 1,5 hodiny a C_{max} se snížila o 26 %.

Podle těchto výsledků není nutné upravovat dávkování digoxinu při současném podání s lixisenatidem.

Ramipril

Po současném podávání 20 µg lixisenatidu a 5 mg ramiprilu po dobu 6 dní se AUC ramiprilu zvýšila o 21 %, zatímco C_{max} se snížila o 63 %. Hodnota AUC a C_{max} aktivního metabolitu (ramiprilát) se nezměnila. U ramiprilu a ramiprilátu se prodloužil t_{max} přibližně o 2,5 hodiny.

Podle těchto výsledků není nutné upravovat dávkování ramiprilu při současném podání s lixisenatidem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Lyxumia se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Těhotenství

Relevantní data týkající se podání přípravku Lyxumia těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Lyxumia se nemá užívat během těhotenství. Místo něj se doporučuje podávat inzulín. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, nebo zjistí, že je těhotná, léčba přípravkem Lyxumia má být ukončena.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Lyxumia vylučuje do mateřského mléka. Lyxumia se nemá při kojení podávat.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný škodlivý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lyxisenatid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V případě, že je přípravek podáván v kombinaci se sulfonylureou nebo bazálním inzulínem, je zapotřebí pacienta

upozornit, aby přijal preventivní opatření k zabránění hypoglykémie během doby, kdy řídí vozidlo nebo obsluhuje stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek Lyxumia byl podáván více než 2 600 pacientům samotný nebo v kombinaci s metforminem, sulfonylureou (s metforminem nebo bez něj) nebo s bazálním inzulínem (s metforminem nebo bez něj, nebo se sulfonylureou nebo bez ní) v 8 rozsáhlých placebem nebo aktivní léčbou kontrolovaných klinických studiích fáze III.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zaznamenané v rámci klinických studií byly nauzea, zvracení a průjem. Tyto reakce byly většinou mírné a přechodné.

Kromě toho se vyskytla hypoglykémie (pokud byl přípravek Lyxumia podáván v kombinaci se sulfonylureou a/nebo s bazálním inzulínem) a bolest hlavy.

Alergické reakce byly hlášeny u 0,4 % pacientů léčených přípravkem Lyxumia.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v placebem a aktivní léčbou kontrolovaných klinických studiích fáze III po celou dobu léčby jsou uvedeny v Tabulce 1. Tabulka ukazuje nežádoucí účinky, které se vyskytly s četností > 5 % v případě, kdy byla frekvence jejich výskytu vyšší ve skupině léčené přípravkem Lyxumia než u skupin pacientů léčených všemi komparátory. Tabulka rovněž zahrnuje nežádoucí účinky s frekvencí výskytu $\geq 1\%$, které byly ve skupině léčené přípravkem Lyxumia více než 2 krát častější než ve všech skupinách léčených komparátory.

Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné: $< 1/10\ 000$).

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající četnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v placebem a aktivní léčbou kontrolovaných studiích fáze III po celou dobu léčebné fáze (včetně doby po uplynutí 24 týdnů hlavní studie ve studiích s celkovou dobou léčby ≥ 76 týdnů).

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		Chřipka Infekce horních cest dýchacích Cystitida Virová infekce		
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (v kombinaci se sulfonylureou a/nebo s bazálním inzulinem)	Hypoglykémie (v kombinaci se samotným metforminem)		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Somnolence		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem	Dyspepsie		Opožděné vyprazdňování žaludku
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kopřivka	
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza Cholecystitida	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad		
Celková poruchy a reakce v místě aplikace		Pruritus v místě vpichu		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykémie

U pacientů léčených přípravkem Lyxumia v monoterapii se symptomatická hypoglykémie vyskytovala u 1,7 % pacientů léčených lixisenatidem a u 1,6 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U přípravku Lyxumia v kombinaci se samotným metforminem se symptomatická hypoglykémie vyskytla u 7,0 % pacientů léčených lixisenatidem a u 4,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo za celou dobu trvání studie.

U pacientů léčených přípravkem Lyxumia v kombinaci se sulfonylureou a metforminem se za celou dobu léčby vyskytla hypoglykémie u 22,0 % pacientů léčených lixisenatidem a u 18,4 % pacientů léčených placebo (absolutní rozdíl 3,6 %). Při podávání přípravku Lyxumia v kombinaci s bazálním

inzulinem a s metforminem nebo bez něj se symptomatická hypoglykémie vyskytla za celou dobu léčby u 42,1 % pacientů léčených lixisenatidem a u 38,9 % pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl 3,2 %).

V průběhu celého období léčby přípravkem Lyxumia v kombinaci se samotnou sulfonylureou se symptomatická hypoglykémie vyskytla u 22,7 % pacientů léčených lixisenatidem oproti 15,2 % pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl 7,5 %). Když byl přípravek Lyxumia podáván společně se sulfonylureou a bazálním inzulinem, vyskytovala se symptomatická hypoglykémie u 47,2 % pacientů léčených lixisenatidem ve srovnání s 21,6 % u placeba (absolutní rozdíl 25,6 %).

Celkově byl výskyt závažných symptomatických hypoglykemií během celé léčebné fáze placebem kontrolovaných klinických studií fáze III méně častý (0,4 % u pacientů léčených lixisenatidem a 0,2 % u placeba).

Gastrointestinální poruchy

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými v průběhu hlavních 24 týdnů léčby byly nauzea a zvracení. Výskyt nauzey byl vyšší ve skupině léčené lixisenatidem (26,1 %) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (6,2 %) a incidence zvracení byla rovněž vyšší u lixisenatidu (10,5 %) než u placeba (1,8 %). Tyto nežádoucí účinky byly většinou mírné a přechodné a vyskytovaly se během prvních 3 týdnů po zahájení léčby. V průběhu dalších týdnů jich postupně ubývalo.

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu byly v průběhu hlavních 24 týdnů léčby hlášeny u 3,9 % pacientů léčených přípravkem Lyxumia a u 1,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Většina těchto reakcí byla mírné intenzity a obvykle nevedly k přerušení léčby.

Imunogenicita

V souladu s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků, které obsahují proteiny nebo peptidy, se u pacientů léčených přípravkem Lyxumia mohou vyvinout protilátky proti lixisenatidu. Po skončení hlavních 24 týdnů léčby v placebem kontrolovaných klinických studiích mělo 69,8 % pacientů léčených lixisenatidem pozitivní nález těchto protilátek. Procento pacientů s pozitivními protilátkami bylo podobné i na konci celé 76týdenní léčebné fáze. Po skončení hlavní 24týdenní léčebné fáze 32,2 % pacientů s pozitivními protilátkami mělo koncentraci těchto protilátek nad dolní hranici kvantifikace; po uplynutí celých 76 týdnů léčby mělo 44,7 % pacientů koncentraci protilátek nad dolní hranici kvantifikace. Po ukončení léčby bylo sledováno několik pacientů s pozitivními protilátkami, přičemž procento klesalo na přibližně 90 % během 3 měsíců a na 30 % během 6 měsíců či později.

Změna HbA_{1c} od výchozích hodnot byla podobná bez ohledu na status protilátek (pozitivní či negativní).

Ve skupině pacientů léčených lixisenatidem, u nichž byla měřena hodnota HbA_{1c}, mělo 79,3 % pacientů protilátky buď negativní, nebo byla jejich koncentrace pod dolní hranici kvantifikace, a dalších 20,7 % pacientů mělo kvantifikovatelnou koncentraci protilátek. V podskupině pacientů (5,2 %) s nejvyšší hladinou protilátek bylo průměrné zlepšení hladin HbA_{1c} ve 24. týdnu a v 76. týdnu klinicky relevantní, byla však zaznamenána variabilita v glykemické odpovědi a u 1,9 % pacientů hladina HbA_{1c} vůbec nepoklesla.

Status protilátek (pozitivní nebo negativní) není prediktorem snížení hladin HbA_{1c} u individuálních pacientů.

V celkovém bezpečnostním profilu pacientů bez ohledu na status protilátek nebyl rozdíl, s výjimkou zvýšení incidence reakcí v místě vpichu (4,7% u pacientů s pozitivními protilátkami oproti 2,5 % u pacientů s negativními protilátkami za celou dobu trvání léčebné fáze), nebyl zaznamenán rozdíl. Bez ohledu na status protilátek byla většina reakcí v místě vpichu mírná.

Zkřížená reaktivita mezi nativním glukagonem a endogenním GLP-1 nebyla zaznamenána.

Alergické reakce

Alergické reakce pravděpodobně spojené s lixisenatidem (jako je anafylaktická reakce, angioedém a kopřivka) byly v průběhu hlavních 24 týdnů léčby v klinické studii zaznamenány u 0,4 % pacientů léčených lixisenatidem ve srovnání s méně než 0,1 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Anafylaktické reakce byly hlášeny u 0,2 % pacientů léčených lixisenatidem, oproti nule u pacientů ve skupině s placebem. Většina těchto hlášených reakcí byla mírného stupně závažnosti. Během klinických studií s lixisenatidem byl hlášen jeden případ anafylaktoidní reakce.

Srdeční frekvence

Ve studii u zdravých dobrovolníků bylo po podání 20 µg lixisenatidu pozorováno přechodné zvýšení tepové frekvence. U pacientů léčených lixisenatidem byly v porovnání s pacienty užívajícími placebo hlášeny srdeční arytmie, především tachykardie (0,8 % vs. < 0,1%) a palpitace (1,5% vs. 0,8%).

Ukončení léčby

Incidence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků v průběhu hlavních 24 týdnů léčebné fáze byla 7,4 % ve skupině léčené přípravkem Lyxumia ve srovnání s 3,2 % u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby ve skupině s lixisenatidem, byla nauzea (3,1 %) a zvracení (1,2 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V průběhu klinických studií bylo testováno podávání dávek do 30 µg lixisenatidu dvakrát denně pacientům s diabetem ve studii trvající 13 týdnů. Byla pozorována zvýšená incidence gastrointestinálních poruch.

V případě předávkování by měla být zahájena vhodná symptomatická léčba podle klinických příznaků pacienta a dávka lixisenatidu by měla být opět snížena na předepsanou dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ03.

Mechanismus účinku

Lixisenatid je selektivní agonista receptorů pro GLP-1. Na GLP-1 receptor se přirozeně váže nativní GLP-1, endogenní inkretinový hormon, který v beta-buňkách pankreatu potencuje na glykémii závislou sekreci inzulínu.

Mechanismus účinku lixisenatidu spočívá ve specifické interakci s receptory pro GLP-1, což má za následek zvýšení produkce intracelulárního cyklického adenosin monofosfátu (cAMP). Lixisenatid stimuluje sekreci inzulínu při zvýšení hladiny glykémie, ale nikoli při normoglykémii, což omezuje riziko hypoglykémie. Současně potlačuje sekreci glukagonu. V případě hypoglykémie zůstává sekrece glukagonu (jako záchranný mechanismus) zachována.

Lixisenatid zpomaluje vyprazdňování žaludku, čímž snižuje postprandiální vzestup hladiny glukózy v cirkulaci.

Farmakodynamické účinky

Při podání jednou denně lixisenatid zlepšuje glykemickou kontrolu díky okamžitému a přetrvávajícímu vlivu na snižování postprandiální i lačné glykémie u pacientů s diabetem typu 2.

Tento účinek na postprandiální glykémii byl potvrzen ve 4týdenní klinické studii srovnávající lixisenatid s liraglutidem v kombinaci s metforminem v dávce 1,8 mg jednou denně. Snížení AUC_{0:30-4:30h} plazmatické glukózy po testovaném jídle bylo ve srovnání s výchozími hodnotami následující: -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) ve skupině léčené lixisenatidem a -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) ve skupině s liraglutidem. Tento účinek byl také potvrzen v 8týdenní studii srovnávající lixisenatid s liraglutidem, podávaným před snídaní, v kombinaci s insulinem glargin a s metforminem nebo bez něj.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Lyxumia byla hodnocena v devíti randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích zahrnující 4 508 pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 2 (2 869 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené lixisenatidem, z toho 47,5 % bylo mužů a 52,5 % žen, a 517 pacientů ve věku ≥ 65 let).

Účinnost přípravku Lyxumia byla posouzena ve dvou randomizovaných otevřených studiích kontrolovaných aktivní léčbou (versus exenatid nebo versus inzulin glulisin) a ve studii s podáváním přípravku před hlavním jídlem (celkem 1 067 pacientů randomizováno do skupiny s lixisenatidem).

Byla provedena speciálně zaměřená placebem kontrolovaná studie, která se zabývala účinností a bezpečností přípravku Lyxumia u pacientů starších 70 let (176 pacientů randomizováno do skupiny s lixisenatidem, včetně 62 pacientů ve věku ≥ 75 let).

Mimo to byla provedena dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie zaměřená na kardiovaskulární cíle léčby (ELIXA), která zahrnovala 6 068 pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 2 s nedávným akutním koronárním syndromem (3 034 pacientů randomizovaných do skupiny s lixisenatidem, včetně 198 pacientů ve věku ≥ 75 let a 655 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin).

V dokončených klinických studiích fáze III bylo pozorováno, že přibližně 90 % pacientů bylo na konci 24 týdnů léčebné fáze schopno setrvat na udržovací dávce 20 µg přípravku Lyxumia jednou denně.

- Glykemická kontrola

Přídavná kombinovaná terapie s perorálními antidiabetiky

Přípravek Lyxumia v kombinaci s metforminem, sulfonylureou, pioglitazonem nebo s kombinacemi těchto látek prokázal klinicky i statisticky významné snížení hladin HbA_{1c}, hladiny glykémie nalačno a glykémie 2 hodiny po testovaném jídle ve srovnání s placebem, což bylo hodnoceno po skončení hlavních 24 týdnů klinických studií (tabulka 2 a 3). Snížení hladiny HbA_{1c} bylo statisticky významné při podání přípravku jednou denně, ať už ráno nebo večer.

Tento účinek na hladinu HbA_{1c} přetrvával v dlouhodobých studiích až po 76 týdnů.

Přídavná terapie k samotnému metforminu

Tabulka 2: Placebem kontrolované studie hodnotící kombinaci s metforminem (výsledky po 24 týdnech).

Metformin jako základní léčba			
Lixisenatid 20 µg	Placebo (N= 159)	Lixisenatid 20 µg	Placebo (N= 170)

	(N=160)		Ráno	Večer	
			(N= 255)	(N= 255)	
Průměr HbA_{1c} (%)					
Výchozí hodnota	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7,0%					
HbA _{1c} < 7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Průměrná tělesná hmotnost (kg)					
Výchozí hodnota	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

V klinické studii kontrolované aktivní léčbou se na konci hlavních 24 týdnů léčby ve studii ukázalo snížení hladiny HbA_{1c} při podávání přípravku Lyxumia jednou denně o - 0,79 % ve srovnání s - 0,96 % u exenatidu podávaného dvakrát denně s průměrným léčebným rozdílem 0,17 % (95% CI: 0,033, 0,297 a ve skupině s lixisenatidem dosáhlo hladiny HbA_{1c} do 7 % obdobné procento pacientů (48,5 %) jako ve skupině s exenatidem (49,8 %).

Incidence nauzey byla u pacientů léčených lixisenatidem 24,5 % ve srovnání s 35,1 % pacientů s exenatidem podávaným dvakrát denně a incidence symptomatické hypoglykémie byla po hlavních 24 týdnech léčby lixisenatidem 2,5 % oproti 7,9 % ve skupině léčené exenatidem.

Ve 24týdenní otevřené studii byl lixisenatid podáván před hlavním jídlem dne non-inferioritní k lixisenatidu podávanému před snídaní podle změny HbA_{1c} (LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám: -0,65 % oproti -0,74 %). Podobné snížení hladiny HbA_{1c} bylo pozorováno bez ohledu na to, které jídlo bylo hlavní (snídaně, oběd nebo večeře). Na konci studie dosáhlo 43,6 % pacientů (skupina s hlavním jídlem) a u 42,8 % pacientů (skupina se snídaní) hladin HbA_{1c} nižších než 7 %. Nauzea byla zaznamenána u 14,7 % pacientů (skupina s hlavním jídlem) a u 15,5 % pacientů (skupina se snídaní), a symptomatická hypoglykémie byla zaznamenána u 5,8 % pacientů (skupina s hlavním jídlem) a u 2,2 % pacientů (skupina se snídaní).

Přídavná terapie k sulfonyluree samotné nebo v kombinaci s metforminem

Tabulka 3: Placebem kontrolovaná studie hodnotící kombinaci se sulfonylureou (výsledky po 24 týdnech)

Sulfonylurea jako základní léčba s metforminem nebo bez něj		
	Lixisenatid 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,28	8,22
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-0,85	-0,10
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	82,58	84,52
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-1,76	-0,93

Přídavná terapie k pioglitazonu samotnému nebo v kombinaci s metforminem

V klinické studii bylo hodnoceno přidání lixisenatidu k pioglitazonu s metforminem nebo bez něj u pacientů nedostatečně kontrolovaných pioglitazonem; výsledkem na konci hlavní 24týdenní léčebné fáze byl pokles HbA_{1c} o 0,90 % od výchozích hodnot oproti snížení o 0,34 % ve skupině léčené placebem. Na konci 24týdenní hlavní léčebné fáze dosáhlo 52,3 % pacientů léčených lixisenatidem hladiny HbA_{1c} nižší než 7 %, oproti 26,4 % ve skupině s placebem.

Během hlavní 24týdenní léčebné fáze byla u 23,5% pacientů léčených lixisenatidem hlášena nauzea, v porovnání s 10,6 % u pacientů užívajících placebo, symptomatická hypoglykémie byla hlášena u 3,4 % pacientů s lixisenatidem oproti 1,2 % pacientů s placebem.

Přídavná terapie k bazálnímu inzulinu

Přípravek Lyxumia podávaný se samotným bazálním inzulinem nebo v kombinaci s bazálním inzulinem a metforminem nebo v kombinaci s bazálním inzulinem a sulfonylureou vedl ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení hladin HbA_{1c} a postprandiální glykémie měřené dvě hodiny po testovaném jídle.

Tabulka 4: Placebem kontrolované studie hodnotící kombinaci s bazálním inzulinem (výsledky po 24 týdnech)

	Bazální inzulin jako základní léčba samotný nebo v kombinaci s metforminem		Bazální inzulin jako základní léčba samotný nebo v kombinaci se sulfonylureou*	
	Lixisenatid 20 µg (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatid 20 µg (N=154)	Placebo (N=157)
Průměr HbA_{1c} (%)				
Výchozí hodnota	8,39	8,38	8,53	8,53
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-0,74	-0,38	-0,77	0,11

Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Průměrné trvání léčby bazálním inzulínem na počátku léčby (roky)	3,06	3,2	2,94	3,01
Průměrná změna dávky bazálního inzulínu (U)				
Výchozí hodnota	53,62	57,65	24,87	24,11
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Průměrná tělesná hmotnost (kg)				
Výchozí hodnota	87,39	89,11	65,99	65,60
LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* provedeno u asijské populace

Klinická studie byla vedena u pacientů nedostatečně kompenzovaných dosavadní léčbou perorálními antidiabetiky a dosud neléčených inzulínem. Tato studie se skládala ze vstupní 12týdenní fáze, ve které byla zahájena a titrována léčba inzulínem glargin a z následné 24týdenní léčebné fáze během které byla u pacientů zahájena léčba buď lixisenatidem nebo placebem v kombinaci s inzulínem glargin a metforminem s nebo bez thiazolidinedionů. Inzulín glargin byl stále titrován během této periody.

Během vstupní 12týdenní fáze, s přidáním a titrací inzulínu glargin došlo k poklesu HbA_{1c} přibližně o 1%. Další přidání lixisenatidu vedlo k signifikantně většímu poklesu HbA_{1c} o 0,71 % ve skupině s lixisenatidem ve srovnání s poklesem o 0,40 % ve skupině s placebem. Na konci 24týdenní léčebné fáze dosáhlo 56,3 % pacientů hodnoty HbA_{1c} menší než 7 % ve srovnání s 38,5 % ve skupině s placebem.

Během 24týdenní léčebné fáze hlásilo 22,4 % pacientů s lixisenatidem alespoň jednu symptomatickou hypoglykemickou příhodu ve srovnání s 13,5 % pacientů ve skupině s placebem. Incidence hypoglykemií byla zvýšená zejména ve skupině s lixisenatidem během prvních 6 týdnů terapie a dále byla obdobná, jako ve skupině s placebem.

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu a léčbou s bazálním inzulínem v kombinaci s 1-3 perorálními antidiabetiky byli zařazeni do otevřené randomizované studie pro intenzifikaci inzulínové léčby. Po 12 týdnech optimálního zvyšování dávky inzulínu glargin s metforminem nebo bez něj, byli nedostatečně kontrolovaní pacienti randomizováni k přidání lixisenatidu 1x denně nebo inzulínu glulisin 1x denně (QD) (v obou případech s podáním před největším jídlem) nebo inzulínu glulisin 3x denně (TID) po dobu 26 týdnů.

Pokles HbA_{1c} byl srovnatelný mezi těmito skupinami (tabulka 5).

Na rozdíl od obou léčebných režimů s inzulínem glulisin snížil lixisenatid tělesnou hmotnost (tabulka 5).

Nižší výskyt symptomatických hypoglykemických příhod byl zaznamenán při léčbě s lixisenatidem (výskyt u 36% pacientů) ve srovnání s léčbou s inzulínem glulisin podávaným 1x denně (výskyt u 47 % pacientů) a 3x denně (výskyt u 52 % pacientů).

Tabulka 5: Studie s aktivním komparátorem v kombinaci s bazálním inzulínem a s metforminem nebo bez něj (26 týdnů výsledků) - (mITT) a bezpečnostní populace

	Lixisenatid	Insulin glulisin 1x denně	Insulin glulisin 3x denně
Průměrný HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
LS změna od výchozí hodnoty	-0,63	-0,58	-0,84
LS průměrný rozdíl (SE) lixisenatid v porovnání s 95% CI		-0,05 (0,059) (-0,170 až 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 až 0,328)
Průměrná tělesná hmotnost	N = 297	N = 298	N = 295
LS změna od výchozí hodnoty	-0,63	+1,03	+1,37
LS průměrný rozdíl (SE) lixisenatid v porovnání s 95% CI		-1,66 (0,305) (-2,257 až -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 až -1,396)*

*p<0,0001

- Hladina glykémie nalačno

V placebem kontrolovaných studiích se na konci hlavních 24 týdnů základní léčby pohybovalo snížení glykémie nalačno v důsledku podání přípravku Lyxumia v rozsahu od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 až 21,4 mg/dl) ve srovnání s výchozími hodnotami.

- Postprandiální glykémie

Léčba přípravkem Lyxumia vedla ke snížení postprandiální glykémie 2 hodiny po testovaném jídle, což je statisticky signifikantně lepší výsledek než pro placebo bez ohledu na základní léčbu.

Na konci 24 týdnů léčby se snížení postprandiální glykémie oproti výchozím hodnotám pohybovalo od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 až 143,3 mg/dl) při podávání přípravku Lyxumia, a to ve všech studiích, kde byla postprandiální glykémie sledována; 26,2 % až 46,8 % pacientů mělo absolutní hodnotu postprandiální glykémie do 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Tělesná hmotnost

Léčba přípravkem Lyxumia v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou vedla k přetrvávající změně tělesné hmotnosti oproti výchozím hodnotám ve všech kontrolovaných studiích; na konci 24 týdnů léčby se hodnota pohybovala od -1,76 kg do -2,96 kg.

Změna tělesné hmotnosti od výchozích hodnot od -0,38 kg do -1,80 kg byla rovněž zaznamenána u pacientů léčených lixisenatidem se stabilní dávkou bazálního inzulínu samotného nebo v kombinaci s metforminem či sulfonylureou.

U pacientů, kteří nově zahájili léčbu inzulínem, se tělesná hmotnost ve skupině s lixisenatidem většinou nezměnila, zatímco ve skupině s placebem došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti.

Snížení tělesné hmotnosti přetrvávalo v dlouhodobých studiích až 76 týdnů.

Snížení tělesné hmotnosti nezáviselo na výskytu nauzey a zvracení.

- Funkce beta-buněk

Klinické studie s přípravkem Lyxumia zaznamenaly zlepšení funkce beta-buněk měřené pomocí modelu homeostatického hodnocení funkce beta-buněk (HOMA-β).

U pacientů s diabetem typu 2 (n=20) bylo po jediné dávce přípravku Lyxumia prokázáno obnovení první fáze sekrece inzulínu a zlepšení druhé fáze sekrece inzulínu jako reakce na podání intravenózního bolusu glukózy.

- Kardiovaskulární parametry

V žádné placebem kontrolované klinické studii fáze III nebylo zaznamenáno zvýšení průměrné tepové frekvence u pacientů s diabetem typu 2.

V placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III bylo pozorováno snížení systolického krevního tlaku až o 2,1 mmHg a snížení diastolického krevního tlaku až o 1,5 mmHg.

Studie ELIXA byla randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná mezinárodní studie,

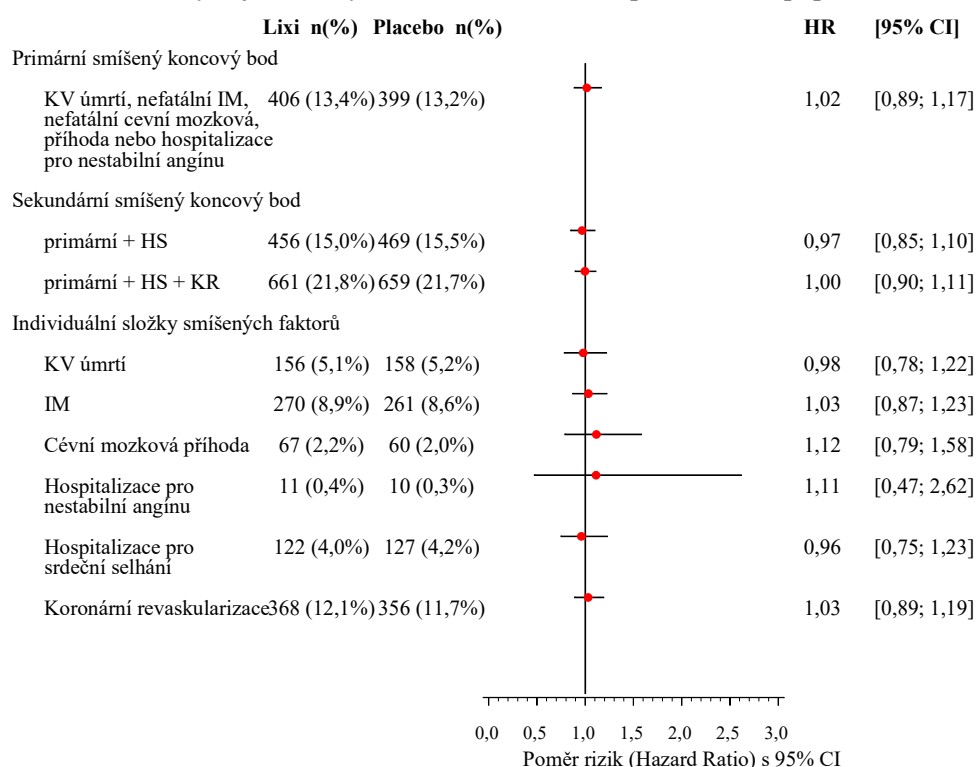
kteřá hodnotila kardiovaskulární (KV) cíle v průběhu léčby lixisenatidem u pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 2 po nedávno prodělané příhodě ze skupiny akutního koronárního syndromu.

Celkově bylo 6068 pacientů randomizováno v poměru 1:1 do skupin s placebem nebo s lixisenatidem 20 µg (po počáteční dávce 10 µg během prvních 2 týdnů).

Devadesát šest procent pacientů v obou léčebných skupinách dokončilo studii v souladu s protokolem a vitální stav byl znám na konci studie u 99,0 % pacientů ve skupině s lixisenatidem a u 98,6 % pacientů ve skupině s placebem. Medián trvání léčby byl 22,4 měsíců ve skupině lixisenatidem a 23,3 měsíců ve skupině s placebem, a střední doba trvání sledování po studii byla 25,8 měsíce ve skupině s lixisenatidem a 25,7 měsíce ve skupině s placebem. Střední hodnota HbA_{1c} (± SD) na počátku studie byla 7,72 (± 1,32) % ve skupině s lixisenatidem a 7,64 (± 1,28) % ve skupině s placebem a po 24 měsících byla 7,46 (± 1,51) % ve skupině s lixisenatidem a 7,61 (± 1,48) % ve skupině s placebem.

Výsledky primárních a sekundárních kompozitních cílů účinnosti a výsledky všech jednotlivých složek kompozitních cílů jsou znázorněny na obrázku 1.

Obrázek 1: Analýza jednotlivých kardiovaskulárních příhod - ITT populace



KV: kardiovaskulární, IM: infarkt myokardu, HS: hospitalizace pro srdeční selhání, KR: koronární revaskularizace, HR: poměr rizik (Hazard Ratio), CI: interval spolehlivosti.

Starší pacienti

Lidé ve věku ≥ 70 let

U lidí ve věku ≥ 70 let s onemocněním diabetes mellitus typu 2 byla účinnost a bezpečnost lixisenatidu hodnocena v dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů. Z této studie byli vyřazeni slabší pacienti, včetně pacientů s rizikem podvýživy, dále pacienti s nedávnými kardiovaskulárními příhodami a pacienti se středně závažnou až závažnou kognitivní poruchou. Celkem bylo randomizováno 350 pacientů (randomizace poměrem 1:1). Celkově 37 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let (N=131) a 31 % mělo středně závažné poškození ledvin (N=107). Pacienti dostávali stabilní dávku/dávky perorálních antidiabetik (PAD) a/nebo bazální inzulín jako základní terapii. Deriváty sulfonylurey nebo glinidy nebyly použity s bazálním inzulinem jako základní terapie.

Lixisenatid poskytl významné zlepšení hodnoty HbA_{1c} (-0,64% změna ve srovnání s placebem; 95%

CI: -0,810 % až -0,464 %; $p < 0,0001$) od střední výchozí hodnoty HbA_{1c} ve výši 8,0 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických studií s přípravkem Lyxumia u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci diabetes mellitus typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání pacientům s diabetem typu 2 se lixisenatid rychle vstřebává bez ohledu na podanou dávku. Bez ohledu na dávku a typ podání (zda byl lixisenatid podán jednorázově nebo v opakovaných dávkách) je u pacientů s diabetem typu 2 medián t_{max} 1 až 3,5 hodiny. V rychlosti absorpce po subkutánním podání lixisenatidu do oblasti břicha, stehna či paže nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní rozdíly.

Distribuce v organismu

Lixisenatid má středně silnou tendenci se vázat na lidské proteiny (55 %). Zjevný distribuční objem po subkutánním podání lixisenatidu (V_z/F) je přibližně 100 l.

Biotransformace a eliminace z organismu

Jako peptid je lixisenatid eliminován glomerulární filtrací, poté podléhá tubulární reabsorpci a následně metabolické degradaci, za tvorby menších peptidů a aminokyselin, které se opět stávají substráty metabolismu proteinů.

Po opakovaném podání pacientům s diabetem typu 2 byl průměrný terminální poločas asi 3 h a průměrná zjevná clearance (CL/F) asi 35 l/h.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu kalkulovaná Cockcroft-Gaultovou rovnicí 60-90 ml/min) byla AUC zvýšena o 46 %, u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) byla AUC zvýšena o 51 % a u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) byla AUC zvýšena o 87 %.

Pacienti s poruchou funkce jater

Vzhledem k tomu, že lixisenatid je primárně vylučován ledvinami, nebyla provedena žádná farmakokinetická studie u pacientů s akutní nebo chronickou poruchou funkce jater. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku lixisenatidu.

Pohlaví

Pohlaví nemá žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Rasa

Jak plyne z výsledků farmakokinetických studií vedených u subjektů kavkazské, japonské a čínské populace, nemá etnický původ žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku lixisenatidu.

Starší pacienti

Věk nemá žádný klinický vliv na farmakokinetiku lixisenatidu. Ve farmakokinetické studii u nediabetických subjektů vedlo podání 20 µg lixisenatidu u starší populace (11 subjektů mezi 65 a 74 lety a 7 subjektů nad 75 let) k průměrnému zvýšení AUC lixisenatidu o 29 % ve srovnání s 18 subjekty ve věku 18 až 45 let, což je pravděpodobně způsobeno snížením renálních funkcí u starší populace.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost nemá žádný klinicky relevantní vliv na AUC lixisenatidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouleté studii kancerogenity při subkutánním podávání byly u laboratorních potkanů a myši pozorovány neletální karcinomy thyroïdních C-buněk, u nichž byl považován za příčinu non-genotoxický mechanismus zprostředkovaný GLP-1 receptorem, na který jsou hlodavci obzvláště citliví. Hyperplázie C-buněk a adenom byly pozorovány při jakékoli dávce u potkanů a dávku bez efektu (no observed adverse effect level, NOAEL) nebylo možné stanovit. U myši se tyto účinky vyskytovaly při expozici více než 9,3násobně převyšující expozici při terapeutických dávkách u člověka. Karcinom C-buněk nebyl u myši pozorován a u potkanů se C-buněčný karcinom vyskytl při expozici odpovídající přibližně 900násobně převyšující expozici při terapeutické dávce u člověka. Ve dvouleté studii kancerogenity při subkutánním podávání u myši byly zaznamenány 3 případy adenokarcinomu endometria ve skupině léčené střední dávkou se statisticky významným zvýšením, což odpovídá 97 násobné expozici. Nebyl prokázán žádný účinek související s léčbou.

Studie na zvířatech neodhalily přímý negativní vliv na samčí a samičí fertilitu u potkanů. U psů léčených lixisenatidem byly pozorovány reverzibilní testikulární a epididymální léze. U zdravých mužů nebyl zjištěn žádný související účinek na spermatogenezi.

Ve studiích embryofetálního vývoje byly při podávání lixisenatidu laboratorním potkanům pozorovány malformace, opoždění růstu, opoždění osifikace a defekty skeletu při všech dávkách (5násobná expozice v porovnání s expozicí u člověka), u králíků ve vysokých dávkách (32násobně vyšší expozice ve srovnání s expozicí u člověka). U obou živočišných druhů byla zaznamenána mírná maternální toxicita provázená nízkou spotřebou potravy a úbytkem tělesné hmotnosti. Neonatální růst u samců potkanů vystavených vysokým dávkám lixisenatidu během pozdních fází gestace a laktace byl zpomalen a mírně se zvýšila mortalita mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol 85%
Trihydrát octanu sodného
Methionin
Metakresol
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním použití: 14 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
Chraňte před mrazem.
Neuchovávejte v mrazničce.

Po prvním použití:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte bez nasazené jehly. Používejte kryt pera, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro zahájení léčby

Zásobní vložka ze skla typu I s gumovou (bromobutylovou) zátkou, přírubový uzávěr (hliník) s vloženými laminovanými těsnícími disky (bromobutylová guma na vnitřní straně a polyizopren na vnější straně). Každá zásobní vložka je vložena do injekčního pera.

Balení obsahuje 1 zelené předplněné pero přípravku Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok a 1 fialové předplněné pero přípravku Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok.

Jedno zelené předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, což odpovídá 14 dávkám po 10 µg.

Jedno fialové předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, což odpovídá 14 dávkám po 20 µg.

6.6 Zvláštní upozornění pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Lyxumia nesmí být používán po zmrazení.

Přípravek Lyxumia může být používán s jednorázovými jehlami o velikosti 29 až 32 G. Jehly pro pero nejsou součástí balení.

Pacienta je třeba upozornit, aby po každém použití zlikvidoval jehlu v souladu s místními předpisy a uchovával pero bez nasazené jehly. Tato opatření pomohou předejít kontaminaci a možnému zablokování jehly. Pero smí používat pouze jeden pacient.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. února 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2017

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Je třeba předložit aktualizovaný RMP:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok
lixisenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 10 mikrogramů lixisenatidu (50 mikrogramů na 1 ml).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, methionin, metakresol (další údaje viz příbalová informace), kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH), voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero s obsahem 3 ml (14 dávek)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Pero zlikvidujte 14 dní po prvním použití.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍPřed prvním použitím

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v mrazničce.

Po prvním použití:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Nasazujte na pero kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte bez nasazené jehly.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyxumia 10

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (BALENÍ PRO UDRŽOVACÍ LÉČBU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok
lixisenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 20 mikrogramů lixisenatidu (100 mikrogramů na 1 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, methionin, metakresol (další údaje viz příbalová informace), kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH), voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero s obsahem 3 ml (14 dávek)
2 předplněná pera s obsahem 3 ml (2 x 14 dávek)
6 předplněných per s obsahem 3 ml (6 x 14 dávek)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Pero zlikvidujte 14 dní po prvním použití.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Před prvním použitím

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v mrazničce.

Po prvním použití:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Nasazujte na pero kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte bez nasazené jehly.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/811/002 - 1 pero
EU/1/12/811/003 - 2 pera
EU/1/12/811/004 - 6 per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lyxumia 20

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (28 DENNÍ BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok
Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok
lixisenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 10 nebo 20 mikrogramů lixisenatidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, methionin, metakresol (další údaje viz příbalová informace), kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH), voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Balení pro zahájení léčby

Jedno balení, obsahující 2 předplněná pera pro 4týdenní léčbu, zahrnuje:

1 předplněné pero s obsahem 3 ml pro 14 dávek po 10 mikrogramech

1 předplněné pero s obsahem 3 ml pro 14 dávek po 20 mikrogramech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Vytištěno na vnitřní straně:

Před použitím per Lyxumia si pozorně přečtěte návod k použití.

K zahájení léčby musíte použít zelené pero přípravku Lyxumia 10 mikrogramů.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Pero zlikvidujte 14 dní po prvním použití.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Před prvním použitím

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v mrazničce.

Po prvním použití:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Nasazujte na pero kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte bez nasazené jehly.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lyxumia
10
20

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA PERU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lyxumia 10 µg injekce
lixisenatidum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml (14 dávek)

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA PERU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lyxumia 20 µg injekce
lixisenatidum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml (14 dávek)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lyxumia 10 mikrogramů, injekční roztok Lyxumia 20 mikrogramů, injekční roztok lixisenatidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lyxumia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyxumia používat
3. Jak se Lyxumia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lyxumia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lyxumia a k čemu se používá

Lyxumia obsahuje léčivou látku lixisenatid.

Je to injekční léčivý přípravek, který pomáhá Vašemu organismu kontrolovat hladinu cukru v krvi, když je příliš vysoká. Používá se k léčbě dospělých s cukrovkou typu 2.

Lyxumia se používá společně s dalšími léčivými přípravky k léčbě cukrovky, pokud při jejich použití není hladina cukru v krvi dostatečně kontrolována. Mohou to být tyto léky:

- perorální antidiabetika (jako je metformin, pioglitazon, sulfonylurea) a/nebo
- bazální inzulín, druh inzulínu, který účinkuje po celý den.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyxumia používat

Nepoužívejte přípravek Lyxumia:

- jestliže jste alergický(á) na lixisenatid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Lyxumia se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- pokud máte cukrovku typu 1 nebo diabetickou ketoacidózu (to je komplikace cukrovky, při které není organismus schopen odbourávat glukózu, neboť nemá k dispozici dostatek inzulínu), protože pro Vás tento přípravek není vhodný
- jestliže máte nebo jste měl(a) zánět slinivky břišní (pankreatitidu)
- máte-li závažné žaludeční či střevní onemocnění postihující svaly žaludku, tzv. gastroparézu, která vede k opoždění vyprazdňování žaludku

- pokud máte závažné onemocnění ledvin nebo jste na dialýze, protože léčba tímto přípravkem se v takovém případě nedoporučuje
- pokud užíváte také sulfonylureu nebo používáte bazální inzulín. Ty mohou způsobit výskyt velmi nízké hladiny krevního cukru (hypoglykémie). Lékař může zkontrolovat hladinu Vašeho krevního cukru a poté se rozhodne snížit Vám dávku bazálního inzulínu nebo sulfonylurey. Přípravek Lyxumia by se neměl používat v kombinaci s oběma těmito látkami najednou
- jestliže užíváte jiné léčivé přípravky, jako jsou antibiotika nebo tzv. acidorezistentní tablety nebo tobolky, které by neměly zůstat příliš dlouho v žaludku (viz bod „Další léčivé přípravky a Lyxumia“)
- pokud u Vás dojde k významné ztrátě tekutin (dehydrataci), například v případě zvracení, pocitu na zvracení a průjmů. Je důležité předejít dehydrataci zvýšeným příjmem tekutin, a to především na začátku léčby přípravkem Lyxumia
- pokud máte problémy se srdcem, které způsobují dušnost nebo otoky v oblasti kotníků, protože u této populace pacientů jsou k dispozici jen omezené zkušenosti.

Děti a dospívající

Nejsou žádné zkušenosti s podáním přípravku Lyxumia dětem a dospívajícím do 18 let, proto se přípravek Lyxumia v této věkové skupině nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Lyxumia

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Účinky některých dalších léčiv užívaných ústy mohou být ovlivněny podáváním přípravku Lyxumia. Některé léky, jako jsou například antibiotika nebo tzv. acidorezistentní tablety či tobolky, které by neměly zůstat v žaludku příliš dlouho, může být nutné užívat nejméně hodinu před nebo 4 hodiny po injekční aplikaci přípravku Lyxumia.

Těhotenství a kojení

Přípravek Lyxumia nemá být užíván v těhotenství. Není známo, zda Lyxumia může poškodit nenarozené dítě.

Přípravek Lyxumia nemá být užíván během kojení. Není známo, zda Lyxumia prostupuje do mateřského mléka.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud používáte přípravek Lyxumia společně se sulfonylureou nebo bazálním inzulínem, může dojít k poklesu hladiny krevního cukru (hypoglykémii). Ta může zhoršit schopnost soustředění a můžete cítit závrať nebo ospalost. Pokud k tomu dojde, neříd'te dopravní prostředky, nepoužívejte žádné nástroje a neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Lyxumia

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, je tedy prakticky „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje metakresol, který může vyvolávat alergické reakce.

3. Jak se Lyxumia používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jak velkou dávku aplikovat

- Úvodní dávka je 10 mikrogramů jednou denně po dobu prvních 14 dní – k injekci použijte **zelené** pero.
- Udržovací dávka poté bude 20 mikrogramů jednou denně – použijte **fialové** pero.

Kdy dávku aplikovat

Přípravek Lyxumia podávejte v průběhu jedné hodiny před kterýmkoliv jídlem dne. Má být upřednostněno aplikování injekce přípravku Lyxumia každý den před tím jídlem, které bylo zvoleno jako nejvhodnější pro aplikaci.

Kam dávku aplikovat

Přípravek Lyxumia podávejte pod kůži (subkutánně) do oblasti břicha, stehen nebo paží.

Jak používat předplněná pera

Předtím, než použijete poprvé předplněné pero, Vám lékař nebo zdravotní sestra ukáže, jak se Lyxumia aplikuje.

- **Vždy si přečtěte „Návod k použití“ přiložený v krabici.**
- **Vždy používejte pero tak, jak je uvedeno v „Návodu k použití“.**

Další důležité informace o používání předplněných per

„Návod k použití“ obsahuje další informace o používání per. Nejdůležitější jsou tyto:

- Pro každou injekci použijte novou jehlu. Použitou jehlu vložte do vhodné nádoby na ostré předměty v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka jak nakládat s ostrými předměty.
- Používejte pouze jehly kompatibilní s perem Lyxumia (viz „Návod k použití“).
- **Před prvním použitím pera Lyxumia jej musíte aktivovat.** To znamená ujistit se, že pero funguje správně a dávka pro první injekci je správná.
- Pokud máte podezření, že Vaše pero Lyxumia může být poškozeno, nepoužívejte ho. Použijte nové. Nepokoušejte se pero opravit.

Pokud jste použil(a) více přípravku Lyxumia než jste měl(a)

Pokud jste použil(a) více přípravku Lyxumia než jste měl(a), ihned se poraďte s lékařem. Příliš mnoho přípravku Lyxumia může způsobit nevolnost nebo zvracení.

Pokud jste zapomněl(a) použít přípravek Lyxumia

Pokud jste vynechal(a) dávku přípravku Lyxumia, můžete ji podat hodinu před nejbližším následujícím jídlem. Nezdvójnasobujte dávku, abyste nahradil(a) vynechanou injekci.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Lyxumia

Nepřestávejte užívat přípravek Lyxumia bez rady s lékařem. Pokud přípravek Lyxumia vysadíte, Vaše hladina cukru v krvi se může zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientů léčených přípravkem Lyxumia byly méně často hlášeny určité závažné alergické reakce (jako je tzv. anafylaxe). Pokud se u Vás objeví příznaky jako je otok obličeje, jazyka nebo krku, který vede k potížím s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte užívat přípravek Lyxumia a ihned kontaktujte lékaře:

- Silná a přetrvávající bolest břicha (oblast žaludku), která může zasahovat až do zad, stejně tak jako nevolnost a zvracení, které mohou být příznakem zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené při léčbě přípravkem Lyxumia, které se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 uživatelů (velmi častá frekvence), byly pocit na zvracení (nevolnost) a zvracení. Tyto nežádoucí účinky byly většinou mírné a obvykle po čase odezněly.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihovat více než 1 z 10 lidí

- Průjem
- Bolest hlavy
- Nízká hladina krevního cukru (hypoglykémie), především pokud je přípravek Lyxumia používán v kombinaci s inzulínem nebo sulfonylureou.

Varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou kůži, bolest hlavy, pocity malátnosti, slabosti, závratí, zmatenosti nebo podrážděnosti, hlad, rychlou srdeční frekvenci a nervozitu. Lékař Vám poradí, co dělat, když budete mít hypoglykémii.

Tento stav se může přihodit s vyšší pravděpodobností, pokud užíváte současně i sulfonylureu nebo používáte bazální inzulín. Lékař Vám může snížit dávky těchto léků před zahájením léčby přípravkem Lyxumia.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihovat až 1 z 10 lidí

- Chřipka
- Nachlazení (infekce horních cest dýchacích)
- Pocity závratí
- Špatné trávení (dyspepsie)
- Bolest zad
- Cystitida (zánět močového měchýře)
- Virová infekce
- Nízká hladina cukru v krvi (pokud je přípravek Lyxumia používán spolu s metforminem)
- Ospalost (somnia)
- Reakce v místě injekce (jako například svědění).

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihovat až 1 ze 100 lidí

- Vyrážka (kopřivka)
- Žlučové kameny
- Zánět žlučníku.

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihovat až 1 z 1000 lidí

- Opožděné vyprazdňování žaludku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lyxumia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku pera a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před prvním použitím

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v mrazničce.

Během používání pera

Pero lze používat po dobu 14 dní, pokud je uchováváno při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte bez nasazené jehly. Když pero nepoužíváte, nasadte na pero kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Lyxumia obsahuje

- Léčivou látkou je lixisenatidum.
- Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok: Jedna dávka obsahuje 10 mikrogramů lixisenatidu (50 mikrogramů na 1 ml).
- Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok: Jedna dávka obsahuje 20 mikrogramů lixisenatidu (100 mikrogramů na 1 ml).
- Dalšími složkami jsou: glycerol 85%, trihydrát octanu sodného, methionin, metakresol, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH) a voda na injekci.

Jak Lyxumia vypadá a co obsahuje toto balení

Lyxumia je čirý a bezbarvý injekční roztok (injekce) ve skleněné zásobní vložce vložené do předplněného pera.

Jedno zelené předplněné pero přípravku Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok obsahuje 3 ml roztoku, což odpovídá 14 dávkám po 10 mikrogramech. Balení obsahuje 1 předplněné pero.

Jedno fialové předplněné pero přípravku Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok obsahuje 3 ml roztoku, což odpovídá 14 dávkám po 20 mikrogramech. Balení obsahuje 1, 2 nebo 6 předplněných per. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

K dispozici je rovněž balení k zahájení léčby, které se používá na prvních 28 dní léčby. Toto balení obsahuje jedno zelené pero s přípravkem Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok a jedno fialové pero s přípravkem Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok

lixisenatidum

NÁVOD K POUŽITÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 14 dávek, jedna dávka obsahuje **10 mikrogramů v 0,2 ml**.

Bod 1 – DŮLEŽITÉ INFORMACE

Před použitím pera Lyxumia si pozorně přečtěte tyto pokyny.

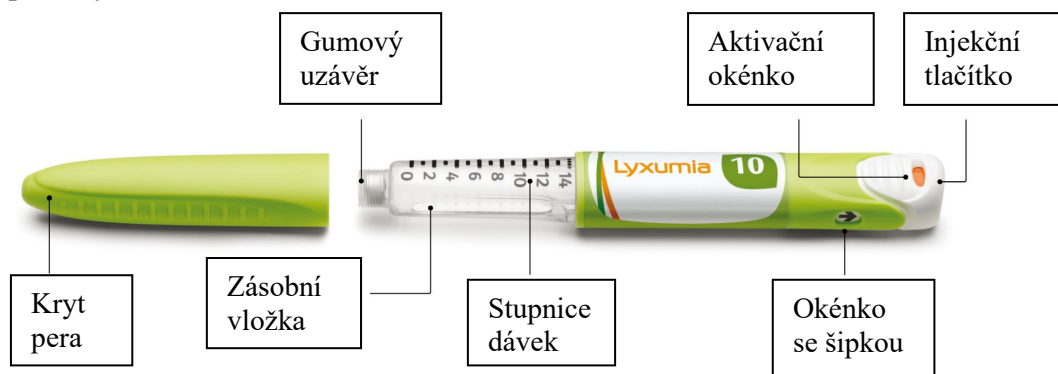
Návod si uschovejte pro příští použití.

Informace o peru Lyxumia

Přípravek Lyxumia se dodává v předplněném peru pro injekční podání.

- **Aplikujte vždy pouze jednu dávku denně.**
- Jedno pero Lyxumia obsahuje 14 přednastavených dávek. Není nutné každou dávku odměřovat.
- Před použitím pera se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak si máte dávku správně aplikovat.
- Pokud nemůžete dodržet všechny pokyny sám/sama, nebo pokud nejste schopný(á) manipulovat s perem (například pokud máte potíže se zrakem), použijte pero pouze v případě, že Vám pomůže někdo jiný.

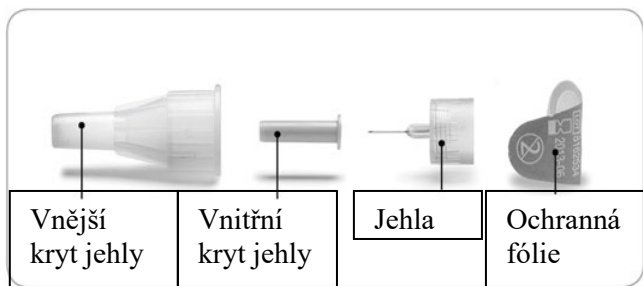
O peru Lyxumia



Černý píst
Po každé injekci se píst posune podél stupnice. Na příkladu výše číslo dávky ukazuje, že v peru zbývá ještě 13 dávek.

- Toto pero smí používat pouze jedna osoba. Nesdílejte pero s nikým dalším.
- Vždy zkontrolujte štítek, abyste se ujistil(a), že máte správné pero Lyxumia. Vždy ověřte, že doba spotřeby ještě neuplynula. Použití nesprávného léku může poškodit Vaše zdraví.
- Nezkoušejte vytáhnout tekutinu ze zásobní vložky pomocí stříkačky.

O jehle (dodává se odděleně)



- Používejte pouze jehly, které jsou schváleny pro pero Lyxumia. S perem Lyxumia se smí používat jednorázové jehly o velikosti 29-32 G. Požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, aby Vám vysvětlili, jaká velikost a délka jehel je pro Vás nejlepší.
- Pokud Vám injekci podává jiná osoba, musí dávat pozor, aby někoho náhodně jehlou neporanila. Tímto způsobem by se mohla přenášet infekce.
- Pro každou injekci vždy používejte novou jehlu. Tímto způsobem lze předejít kontaminaci přípravku Lyxumia nebo možnému zablokování jehly.

Bod 2 - ZAČÍNÁME

- **V den, kdy si máte podat první injekci, aktivujte pero.**

První aktivace Vašeho nového pera

- **Před injekční aplikací dávky** – před injekcí nejdříve musíte odstranit z nového pera nadbytečnou tekutinu. To se provádí jednorázově a postup se nazývá „aktivace“. Kroky 1 až 5 níže popisují, jak máte aktivaci provést.
- Aktivace je nutná pro ověření, že pero funguje správně a že dávka ve Vaší první injekci je správná.
- **Neopakujte** aktivaci, nebo z pera Lyxumia již nezískáte všech 14 dávek.

Obrázky níže ukazují, jak se změní aktivační okénko na injekčním tlačítku po aktivaci Vašeho pera.

Nové pero

(oranžové okénko)



Pero připravené pro injekci

(bílé okénko)



Pero je aktivováno a připraveno pro injekci. Po aktivaci okénko zůstává bílé.

Jak máte své nové pero Lyxumia aktivovat

Krok 1 Sundejte kryt pera a pero zkontrolujte



Zkontrolujte tekutinu. Má být čirá a bezbarvá, bez jakýchkoli částic. Pokud tomu tak není, pero nepoužívejte.
Kontaktujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Ujistěte se, že je aktivační okénko oranžové.

Krok 2 Nasad'te jehlu a sejměte kryty jehly



Pro aktivaci použijte **vždy novou** jehlu.
Odstraňte ochrannou fólii vnějšího krytu jehly.
Jehlu nasměrujte proti pero. Držte ji přímo a našroubujte ji tak na pero.



Dávejte pozor, abyste se neporanil(a), pokud je jehla nezakrytá.
Sejměte vnější a vnitřní kryt jehly. Vnější kryt jehly si ponechte – později ho budete potřebovat pro odstranění jehly.

Krok 3 Vytáhněte injekční tlačítko



Pevně táhněte za injekční tlačítko, dokud se nezastaví.



Šipka se nyní otočí směrem k jehle.

Krok 4 Stiskněte injekční tlačítko a držte jej, abyste odstranil(a) nadbytečnou tekutinu.



Namiřte jehlu do vhodného kontejneru (např. papírového kalíšku nebo kapesníčku), který zachytí tekutinu a bude možné ho vyhodit.

Stiskněte injekční tlačítko až na doraz. Můžete ucítit nebo uslyšet kliknutí.

Držte injekční tlačítko stlačené a pomalu napočítejte do 5, aby odkapaly poslední kapky.



Jestliže nic nevytéká, přečtěte si bod „Otázky a odpovědi“.
Ověřte, že aktivační okénko je teď bílé.

**Krok 5 Nyní je pero aktivováno.
Toto pero znovu neaktivujte.**

Jehlu použitou při aktivaci můžete použít i pro první injekci, **není** zapotřebí ji vyměňovat.
Pro aplikaci první injekce přejděte rovnou k bodu 3 - Krok C.

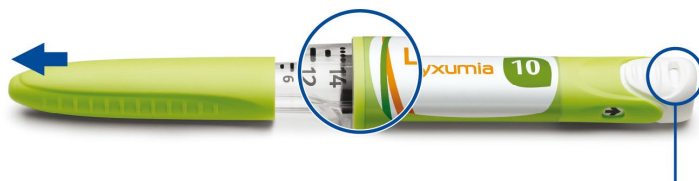
Otočte

Bod 3 – KAŽDODENNÍ POUŽÍVÁNÍ PERA

Tímto bodem se řiďte pouze v případě, že je aktivační okénko bílé.
Každý den si aplikujte pouze jednu dávku.



Krok A. Sundejte kryt pera a pero zkontrolujte.



Zkontrolujte roztok. Musí být čirý a bezbarvý a bez jakýchkoli částic. Není-li tomu tak, pero nepoužívejte. Pokud jsou v roztoku vzduchové bublinky, přečtěte si bod „Otázky odpovědi“.

Zkontrolujte počet dávek v peru. Je znázorněn polohou černého pístu na stupnici počtu dávek.

Ujistěte se, že aktivační okénko je bílé. Pokud je oranžové, jděte do bodu 2. Zkontrolujte štítek na peru, abyste ověřil(a), že máte správný lék.

Krok B. Nasad'te novou jehlu a sejměte kryty jehly



Pro každou injekci vždy použijte **novou jehlu**.

Sejměte ochrannou fólii vnějšího krytu jehly.

Jehlu nasměrujte proti peru. Držte ji přímo a našroubujte ji tak na pero.



Dávejte pozor, abyste se neporanil(a), pokud je jehla nezakrytá.

Sejměte vnější a vnitřní kryt jehly. Vnější kryt jehly si ponechte – později ho budete potřebovat pro odstranění jehly.

Krok C. Vytáhněte injekční tlačítko

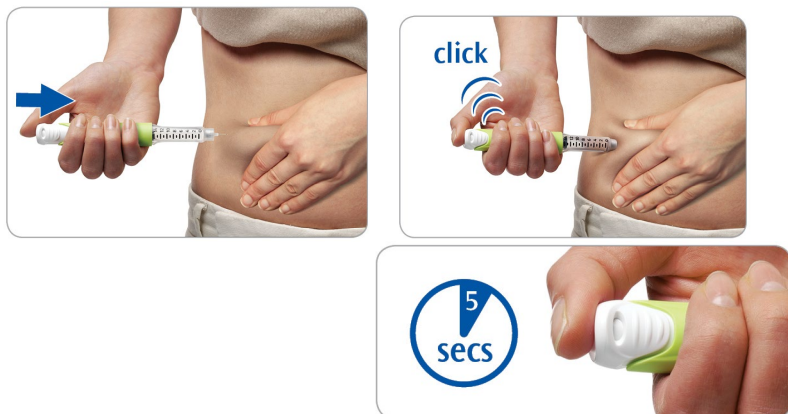


Pevně táhněte za injekční tlačítko, dokud se nezastaví.



Šipka se nyní otočí směrem k jehle.

Krok D. Stiskněte injekční tlačítko a držte jej, abyste aplikoval(a) dávku.



Stiskněte záhyb kůže a vpíchněte jehlu do kůže (pro upřesnění, kam máte injekci aplikovat, si přečtěte bod „Místa pro aplikaci injekce“).

Stiskněte injekční tlačítko až na doraz. Můžete ucítit nebo uslyšet kliknutí.

Držte injekční tlačítko stlačené a pomalu napočítejte do 5, abyste aplikoval(a) celou dávku.

Dávka byla podána. Vytáhněte jehlu z kůže.

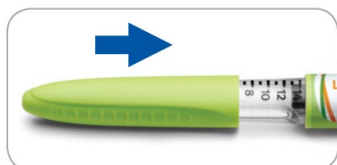
Krok E. Po každé injekci sejměte jehlu a vyhod'te ji



Položte vnější kryt jehly na rovnou podložku. Jehlu umístěte do vnějšího krytu. Vnější kryt jehly nasad'te zpět.



Otáčejte vnějším krytem jehly tak, aby zachytil jehlu, a použijte vnější kryt k odšroubování jehly z pera.



Porad'te se s lékárníkem, jak máte likvidovat jehly, které již nepoužíváte. Na pero opět nasad'te kryt.

Krok F. Při každé injekci opakujte všechny kroky v bodě 3.
Pero vyhod'te 14 dní po aktivaci. Vyhod'te je i tehdy, když v peru ještě zbývá nějaký lék.

Tabulka aktivace a likvidace

Do tabulky si poznamenejte datum, kdy jste aktivoval(a) své pero, a datum o 14 dní později, kdy máte pero vyhodit.

Pero	Datum aktivace	Datum likvidace
1		

Uchovávání

Obecné informace

- Pera Lyxumia ukládejte na bezpečném místě mimo dohled a dosah dětí.
- Chraňte své pero Lyxumia před prachem a nečistotami.
- Po každém použití na pero opět nasad'te kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Přípravek Lyxumia nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před aktivací pera:

- Dosud nepoužitá pera uchovávejte v chladničce při 2 °C až 8 °C.
- Pera Lyxumia nezmrazujte a nepoužívejte přípravek Lyxumia, pokud byl zmrazen.
- Před použitím nechte pero ohřát na pokojovou teplotu.

Po aktivaci pera:

- Po aktivaci pero Lyxumia uchovávejte při teplotě do 30 °C. Po aktivaci nesmí být pero Lyxumia zmrazeno.
- Pero Lyxumia uchovávejte bez nasazené jehly. Nasazená jehla může způsobit kontaminaci a vniknutí vzduchu, který může ovlivnit přesnost dávkování.
- Od okamžiku aktivace je možné pero Lyxumia používat po dobu nejvýše 14 dní. Po 14 dnech používání pero Lyxumia vyhod'te. Vyhod'te je i v případě, že v peru ještě zbývá nějaký lék.

Likvidace

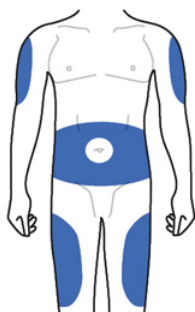
- Předtím, než pero Lyxumia vyhodíte, nasad'te na něj opět kryt.
- Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat léky, které již nepoužíváte, a pero Lyxumia vyhod'te.

Údržba

- S perem Lyxumia zacházejte opatrně.
- Vnější povrch pera můžete čistit otíráním navlhčeným hadříkem.
- Pero Lyxumia nemáčejte, nemyjte ani nepromazávejte, může tím být poškozeno.
- Pokud se obáváte, že Vaše pero Lyxumia může být poškozeno, použijte nové pero. Nezkoušejte pero opravit.

Místa pro aplikaci injekce

přední strana těla



zadní strana těla



Lyxumia se musí aplikovat injekcí pod kůži a lze ji aplikovat do libovolné oblasti, která je výše znázorněna modře. Je to oblast stehen, břicha nebo horní části paže. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak máte správně aplikovat injekci.

Otázky a odpovědi

Co když zapomenou aktivovat pero Lyxumia nebo si aplikují injekci před provedením aktivace?

Pokud jste si podal(a) injekci před aktivací pera, nenapravujte to podáním další injekce. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak si máte zkontrolovat hladinu cukru v krvi.

Co dělat, když jsou v zásobníku vzduchové bublinky?

Drobné vzduchové bublinky v zásobníku jsou normální – nemohou Vám nijak uškodit. Vaše dávka bude správná a můžete se dále řídit uvedenými instrukcemi. Pokud potřebujete pomoci, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jak postupovat, když se při aktivaci neobjeví žádná tekutina?

Jehla může být zablokovaná nebo není správně našroubována na pero. Sundejte jehlu z pera, nasadte novou a opakujte pouze krok 4 a 5. Pokud se stále neobjevuje žádná tekutina, může být Vaše pero Lyxumia poškozeno. Toto balení pera nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám pomohou.

Co dělat, když není možné stisknout injekční tlačítko až na doraz?

Jehla může být zablokovaná nebo není správně našroubována na pero. Vytáhněte jehlu z kůže a sundejte jehlu z pera. Nasadte novou jehlu a opakujte pouze kroky D a E. Pokud stále není možné stisknout injekční tlačítko až na doraz, může být vaše pero Lyxumia poškozeno. Toto balení pera nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám pomohou.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně přípravku Lyxumia nebo diabetu, poradte se se svým lékařem, lékárníkem či zdravotní sestrou, nebo kontaktujte místní zastoupení držitele rozhodnutí o registraci uvedené v příbalové informaci k přípravku Lyxumia (vložená odděleně v krabičce).

Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok

lixisenatidum

NÁVOD K POUŽITÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 14 dávek, jedna dávka obsahuje **20 mikrogramů v 0,2 ml**.

Bod 1 – DŮLEŽITÉ INFORMACE

Před použitím pera Lyxumia si pozorně přečtete tyto pokyny.

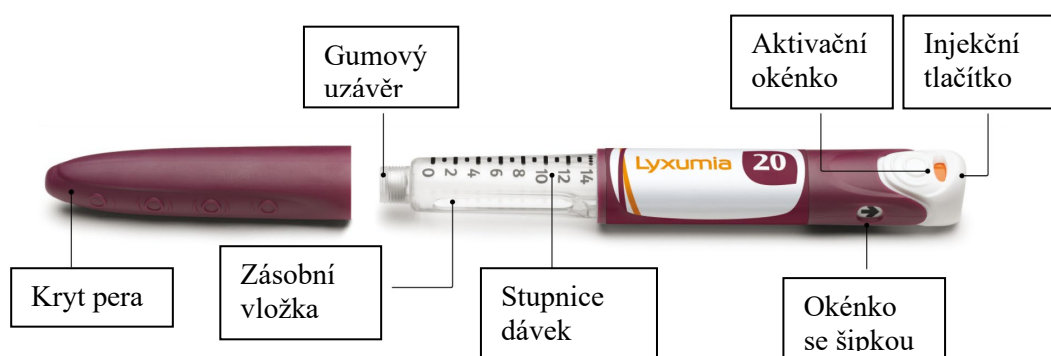
Návod si uschovejte pro příští použití.

Informace o peru Lyxumia

Přípravek Lyxumia se dodává v předplněném peru pro injekční podání.

- **Aplikujte vždy pouze jednu dávku denně.**
- Jedno pero Lyxumia obsahuje 14 přednastavených dávek. Není nutné každou dávku odměřovat.
- Před použitím pera se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak si máte dávku správně aplikovat.
- Pokud nemůžete dodržet všechny pokyny sám/sama, nebo pokud nejste schopný(á) manipulovat s perem (například pokud máte potíže se zrakem), použijte pero pouze v případě, že Vám pomůže někdo jiný.

O peru Lyxumia



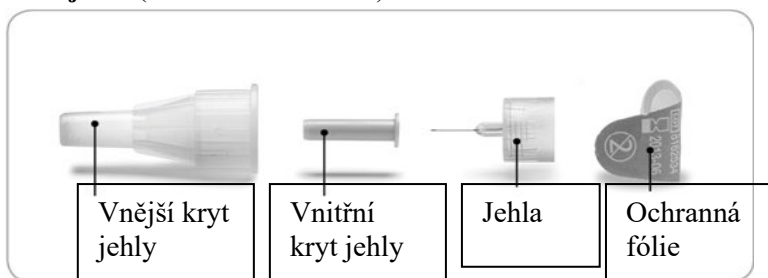
Černý píst

Po každé injekci se píst posune podél stupnice. Na příkladu výše číslo dávky ukazuje, že v peru zbývá ještě 13 dávek.

- Toto pero smí používat pouze jedna osoba. Nesdílejte pero s nikým dalším.

- Vždy zkontrolujte štítek, abyste se ujistil(a), že máte správné pero Lyxumia. Vždy ověřte, že doba spotřeby ještě neuplynula. Použití nesprávného léku může poškodit Vaše zdraví.
- Nezkoušejte vytáhnout tekutinu ze zásobní vložky pomocí stříkačky.

O jehle (dodává se odděleně)



- Používejte pouze jehly, které jsou schváleny pro pero Lyxumia. S perem Lyxumia se smí používat jednorázové jehly o velikosti 29-32 G. Požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, aby Vám vysvětlili, jaká velikost a délka jehel je pro Vás nejlepší.
- Pokud Vám injekci podává jiná osoba, musí dávat pozor, aby někoho náhodně jehlou neporanila. Tímto způsobem by se mohla přenášet infekce.
- Pro každou injekci vždy používejte novou jehlu. Tímto způsobem lze předejít kontaminaci přípravku Lyxumia nebo možnému zablokování jehly.

Bod 2 – ZAČÍNÁME

- **V den, kdy si máte podat první injekci, aktivujte pero.**

První aktivace Vašeho nového pera

- **Před injekční aplikací dávky** – před injekcí nejdříve musíte odstranit z nového pera nadbytečnou tekutinu. To se provádí jednorázově a postup se nazývá „aktivace“. Kroky 1 až 5 níže popisují, jak máte aktivaci provést.
- Aktivace je nutná pro ověření, že pero funguje správně a že dávka ve Vaší první injekci je správná.
- **Neopakujte** aktivaci, nebo z pera Lyxumia již nezískáte všech 14 dávek.

Obrázky níže ukazují, jak se změní aktivační okénko na injekčním tlačítku po aktivaci Vašeho pera.

Nové pero
(oranžové okénko)



Pero připravené pro injekci
(bílé okénko)



Pero je aktivováno a připraveno pro injekci. Po aktivaci okénko zůstává bílé.

Jak máte své nové pero Lyxumia aktivovat

Krok 1 Sundejte kryt pera a pero

zkontrolujte



Zkontrolujte tekutinu. Má být čirá a bezbarvá, bez jakýchkoli částic. Pokud tomu tak není, pero nepoužívejte.
Kontaktujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Ujistěte se, že je aktivační okénko oranžové.

Krok 2 Nasad'te jehlu a sejm'te kryty jehly



Pro aktivaci použijte **vždy novou** jehlu.
Odstraňte ochrannou fólii vnějšího krytu jehly.
Jehlu nasměrujte proti pero. Držte ji přímo a našroubujte ji tak na pero.



Dávejte pozor, abyste se neporanil(a), pokud je jehla nezakrytá.
Sejm'te vnější a vnitřní kryt jehly. Vnější kryt jehly si ponechte – později ho budete potřebovat pro odstranění jehly.

Krok 3 Vytáhněte injekční tlačítko



Pevně táhněte za injekční tlačítko, dokud se nezastaví.



Šipka se nyní otočí směrem k jehle.

Krok 4 Stiskněte injekční tlačítko a držte jej, abyste odstranil(a) nadbytečnou tekutinu.



Namiřte jehlu do vhodného kontejneru (např. papírového kalíšku nebo kapesníčku), který zachytí tekutinu a bude možné ho vyhodit.

Stiskněte injekční tlačítko až na doraz. Můžete ucítit nebo uslyšet kliknutí.

Držte injekční tlačítko stlačené a pomalu napočítejte do 5, aby odkapaly poslední kapky.



Jestliže nic nevytéká, přečtěte si bod „Otázky a odpovědi“.
Ověřte, že aktivační okénko je teď bílé.

Krok 5 Nyní je pero aktivováno.

Toto pero znovu neaktivujte.

Jehlu použitou při aktivaci můžete použít i pro první injekci, **není** zapotřebí ji vyměňovat.

Pro aplikaci první injekce přejděte rovnou k bodu 3 - Krok C.

Otočte

Bod 3 – KAŽDODENNÍ POUŽÍVÁNÍ PERA

Tímto bodem se řiďte pouze v případě, že je aktivační okénko **bílé**.

Každý den si aplikujte pouze **jednu** dávku.



Krok A. Sundejte kryt pera a pero zkontrolujte.



Zkontrolujte roztok. Musí být čirý a bezbarvý a bez jakýchkoli částic. Není-li tomu tak, pero nepoužívejte.

Pokud jsou v roztoku vzduchové bublinky, přečtete si bod „Otázky odpovědi“.

Zkontrolujte počet dávek v peru. Je znázorněn polohou černého pístu na stupnici počtu dávek.

Ujistěte se, že aktivační okénko je bílé. Pokud je oranžové, jděte do bodu 2.

Zkontrolujte štítek na peru, abyste ověřil(a), že máte správný lék.

Krok B. Nasadíte novou jehlu a sejměte kryty jehly



Pro každou injekci vždy použijte **novou jehlu**.

Sejměte ochrannou fólii vnějšího krytu jehly.

Jehlu nasměrujte proti peru. Držte ji přímo a našroubujte ji tak na pero.



Dávejte pozor, abyste se neporanil(a), pokud je jehla nezakrytá.

Sejměte vnější a vnitřní kryt jehly. Vnější kryt jehly si ponechte – později ho budete potřebovat pro odstranění jehly.

Krok C. Vytáhněte injekční tlačítko



Pevně táhněte za injekční tlačítko, dokud se nezastaví.



Šipka se nyní otočí směrem k jehle.

Krok D. Stiskněte injekční tlačítko a držte jej, abyste aplikoval(a) dávku.



Stiskněte záhyb kůže a vpíchněte jehlu do kůže (pro upřesnění, kam máte injekci aplikovat, si přečtěte bod „Místa pro aplikaci injekce“).

Stiskněte injekční tlačítko až na doraz. Můžete ucítit nebo uslyšet kliknutí.

Držte injekční tlačítko stlačené a pomalu napočítejte do 5, abyste aplikoval(a) celou dávku.

Dávka byla podána. Vytáhněte jehlu z kůže.

Krok E. Po každé injekci sejměte jehlu a vyhoďte ji



Položte vnější kryt jehly na rovnou podložku. Jehlu umístěte do vnějšího krytu. Vnější kryt jehly nasadte zpět.



Otáčejte vnějším krytem jehly tak, aby zachytil jehlu, a použijte vnější kryt k odšroubování jehly z pera.



Poradte se s lékárníkem, jak máte likvidovat jehly, které již nepoužíváte. Na pero opět nasadte kryt.

**Krok F. Při každé injekci opakujte všechny kroky v bodě 3.
Pero vyhod'te 14 dní po aktivaci. Vyhod'te je i tehdy, když v peru ještě zbývá nějaký lék.**

Tabulka aktivace a likvidace

Do tabulky si poznamenejte datum, kdy jste aktivoval(a) své pero, a datum o 14 dní později, kdy máte pero vyhodit.

Pero	Datum aktivace	Datum likvidace
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Uchovávání

Obecné informace

- Pera Lyxumia ukládejte na bezpečném místě mimo dohled a dosah dětí.
- Chraňte své pero Lyxumia před prachem a nečistotami.
- Po každém použití na pero opět nasad'te kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Přípravek Lyxumia nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před aktivací pera:

- Dosud nepoužitá pera uchovávejte v chladničce při 2 °C až 8 °C.
- Pera Lyxumia nezmrazujte a nepoužívejte přípravek Lyxumia, pokud byl zmrazen.
- Před použitím nechte pero ohřát na pokojovou teplotu.

Po aktivaci pera:

- Po aktivaci pero Lyxumia uchovávejte při teplotě do 30 °C. Po aktivaci nesmí být pero Lyxumia zmrazeno.
- Pero Lyxumia uchovávejte bez nasazené jehly. Nasazená jehla může způsobit kontaminaci a vniknutí vzduchu, který může ovlivnit přesnost dávkování.
- Od okamžiku aktivace je možné pero Lyxumia používat po dobu nejvýše 14 dní. Po 14 dnech používání pero Lyxumia vyhod'te. Vyhod'te je i v případě, že v peru ještě zbývá nějaký lék.

Likvidace

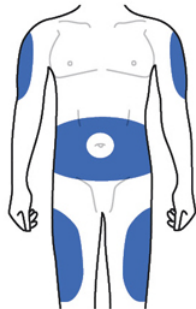
- Předtím, než pero Lyxumia vyhodíte, nasad'te na něj opět kryt.
- Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat léky, které již nepoužíváte, a pero Lyxumia vyhod'te.

Údržba

- S perem Lyxumia zacházejte opatrně.
- Vnější povrch pera můžete čistit otíráním navlhčeným hadříkem.
- Pero Lyxumia nemáčejte, nemyjte ani nepromazávejte, může tím být poškozeno.
- Pokud se obáváte, že Vaše pero Lyxumia může být poškozeno, použijte nové pero. Nezkoušejte pero opravit.

Místa pro aplikaci injekce

přední strana těla



zadní strana těla



Lyxumia se musí aplikovat injekcí pod kůži a lze ji aplikovat do libovolné oblasti, která je výše znázorněna modře. Je to oblast stehen, břicha nebo horní části paže. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak máte správně aplikovat injekci.

Otázky a odpovědi

Co když zapomenou aktivovat pero Lyxumia nebo si aplikují injekci před provedením aktivace?

Pokud jste si podal(a) injekci před aktivací pera, nenapravujte to podáním další injekce. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak si máte zkontrolovat hladinu cukru v krvi.

Co dělat, když jsou v zásobníku vzduchové bublinky?

Drobné vzduchové bublinky v zásobníku jsou normální – nemohou Vám nijak uškodit. Vaše dávka bude správná a můžete se dále řídit uvedenými instrukcemi. Pokud potřebujete pomoci, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jak postupovat, když se při aktivaci neobjeví žádná tekutina?

Jehla může být zablokována nebo není správně našroubována na pero. Sundejte jehlu z pera, nasadte novou a opakujte pouze krok 4 a 5. Pokud se stále neobjevuje žádná tekutina, může být Vaše pero Lyxumia poškozeno. Toto balení pera nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám pomohou.

Co dělat, když není možné stisknout injekční tlačítko až na doraz?

Jehla může být zablokována nebo není správně našroubována na pero. Vytáhněte jehlu z kůže a sundejte jehlu z pera. Nasadte novou jehlu a opakujte pouze kroky D a E. Pokud stále není možné stisknout injekční tlačítko až na doraz, může být vaše pero Lyxumia poškozeno. Toto balení pera nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám pomohou.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně přípravku Lyxumia nebo diabetu, poradte se se svým lékařem, lékárníkem či zdravotní sestrou, nebo kontaktujte místní zastoupení držitele rozhodnutí o registraci uvedené v příbalové informaci k přípravku Lyxumia (vložená odděleně v krabičce).

Lyxumia

lixisenatidum

NÁVOD K POUŽITÍ

Balení pro zahájení léčby. Obsahuje dvě předplněná pera po **14** dávkách.

Jedno zelené předplněné pero s **10 mikrogramy** (Lyxumia 10 mikrogramů injekční roztok), jedna dávka obsahuje **10 mikrogramů v 0,2 ml**.

Jedno fialové předplněné pero s **20 mikrogramy** (Lyxumia 20 mikrogramů injekční roztok), jedna dávka obsahuje **20 mikrogramů v 0,2 ml**.

Bod 1 – DŮLEŽITÉ INFORMACE

Před použitím per Lyxumia si pozorně přečtěte tyto pokyny.

Návod si uschovejte pro příští použití.

Informace o peru Lyxumia

- **Aplikujte vždy pouze jednu dávku denně.**
- Jedno pero Lyxumia obsahuje 14 přednastavených dávek. Není nutné každou dávku odměřovat.
- Před použitím pera se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak si máte dávku správně aplikovat.
- Pokud nemůžete dodržet všechny pokyny sám/sama, nebo pokud nejste schopný(á) manipulovat s perem (například pokud máte potíže se zrakem), použijte pero pouze v případě, že Vám pomůže někdo jiný.

O balení pro zahájení léčby

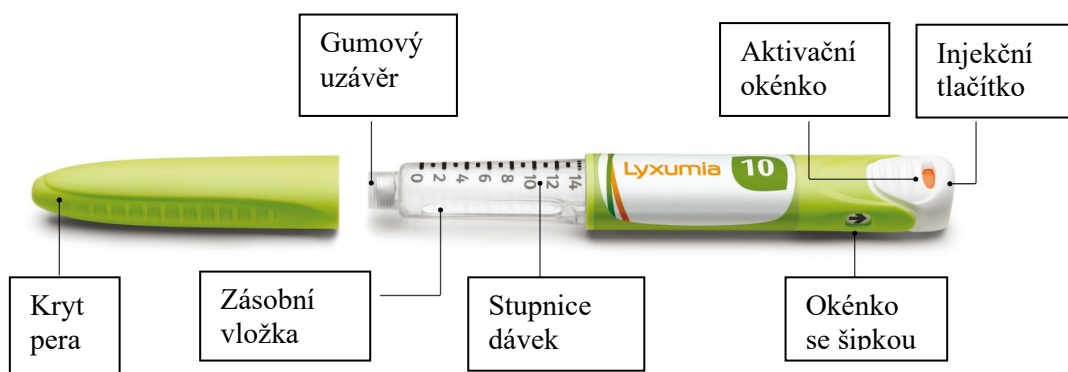
Přípravek Lyxumia Balení pro zahájení léčby obsahuje dvě barevně odlišená pera. Každé pero obsahuje různou sílu přípravku Lyxumia. Obě pera se používají stejným způsobem.

- Zelené pero obsahuje 14 přednastavených dávek; jedna dávka obsahuje 10 mikrogramů přípravku Lyxumia.
- Fialové pero obsahuje 14 přednastavených dávek; jedna dávka obsahuje 20 mikrogramů přípravku Lyxumia.

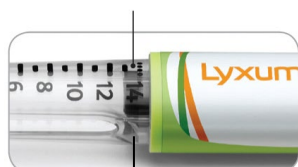
Na začátku léčby musíte použít zelené pero s 10 mikrogramy přípravku Lyxumia. Musíte nejprve použít všech 14 dávek z tohoto pera. Poté používejte fialové pero s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia.

O perech Lyxumia

Zelené pero s 10 mikrogramy přípravku Lyxumia



Fialové pero s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia

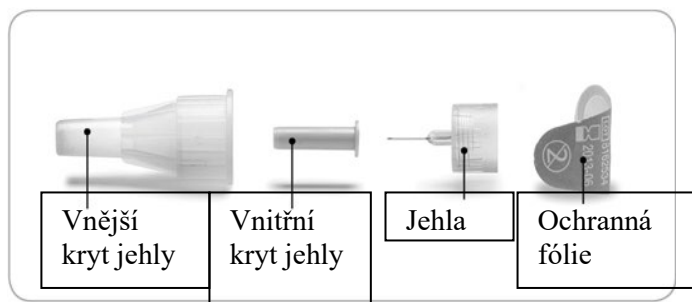


Černý píst

Po každé injekci se píst posune podél stupnice. Na příkladu výše číslo dávky ukazuje, že v peru zbývá ještě 13 dávek.

- Tato pera smí používat pouze jedna osoba. Nesdílejte pero s nikým dalším.
- Vždy zkontrolujte štítek, abyste se ujistil(a), že máte správné pero Lyxumia. Vždy ověřte, že doba spotřeby ještě neuplynula. Použití nesprávného léku může poškodit Vaše zdraví.
- Nezkoušejte vytáhnout tekutinu ze zásobní vložky pomocí stříkačky.

O jehle (dodává se odděleně)



- Používejte pouze jehly, které jsou schváleny pro pero Lyxumia. S perem Lyxumia se smí používat jednorázové jehly o velikosti 29-32 G. Požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, aby Vám vysvětlili, jaká velikost a délka jehel je pro Vás nejlepší.

- Pokud Vám injekci podává jiná osoba, musí dávat pozor, aby někoho náhodně jehlou neporanila. Tímto způsobem by se mohla přenášet infekce.
- Pro každou injekci vždy používejte novou jehlu. Tímto způsobem lze předejít kontaminaci přípravku Lyxumia nebo možnému zablokování jehly.

Bod 2 - ZAČÍNÁME

Začněte se zeleným perem s 10 mikrogramy přípravku Lyxumia.

- **Neaktivujte fialové pero s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia, dokud jste neskončili s používáním zeleného pera.**
- **V den, kdy si máte podat první injekci, aktivujte zelené pero.**

První aktivace Vašeho nového pera

- **Před injekční aplikací dávky** – před injekcí nejdříve musíte odstranit z nového pera nadbytečnou tekutinu. To se provádí jednorázově a postup se nazývá „aktivace“. Kroky 1 až 5 níže popisují, jak máte aktivaci provést.
- Aktivace je nutná pro ověření, že pero funguje správně a že dávka ve Vaší první injekci je správná.
- **Neopakujte** aktivaci, nebo z pera Lyxumia již nezískáte všech 14 dávek.

Obrázky níže ukazují, jak se změní aktivační okénko na injekčním tlačítku po aktivaci Vašeho pera.

Nové pero
(oranžové okénko)



Pero připravené pro injekci
(bílé okénko)



Pero je aktivováno a připraveno pro injekci. Po aktivaci okénko zůstává bílé.

Jak máte své nové pero Lyxumia aktivovat
Krok 1 Sundejte kryt pera a pero zkontrolujte



Zkontrolujte tekutinu. Má být čirá a bezbarvá, bez jakýchkoli částic. Pokud tomu tak není, pero nepoužívejte.
Kontaktujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Ujistěte se, že je aktivační okénko oranžové.

Krok 2 Nasad'te jehlu a sejměte kryty jehly



Pro aktivaci použijte **vždy novou** jehlu.
Odstraňte ochrannou fólii z vnějšího krytu jehly.

Jehlu nasměrujte proti peru. Držte ji přímo a našroubujte ji tak na pero.



Dávejte pozor, abyste se neporanil(a), pokud je jehla nezakrytá. Sejměte vnější a vnitřní kryt jehly. Vnější kryt jehly si ponechte – později ho budete potřebovat pro odstranění jehly.

Krok 3 Vytáhněte injekční tlačítko



Pevně táhněte za injekční tlačítko, dokud se nezastaví.



Šipka se nyní otočí směrem k jehle.

Krok 4 Stiskněte injekční tlačítko a držte jej, abyste odstranil(a) nadbytečnou tekutinu.



Namiřte jehlu do vhodného kontejneru (např. papírového kalíšku nebo kapesníčku), který zachytí tekutinu a bude možné ho vyhodit.

Stiskněte injekční tlačítko až na doraz. Můžete ucítit nebo uslyšet kliknutí.

Držte injekční tlačítko stlačené a pomalu napočítejte do 5, aby odkapaly poslední kapky.



Jestliže nic nevytéká, přečtěte si bod „Otázky a odpovědi“.
Ověřte, že aktivační okénko je teď bílé.

**Krok 5 Nyní je pero aktivováno.
Toto pero znovu neaktivujte.**

Jehlu použitou při aktivaci můžete použít i pro první injekci, **není** zapotřebí ji vyměňovat.
Pro aplikaci první injekce přejděte rovnou k bodu 3 - Krok C.

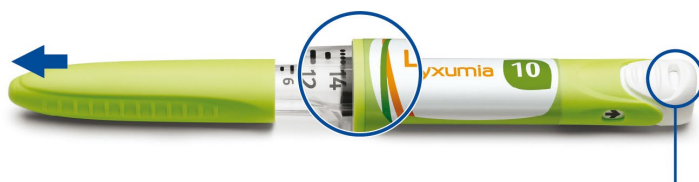
Otočte

Bod 3 – KAŽDODENNÍ POUŽÍVÁNÍ PERA

Tímto bodem se řídíte pouze v případě, že je aktivační okénko **bílé**.
Každý den si aplikujte pouze jednu dávku.



Krok A. Sundejte kryt pera a pero zkontrolujte.



Zkontrolujte roztok. Musí být čirý a bezbarvý a bez jakýchkoli částic. Není-li tomu tak, pero nepoužívejte.

Pokud jsou v roztoku vzduchové bublinky, přečtěte si bod „Otázky odpovědi“.

Zkontrolujte počet dávek v peru. Je znázorněn polohou černého pístu na stupnici počtu dávek.

Ujistěte se, že aktivační okénko je bílé. Pokud je oranžové, jděte do bodu 2.

Zkontrolujte štítek na peru, abyste ověřil(a), že máte správný lék.

Krok B. Nasadíte novou jehlu a sejměte kryty jehly



Pro každou injekci vždy použijte **novou jehlu**.
Sejměte ochrannou fólii vnějšího krytu jehly.
Jehlu nasměrujte proti peru. Držte ji přímo a našroubujte ji tak na pero.



Dávejte pozor, abyste se neporanil(a), pokud je jehla nezakrytá.

Sejměte vnější a vnitřní kryt jehly. Vnější kryt jehly si ponechte – později ho budete potřebovat pro odstranění jehly.

Krok C. Vytáhněte injekční tlačítko



Pevně táhněte za injekční tlačítko, dokud se nezastaví.



Šipka se nyní otočí směrem k jehle.

Krok D. Stiskněte injekční tlačítko a držte jej, abyste aplikoval(a) dávku.



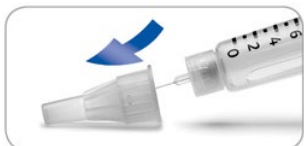
Stiskněte záhyb kůže a vpíchněte jehlu do kůže (pro upřesnění, kam máte injekci aplikovat, si přečtete bod „Místa pro aplikaci injekce“).

Stiskněte injekční tlačítko až na doraz. Můžete ucítit nebo uslyšet kliknutí.

Držte injekční tlačítko stlačené a pomalu napočítejte do 5, abyste aplikoval(a) celou dávku.

Dávka byla podána. Vytáhněte jehlu z kůže.

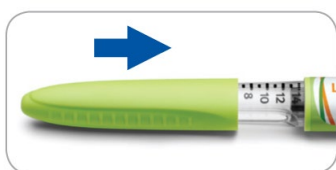
Krok E. Po každé injekci sejměte jehlu a vyhod'te ji



Položte vnější kryt jehly na rovnou podložku. Jehlu umístěte do vnějšího krytu. Vnější kryt jehly nasad'te zpět.



Otáčejte vnějším krytem jehly tak, aby zachytil jehlu, a použijte vnější kryt k odšroubování jehly z pera.



Porad'te se s lékárníkem, jak máte likvidovat jehly, které již nepoužíváte.
Na pero opět nasad'te kryt.

Krok F. Při každé injekci opakujte všechny kroky v bodě 3.

Pero vyhod'te 14 dní po aktivaci. Vyhod'te je i tehdy, když v peru ještě zbývá nějaký lék.

Poté, co jste zlikvidoval(a) zelené pero, přejděte k bodu 4 a začněte používat fialové pero.

Bod 4 – PŘECHOD NA FIALOVÉ pero

Konec používání zeleného pera s 10 mikrogramy přípravku



Zelené pero s 10 mikrogramy přípravku Lyxumia je prázdné ve chvíli, kdy černý píst dosáhne na stupnici hodnoty „0“ a injekční tlačítko již nelze úplně vytáhnout.

Jakmile je zelené pero s 10 mikrogramy přípravku Lyxumia prázdné, musíte pokračovat v léčbě podáním další injekce v určené době, pomocí fialového pera s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia. Používá se naprosto stejným způsobem.

Použití fialového pera s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia



Aktivace fialového pera s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia

Také fialové pero s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia se před použitím musí aktivovat. Proved'te všechny kroky uvedené v bodě 2.

Použití fialového pera s 20 mikrogramy

Pro aplikaci dávky z fialového pera s 20 mikrogramy přípravku Lyxumia proved'te všechny kroky uvedené v bodě 3. Opakujte bod 3 každý den při podávání injekce, dokud není pero prázdné.

Tabulka aktivace a likvidace

Do tabulky si poznamenejte datum, kdy jste aktivoval(a) své pero, a datum o 14 dní později, kdy máte pero vyhodit.

Pero	Datum aktivace	Datum likvidace
10 mikrogramů	/ /	/ /
20 mikrogramů	/ /	/ /

Uchovávání

Obecné informace

- Pera Lyxumia ukládejte na bezpečném místě mimo dohled a dosah dětí.
- Chraňte své pero Lyxumia před prachem a nečistotami.
- Po každém použití na pero opět nasad'te kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Přípravek Lyxumia nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před aktivací pera:

- Dosud nepoužitá pera uchovávejte v chladničce při 2 °C až 8 °C.
- Pera Lyxumia nezmrazujte a nepoužívejte přípravek Lyxumia, pokud byl zmrazen.
- Před použitím nechte pero ohřát na pokojovou teplotu.

Po aktivaci pera:

- Po aktivaci pero Lyxumia uchovávejte při teplotě do 30 °C. Po aktivaci nesmí být pero Lyxumia zmrazeno.
- Pero Lyxumia uchovávejte bez nasazené jehly. Nasazená jehla může způsobit kontaminaci a vniknutí vzduchu, který může ovlivnit přesnost dávkování.
- Od okamžiku aktivace je možné pero Lyxumia používat po dobu nejvýše 14 dní. Po 14 dnech používání pero Lyxumia vyhod'te. Vyhod'te je i v případě, že v peru ještě zbývá nějaký lék.

Likvidace

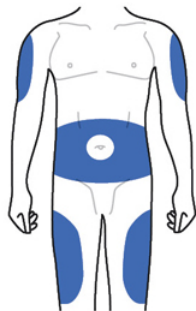
- Předtím, než pero Lyxumia vyhodíte, nasad'te na něj opět kryt.
- Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat léky, které již nepoužíváte, a pero Lyxumia vyhod'te.

Údržba

- S perem Lyxumia zacházejte opatrně.
- Vnější povrch pera můžete čistit otíráním navlhčeným hadříkem.
- Pero Lyxumia nemáčejte, nemyjte ani nepromazávejte, může tím být poškozeno.
- Pokud se obáváte, že Vaše pero Lyxumia může být poškozeno, použijte nové pero. Nezkoušejte pero opravit.

Místa pro aplikaci injekce

přední strana těla



zadní strana těla



Lyxumia se musí aplikovat injekcí pod kůži a lze ji aplikovat do libovolné oblasti, která je výše znázorněna modře. Je to oblast stehen, břicha nebo horní části paže. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak máte správně aplikovat injekci.

Otázky a odpovědi

Co když zapomenou aktivovat pero Lyxumia nebo si aplikují injekci před provedením aktivace?

Pokud jste si podal(a) injekci před aktivací pera, nenapravujte to podáním další injekce. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak si máte zkontrolovat hladinu cukru v krvi.

Co dělat, když jsou v zásobníku vzduchové bublinky?

Drobné vzduchové bublinky v zásobníku jsou normální – nemohou Vám nijak uškodit. Vaše dávka bude správná a můžete se dále řídit uvedenými instrukcemi. Pokud potřebujete pomoci, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jak postupovat, když se při aktivaci neobjeví žádná tekutina?

Jehla může být zablokovaná nebo není správně našroubována na pero. Sundejte jehlu z pera, nasadte novou a opakujte pouze krok 4 a 5. Pokud se stále neobjevuje žádná tekutina, může být Vaše pero Lyxumia poškozeno. Toto balení pera nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám pomohou.

Co dělat, když není možné stisknout injekční tlačítko až na doraz?

Jehla může být zablokovaná nebo není správně našroubována na pero. Vytáhněte jehlu z kůže a sundejte jehlu z pera. Nasadte novou jehlu a opakujte pouze kroky D a E. Pokud stále není možné stisknout injekční tlačítko až na doraz, může být vaše pero Lyxumia poškozeno. Toto balení pera nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám pomohou.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně přípravku Lyxumia nebo diabetu, poradte se se svým lékařem, lékárníkem či zdravotní sestrou, nebo kontaktujte místní zastoupení držitele rozhodnutí o registraci uvedené v příbalové informaci k přípravku Lyxumia (příloha odděleně v krabičce).