

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα  
Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα  
Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 10 μικρογραμμάρια (mcg) λιξισενατίδης (50 mcg ανά ml).

Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα  
Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 20 μικρογραμμάρια (mcg) λιξισενατίδης (100 mcg ανά ml).

### Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε δόση περιέχει 540 μικρογραμμάρια μετακρεσόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)  
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lyxumia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του σακχάρου ή/και με βασική ινσουλίνη όταν αυτά, από κοινού, με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 σχετικά με τα διαθέσιμα στοιχεία για τους διαφορετικούς συνδυασμούς).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Δόση έναρξης: Η δόση αρχίζει με 10 mcg λιξισενατίδης εφάπαξ ημερησίως για 14 ημέρες.

Δόση συντήρησης: Μια σταθερή δόση συντήρησης των 20 mcg λιξισενατίδης εφάπαξ ημερησίως αρχίζει από τη 15η ημέρα.

Για τη δόση έναρξης διατίθεται το Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

Για τη δόση συντήρησης διατίθεται το Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

Όταν το Lyxumia προστίθεται σε υπάρχουσα αγωγή με μετφορμίνη, η τρέχουσα δόση μετφορμίνης μπορεί να συνεχιστεί αμετάβλητη.

Όταν το Lyxumia προστίθεται σε υπάρχουσα αγωγή σουλφονουρίας ή με βασική ινσουλίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της σουλφονουρίας ή της βασικής ινσουλίνης για μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Το Lyxumia δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουρία λόγω αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η χρήση του Lyxumia δεν απαιτεί ειδική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, στην περίπτωση που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποια σουλφονουρία ή με βασική ινσουλίνη μπορεί να καταστεί αναγκαία η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ή η

αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης προκειμένου να ρυθμιστούν οι δόσεις της σουλφονυλουρίας ή της βασικής ινσουλίνης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία.

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου και γι' αυτό δε συνιστάται η χρήση της λιξισενατίδης σε αυτούς τους πληθυσμούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λιξισενατίδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Lyxumia πρέπει να χορηγείται υποδόρια στο μηρό, στην κοιλιά ή στο βραχίονα. Το Lyxumia δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Η ένεση χορηγείται εφάπαξ ημερησίως, εντός της ώρας πριν από οποιοδήποτε γεύμα της ημέρας. Είναι προτιμότερο η γευματική ένεση του Lyxumia να γίνεται πριν από το ίδιο γεύμα κάθε ημέρα, όταν το πιο βολικό γεύμα έχει επιλεγεί. Εάν παραλειφθεί μία δόση Lyxumia, πρέπει να χορηγηθεί εντός της ώρας πριν από το επόμενο γεύμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με τη λιξισενατίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς. Η λιξισενατίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1) έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Έχουν αναφερθεί λίγα συμβάματα οξείας παγκρεατίτιδας με τη λιξισενατίδη, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η λιξισενατίδη πρέπει να διακόπτεται. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, η λιξισενατίδη δεν επιτρέπεται να αρχίσει και πάλι. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Σοβαρά νοσήματα του γαστρεντερικού

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 μπορεί να συνδέεται με ανεπιθύμητες αντιδράσεις του γαστρεντερικού συστήματος. Η λιξισενατίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρό νόσημα του γαστρεντερικού, περιλαμβανομένης της σοβαρής γαστροπάρεσης και γι' αυτό δε συνιστάται η χρήση της λιξισενατίδης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Lyxumia μαζί με μια σουλφονουλουρία ή με βασική ινσουλίνη πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η ελάττωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της βασικής ινσουλίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Η λιξισενατίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουλουρία λόγω αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας.

#### Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης με τη λιξισενατίδη ενδέχεται να μειώσει το ρυθμό απορρόφησης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Η λιξισενατίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία απαιτούν ταχεία γαστρεντερική απορρόφηση, απαιτούν προσεκτική κλινική παρακολούθηση ή έχουν περιορισμένο θεραπευτικό εύρος. Ειδικές συστάσεις που αφορούν στη λήψη τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων παρέχονται στην παράγραφο 4.5.

#### Πληθυσμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Η συγχορήγηση λιξισενατίδης με αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) δεν έχει μελετηθεί.

#### Αφυδάτωση

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη λιξισενατίδη πρέπει να ενημερώνονται για ενδεχόμενο κίνδυνο αφυδάτωσης, ο οποίος σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του γαστρεντερικού συστήματος και να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της έλλειψης υγρών.

#### Έκδοχα

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετακρεσόλη, που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η λιξισενατίδη είναι ένα πεπτίδιο και δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450. Σε *in vitro* μελέτες που διεξήχθησαν, η λιξισενατίδη δεν επηρέασε τη δραστηριότητα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή τους μεταφορείς στον άνθρωπο.

Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης με τη λιξισενατίδη ενδέχεται να μειώσει το ρυθμό απορρόφησης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Οι ασθενείς που είτε λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους είτε λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που απαιτούν προσεκτική κλινική παρακολούθηση, πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής με λιξισενατίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με τη λιξισενατίδη πρέπει να λαμβάνονται με τυποποιημένο τρόπο. Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγηθούν μαζί με φαγητό, συνιστάται στους ασθενείς να τα λαμβάνουν, εάν είναι δυνατόν, με γεύμα κατά το οποίο δε χορηγείται λιξισενατίδη. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνονται από το στόμα και η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις οριακές τους συγκεντρώσεις, όπως τα αντιβιοτικά, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν εκείνα τα φαρμακευτικά προϊόντα τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη χορήγηση της λιξισενατίδης ή 4 ώρες μετά από αυτή.

Γαστροανθεκτικά σκευάσματα που περιέχουν ουσίες ευαίσθητες σε αποδόμηση στο στομάχι πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν από τη χορήγηση της λιξισενατίδης ή 4 ώρες μετά από αυτή.

### Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτικό μοντέλο προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της λιξισενατίδης στη γαστρική κένωση. Όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg παρακεταμόλης σε μία εφάπαξ δόση, οι τιμές AUC και  $t_{1/2}$  της παρακεταμόλης παρέμειναν αμετάβλητες, ανεξάρτητα από την ώρα χορήγησής τους (πριν ή μετά από τη χορήγηση λιξισενατίδης). Όταν χορηγήθηκαν 1 ή 4 ώρες μετά τη χορήγηση 10 mcg λιξισενατίδης, η  $C_{max}$  της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 29% και 31%, αντίστοιχα ενώ η μέση  $t_{max}$  καθυστέρησε κατά 2 και 1,75 ώρες, αντίστοιχα. Μια περαιτέρω καθυστέρηση στην  $t_{max}$  και μια μειωμένη  $C_{max}$  της παρακεταμόλης αναμενόταν με τη δόση συντήρησης των 20 mcg.

Όταν η παρακεταμόλη χορηγήθηκε 1 ώρα πριν από τη λιξισενατίδη, δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στις τιμές  $C_{max}$  και  $t_{max}$  της παρακεταμόλης.

Με βάση τα εν λόγω αποτελέσματα δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της παρακεταμόλης, αλλά η καθυστερημένη  $t_{max}$  που παρατηρήθηκε όταν η παρακεταμόλη χορηγήθηκε 1-4 ώρες μετά από τη λιξισενατίδη πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν απαιτείται ταχεία έναρξη της δράσης λόγω αποτελεσματικότητας.

### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ενός από του στόματος αντισυλληπτικού φαρμακευτικού προϊόντος (0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 0,15 mg λεβονοργεστρέλης) 1 ώρα πριν από τη λήψη 10 mcg λιξισενατίδης ή 11 ώρες μετά από αυτή, δε διαφοροποιήθηκαν οι τιμές  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  και  $t_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης.

Η χορήγηση του από του στόματος αντισυλληπτικού, 1 ώρα πριν ή 4 ώρες μετά τη χορήγηση λιξισενατίδης, δεν επηρέασε τις τιμές AUC και  $t_{1/2}$  της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης, αλλά προκάλεσε μείωση της  $C_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης κατά 52% και 39%, αντίστοιχα, ενώ η  $C_{max}$  της λεβονοργεστρέλης μειώθηκε κατά 46% και 20%, αντίστοιχα και η μέση  $t_{max}$  εμφάνισε καθυστέρηση κατά 1-3 ώρες.

Η μείωση της  $C_{max}$  έχει περιορισμένη κλινική σημασία και έτσι δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.

### Ατορβαστατίνη

Κατά τη συγχορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης μαζί με 40 mg ατορβαστατίνης το πρωί για 6 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση στην ατορβαστατίνη, ενώ μειώθηκε η  $C_{max}$  κατά 31% και η  $t_{max}$  παρουσίασε καθυστέρηση κατά 3,25 ώρες.

Τέτοιου τύπου αύξηση δεν παρατηρήθηκε για την  $t_{max}$  όταν η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε το βράδυ και η λιξισενατίδη το πρωί, αλλά οι τιμές AUC και  $C_{max}$  της ατορβαστατίνης αυξήθηκαν κατά 27% και 66%, αντίστοιχα.

Οι εν λόγω μεταβολές δεν είναι κλινικά σημαντικές και γι' αυτό δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ατορβαστατίνης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη.

### Βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης

Μετά από συγχορήγηση 25 mg βαρφαρίνης με επαναλαμβανόμενες δόσεις των 20 mcg λιξισενατίδης, δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στις τιμές AUC ή INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), ενώ μειώθηκε η  $C_{max}$  κατά 19% και εμφάνισε καθυστέρηση η  $t_{max}$  κατά 7 ώρες.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης βαρφαρίνης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη. Ωστόσο, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της τιμής INR σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή/και παράγωγα κουμαρίνης κατά την έναρξη ή το τέλος της αγωγής με λιξισενατίδη.

### Διγοξίνη

Μετά από συγχορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης με 0,25 mg διγοξίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η τιμή AUC της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε. Η  $t_{max}$  της διγοξίνης παρουσίασε καθυστέρηση κατά 1,5 ώρα και η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 26%.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη.

### Ραμπρίλη

Μετά από συγχορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης με 5 mg ραμιπρίλης κατά τη διάρκεια 6 ημερών, η τιμή AUC της ραμιπρίλης αυξήθηκε κατά 21% ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 63%. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  του δραστικού μεταβολίτη (ραμιπριλάτη) δεν επηρεάστηκαν. Η τιμή  $t_{max}$  της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης παρουσίασαν καθυστέρηση κατά 2,5 ώρες περίπου. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ραμιπρίλης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Lyxumia δε συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

##### Κύηση

Τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σχετικά με τη χρήση του Lyxumia σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση της ινσουλίνης συνιστάται όμως. Σε περίπτωση που κάποια ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή αν προκύψει εγκυμοσύνη, πρέπει να διακοπεί η αγωγή με το Lyxumia.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Lyxumia απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λιξισενατίδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με βασική ινσουλίνη, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Περισσότεροι από 2.600 ασθενείς έλαβαν Lyxumia αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή βασική ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή με ή χωρίς σουλφονουλουρία) σε 8 μεγάλες μελέτες φάσης III ελεγχόμενες είτε με εικονικό φάρμακο (placebo) είτε με το δραστικό.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ναυτία, έμετος και διάρροια. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως ήπιες μορφής και παροδικές. Επιπρόσθετα, παρουσιάστηκε υπογλυκαιμία (όταν το Lyxumia χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία ή/και με βασική ινσουλίνη) και κεφαλαλγία. Αλλεργικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών με Lyxumia.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών φάσης III, ελεγχόμενων είτε με placebo είτε με το δραστικό καθ' όλη την περίοδο της αγωγής. Στον πίνακα παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν με συχνότητα >5%, εάν η συχνότητα ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Lyxumia έναντι των ασθενών που έλαβαν όλα τα συγκριτικά φάρμακα. Ο πίνακας περιλαμβάνει επίσης τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις

που παρατηρήθηκαν με συχνότητα  $\geq 1\%$  στην ομάδα Lyxumia, εάν η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη της διπλάσιας συχνότητας που παρατηρήθηκε για την ομάδα με όλα τα συγκριτικά φάρμακα.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ορίζονται ως: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται με σειρά φθίνουσας συχνότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών φάσης III, ελεγχόμενων είτε με placebo είτε με το δραστικό καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (περιλαμβάνεται το διάστημα που υπερβαίνει τη βασική περίοδο της αγωγής των 24 εβδομάδων σε μελέτες με συνολική διάρκεια της αγωγής των  $\geq 76$  εβδομάδων).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα εμφάνισης			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γρίπη Λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού Κυστίτιδα Ιογενής λοίμωξη		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία ή/και με βασική ινσουλίνη)	Υπογλυκαιμία (σε συνδυασμό μόνο με μετφορμίνη)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Διάρροια	Δυσπεψία		Καθυστερημένη γαστρική κένωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Χολολιθίαση Χολοκυστίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνίδωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κνησμός της θέσης ένεσης		

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### *Υπογλυκαιμία*

Σε ασθενείς που ελάμβαναν το Lyxumia ως μονοθεραπεία, παρουσιάστηκε συμπτωματική υπογλυκαιμία σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 1,6% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo. Όταν το Lyxumia χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό μόνο με μετφορμίνη, παρουσιάστηκε συμπτωματική υπογλυκαιμία σε ποσοστό 7% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 4,8% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν Lyxumia σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία και μετφορμίνη, παρουσιάστηκε συμπτωματική υπογλυκαιμία σε ποσοστό 22% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 18,4% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (3,6% απόλυτη διαφορά). Όταν το Lyxumia χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη μαζί με μετφορμίνη ή και χωρίς, συμπτωματική υπογλυκαιμία παρουσιάστηκε στο 42,1% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 38,9% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (3,2% απόλυτη διαφορά).

Καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, όταν το Lyxumia χορηγήθηκε με σουλφονουλουρία μόνο, συμπτωματική υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε ποσοστό 22,7% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη έναντι 15,2% εκείνων με placebo (7,5% απόλυτη διαφορά). Όταν το Lyxumia χορηγήθηκε με σουλφονουλουρία και βασική ινσουλίνη, συμπτωματική υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε ποσοστό 47,2% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη σε σύγκριση με το 21,6% που αντιμετωπίζονταν με placebo (25,6% απόλυτη διαφορά).

Συνολικά, καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής στις ελεγχόμενες με placebo μελέτες φάσης III η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής συμπτωματικής υπογλυκαιμίας δεν ήταν συχνή (0,4% των ασθενών με λιξισενατίδη και 0,2% των ασθενών με placebo).

### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Ναυτία και έμετος ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων. Η συχνότητα εμφάνισης της ναυτίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα της λιξισενατίδης (26,1%) σε σύγκριση με την ομάδα placebo (6,2%) και η συχνότητα εμφάνισης του έμετου ήταν υψηλότερη στην ομάδα της λιξισενατίδης (10,5%) έναντι της ομάδας placebo (1,8%). Ήταν κυρίως ήπιας μορφής και παροδικές και παρουσιάστηκαν κατά τις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής. Στη συνέχεια, μειώθηκαν προοδευτικά κατά τις επόμενες εβδομάδες.

### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν Lyxumia, ενώ παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 1,4% των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων. Η πλειονότητα των αντιδράσεων ήταν ήπιας μορφής σε ένταση και συνήθως δεν κατέληγαν σε διακοπή της αγωγής.

### *Ανοσογονικότητα*

Ανάλογα με τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών ή των πεπτιδικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι ασθενείς μετά από θεραπεία με Lyxumia μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της λιξισενατίδης και στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες, ποσοστό 69,8% των ασθενών υπό λιξισενατίδη ανέπτυξαν θετικό τίτλο αντισωμάτων. Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν θετικό τίτλο αντισωμάτων ήταν παρόμοιο στο τέλος της συνολικής περιόδου αγωγής των 76 εβδομάδων. Στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, ποσοστό 32,2% των ασθενών που είχαν εμφανίσει θετικό τίτλο αντισωμάτων είχαν επίπεδα αντισωμάτων πάνω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης και στο τέλος της συνολικής περιόδου αγωγής των 76 εβδομάδων, ποσοστό 44,7% των ασθενών εμφάνισαν επίπεδα αντισωμάτων πάνω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης. Μετά από τη διακοπή της αγωγής, λίγοι ασθενείς που ανέπτυξαν θετικούς τίτλους αντισωμάτων παρακολούθηθηκαν για την κατάσταση των αντισωμάτων. Το ποσοστό μειώθηκε κατά 90% περίπου εντός 3 μηνών και 30% μετά από 6 μήνες ή αργότερα.



Η μεταβολή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>) από την έναρξη ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από τους τίτλους αντισωμάτων (θετικοί ή αρνητικοί). Από τους ασθενείς που έλαβαν λιξισενατίδη μετά από μέτρηση της HbA<sub>1c</sub>, ποσοστό 79,3% είχαν είτε αρνητικούς τίτλους αντισωμάτων ή τα επίπεδα αντισωμάτων ήταν κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης ενώ το υπόλοιπο 20,7% των ασθενών είχαν ποσοτικοποιημένα επίπεδα αντισωμάτων. Στην υποκατηγορία των ασθενών (5,2%) με τα υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων, η μέση βελτίωση της HbA<sub>1c</sub> κατά την 24η και την 76η εβδομάδα ήταν εντός κλινικά σημαντικού εύρους. Ωστόσο, υπήρχε διακύμανση στη γλυκαιμική ανταπόκριση, ενώ ποσοστό 1,9% δεν παρουσίασε μείωση της HbA<sub>1c</sub>.

Ο τίτλος αντισωμάτων (θετικός ή αρνητικός) δεν είναι αναμενόμενος της μείωσης της HbA<sub>1c</sub> για τον κάθε μεμονωμένο ασθενή.

Δεν υπήρξε διαφορά στο συνολικό προφίλ ασφάλειας των ασθενών ανεξάρτητα από τους τίτλους αντισωμάτων, με εξαίρεση την αύξηση της συχνότητας των αντιδράσεων της θέσης ένεσης (4,7% για τους ασθενείς με θετικό τίτλο αντισωμάτων σε σύγκριση με ποσοστό 2,5% των ασθενών με αρνητικό τίτλο αντισωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής). Η πλειονότητα των αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν ήπιας μορφής, ανεξάρτητα από τους τίτλους αντισωμάτων.

Δεν προέκυψε διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ του εγγενούς γλυκαγόνου ή των ενδογενών GLP-1.

#### *Αλλεργικές αντιδράσεις*

Αλλεργικές αντιδράσεις, δυνητικά σχετιζόμενες με τη λιξισενατίδη (όπως αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα και κνίδωση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών με λιξισενατίδη ενώ αλλεργικές αντιδράσεις ενδεχομένως σχετιζόμενες με το placebo παρουσιάστηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 0,1% των ασθενών κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 0,2% των ασθενών που έλαβαν λιξισενατίδη έναντι καμιάς στην ομάδα placebo. Οι περισσότερες από αυτές τις αλλεργικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ως προς την ένταση.

Μία περίπτωση αναφυλακτοειδούς αντίδρασης αναφέρθηκε κατά τις κλινικές μελέτες με τη λιξισενατίδη.

#### *Καρδιακός ρυθμός*

Σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, παρατηρήθηκε προσωρινή αύξηση του καρδιακού ρυθμού μετά από χορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης. Καρδιακές αρρυθμίες, ειδικότερα ταχυκαρδία (0,8% έναντι <0,1%) και αίσθημα παλμών (1,5% έναντι 0,8%) αναφέρθηκαν σε ασθενείς με λιξισενατίδη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίζονταν με placebo.

#### *Διακοπή του φαρμάκου*

Το ποσοστό διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,4% για τους ασθενείς που έλαβαν Lyxumia έναντι 3,2% για την ομάδα placebo κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής στην ομάδα λιξισενατίδης ήταν ναυτία (3,1%) και έμετος (1,2%).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών χορηγήθηκαν δόσεις λιξισενατίδης έως και 30 mcg δύο φορές την ημέρα σε διαβητικούς τύπου 2 σε μία μελέτη, διάρκειας 13 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό διαταραχών του γαστρεντερικού.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να αρχίζει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία σύμφωνα με τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ασθενούς, ενώ η δόση της λιξισενατίδης πρέπει να μειωθεί στη δόση που έχει χορηγηθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στον Διαβήτη, Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1), κωδικός ATC: A10BJ03.

#### Μηχανισμός δράσης

Η λιξισενατίδη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα του GLP-1. Ο υποδοχέας του GLP-1 είναι ο στόχος του εγγενούς GLP-1, μια ενδογενής ορμόνη ινκρετίνη που ενισχύει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Η δράση της λιξισενατίδης συντελείται μέσω ειδικής αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς του GLP-1, η οποία οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η λιξισενατίδη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης όταν αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος αλλά όχι σε νορμογλυκαιμία, γεγονός που περιορίζει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ταυτόχρονα, καταστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης. Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας διατηρείται ο μηχανισμός διάσωσης της έκκρισης γλυκαγόνης.

Η λιξισενατίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και συνεπώς μειώνει το ρυθμό με τον οποίο η γλυκόζη που προσλαμβάνεται με την τροφή εμφανίζεται στην κυκλοφορία.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όταν η λιξισενατίδη χορηγείται εφάπαξ ημερησίως, βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας άμεσα και παρατεταμένα τις συγκεντρώσεις τόσο της μεταγευματικής γλυκόζης όσο και της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η εν λόγω δράση στη μεταγευματική γλυκόζη επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη, διάρκειας 4 εβδομάδων έναντι λιραγλουτίδης σε δόση των 1,8 mg εφάπαξ την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η μείωση από τη βασική τιμή στην AUC<sub>0:30-4:30 ώρες</sub> της γλυκόζης στο πλάσμα μετά από ένα γεύμα ελέγχου ήταν: -12,61 h\*mmol/l (-227,25 h\*mg/dl) στην ομάδα λιξισενατίδης και -4,04 h\*mmol/l (-72,83 h\*mg/dl) στην ομάδα λιραγλουτίδης. Αυτό επιβεβαιώθηκε επίσης σε μια μελέτη 8 εβδομάδων έναντι λιραγλουτίδης, όπου χορηγήθηκε πριν από το πρωινό, σε συνδυασμό με ινσουλίνη glargine με ή χωρίς μετφορμίνη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Lyxumia αξιολογήθηκε σε εννιά τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες περιλαμβάνοντας 4.508 ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη (2.869 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη, 47,5% άνδρες και 52,5% γυναίκες, και 517 ήταν ηλικίας ≥65 ετών).

Η αποτελεσματικότητα του Lyxumia αξιολογήθηκε, επίσης, σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες, μελέτες ανοικτής επισήμανσης με φάρμακο σύγκρισης (έναντι εξενατίδης ή έναντι ινσουλίνης glulisine) και σε μία μελέτη σχετικά με το χρόνο του γεύματος (συνολικά 1.067 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Lyxumia σε ασθενείς μεγαλύτερους από 70 ετών εξετάστηκε σε μία ειδικά αφιερωμένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (176 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη, περιλαμβάνοντας 62 ασθενείς ηλικίας ≥75 ετών).

Επιπρόσθετα, σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (ELIXA) εντάχθηκαν 6.068 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και προηγούμενο οξύ στεφανιαίο

σύνδρομο (3.034 τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη, περιλαμβάνοντας 198 ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών και 655 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία).

Κατά την ολοκλήρωση των μελετών φάσης III, παρατηρήθηκε ότι ποσοστό περίπου 90% των ασθενών ήταν σε θέση να παραμείνουν στην εφάπαξ ημερήσια δόση συντήρησης των 20 mcg Lyxumia στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων.

- Γλυκαιμικός έλεγχος

Προσθήκη θεραπείας συνδυασμού με από του στόματος αντιδιαβητικά

Το Lyxumia σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουρία, πιογλιταζόνη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων έδειξε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στη HbA<sub>1c</sub>, στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα και στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών μετά από ένα γεύμα ελέγχου σε σύγκριση με το placebo στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων (πίνακες 2 και 3). Η μείωση της HbA<sub>1c</sub> ήταν σημαντική με την εφάπαξ ημερήσια χορήγηση, είτε χορηγείται το πρωί είτε το βράδυ. Η συγκεκριμένη δράση της HbA<sub>1c</sub> ήταν συνεχής σε μακροχρόνιες μελέτες έως και 76 εβδομάδων.

*Αγωγή με προσθήκη μόνο της μετφορμίνης*

Πίνακας 2: Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετφορμίνη (αποτελέσματα 24 εβδομάδων).

	Μετφορμίνη ως είδος αγωγής				
	20 mcg λιξισενατίδης (N= 160)	Εικονικό φάρμακο (N= 159)	20 mcg λιξισενατίδης		Εικονικό φάρμακο (N= 170)
			Πρωί (N= 255)	Βράδυ (N= 255)	
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Κατά την έναρξη	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>					
Κατά την έναρξη	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Σε μια μελέτη ελεγχόμενη με το δραστικό, το Lyxumia χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως έδειξε μια μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά -0,79% σε σύγκριση με -0,96% με την εξενατίδη, χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων με μέση διαφορά αγωγής 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) και σε ένα ίδιο ποσοστό ασθενών επιτεύχθηκε τιμή HbA<sub>1c</sub> μικρότερη από 7% στην ομάδα της λιξισενατίδης (48,5%) και στην ομάδα της εξενατίδης (49,8%).

Το ποσοστό εμφάνισης της ναυτίας ήταν 24,5% στην ομάδα της λιξισενατίδης σε σύγκριση με το 35,1% στην ομάδα της εξενατίδης, χορηγούμενη 2 φορές ημερησίως και η συχνότητα της

συμπτωματικής υπογλυκαιμίας με τη λιξισενατίδη ήταν 2,5% κατά τη διάρκεια της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε σύγκριση με 7,9% στην ομάδα εξενατίδης.

Σε μια 24 εβδομάδων μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, η λιξισενατίδη χορηγούμενη πριν από το κύριο γεύμα της ημέρας ήταν μη κατώτερη από τη λιξισενατίδη χορηγούμενη πριν από το πρωινό αναφορικά με τη μείωση της HbA<sub>1c</sub> (μέση μεταβολή LS από την αρχική μέτρηση: -0,65% έναντι -0,74%). Παρόμοιες μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από το ποιο γεύμα ήταν το κύριο γεύμα (πρωινό, μεσημεριανό ή βραδινό). Στο τέλος της μελέτης, 43,6% (στην ομάδα του κυρίως γεύματος) και 42,8% (στην ομάδα του πρωινού) των ασθενών πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> μικρότερη του 7%. Ναυτία αναφέρθηκε σε 14,7% και 15,5% των ασθενών και συμπτωματική υπογλυκαιμία σε 5,8% και 2,2% των ασθενών, της ομάδας του κυρίου γεύματος και της ομάδας του πρωινού, αντίστοιχα.

*Στην αγωγή προσθήκη σουλφονουλουρίας μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Πίνακας 3: Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία (αποτελέσματα 24 εβδομάδων)

	Σουλφονουλουρία ως είδος αγωγής με ή χωρίς μετφορμίνη	
	20 mcg λιξισενατίδης (N= 570)	Εικονικό φάρμακο (N= 286)
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Κατά την έναρξη	8,28	8,22
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-0,85	-0,10
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	36,4	13,5
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Κατά την έναρξη	82,58	84,52
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-1,76	-0,93

*Προσθήκη στην αγωγή με πιογλιταζόνη μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Σε μια κλινική μελέτη, η προσθήκη λιξισενατίδης μαζί με πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη, σε ασθενείς που δεν ρυθμίστηκαν ικανοποιητικά με πιογλιταζόνη, οδήγησε σε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,90% από την αρχική τιμή σε σύγκριση με μείωση κατά 0,34% από την αρχική τιμή στην ομάδα placebo κατά το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων. Κατά το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, στο 52,3% των ασθενών με λιξισενατίδη επιτεύχθηκε τιμή HbA<sub>1c</sub> μικρότερη από 7% έναντι 26,4% στην ομάδα placebo.

Κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων, αναφέρθηκε ναυτία στο 23,5% της ομάδας λιξισενατίδης σε σύγκριση με το 10,6% της ομάδας placebo και συμπτωματική υπογλυκαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 3,4% των ασθενών με λιξισενατίδη έναντι του 1,2% των ασθενών με placebo.

*Προσθήκη στην αγωγή συνδυασμού με βασική ινσουλίνη*

Το Lyxumia χορηγούμενο με τη βασική ινσουλίνη μόνο ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και μετφορμίνη ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουλουρία είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> και στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών μετά από ένα γεύμα ελέγχου σε σύγκριση με το placebo.

Πίνακας 4: Μελέτες ελεγχόμενες με placebo σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη (αποτελέσματα 24 εβδομάδων)

	Βασική ινσουλίνη ως είδος της αγωγής Μόνη ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη		Βασική ινσουλίνη ως είδος της αγωγής Μόνη ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία*	
	20 mcg λιξισενατίδης (N= 327)	Placebo (N= 166)	20 mcg λιξισενατίδης (N= 154)	Placebo (N= 157)
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Κατά την έναρξη	8,39	8,38	8,53	8,53
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Μέση διάρκεια αγωγής με βασική ινσουλίνη κατά την έναρξη (έτη)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Μέση μεταβολή στη δόση της βασικής ινσουλίνης (U)</b>				
Κατά την έναρξη	53,62	57,65	24,87	24,11
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>				
Κατά την έναρξη	87,39	89,11	65,99	65,60
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* Διεξήχθη σε ασιατικό πληθυσμό

Διεξήχθη μια κλινική μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους με ινσουλίνη ασθενείς, ανεπαρκώς ρυθμισθέντες σε από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες. Η μελέτη αυτή αποτελείτο από μια

δοκιμαστική περίοδο 12 εβδομάδων με εισαγωγή και τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine και μια περίοδο αγωγής 24 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς λάμβαναν είτε λιξισενατίδη είτε placebo σε συνδυασμό με ινσουλίνη glargine και μετφορμίνη με ή χωρίς θειαζολιδινεδιόνες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η ινσουλίνη glargine τιτλοποιείτο συνεχώς. Κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής περιόδου των 12 εβδομάδων, η προσθήκη και η τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine οδήγησε σε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 1% περίπου. Η προσθήκη λιξισενατίδης προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,71% στην ομάδα της λιξισενατίδης σε σύγκριση με 0,40% στην ομάδα placebo. Κατά το τέλος της περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, σε ποσοστό 56,3% των ασθενών με λιξισενατίδη επιτεύχθηκε τιμή HbA<sub>1c</sub> μικρότερη από 7% έναντι 38,5% στην ομάδα placebo. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, 22,4% των ασθενών με λιξισενατίδη ανέφεραν κατ' ελάχιστο ένα επεισόδιο συμπτωματικής υπογλυκαιμίας έναντι ποσοστού 13,5% στην ομάδα placebo. Η συχνότητα υπογλυκαιμίας αυξήθηκε κυρίως στην ομάδα λιξισενατίδης κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής και στη συνέχεια ήταν παρόμοια με εκείνη της ομάδας placebo.

Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε βασική ινσουλίνη συνδυασμένη με 1-3 από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες εισήχθησαν σε μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη εντατικοποίησης της ινσουλίνης. Μετά από μια βέλτιστη τιτλοποίηση 12 εβδομάδων με ινσουλίνη glargine με ή χωρίς μετφορμίνη, οι ασθενείς που ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενοι τυχαιοποιήθηκαν για να προσθέσουν μια εφάπαξ δόση λιξισενατίδης ή μια εφάπαξ δόση (QD) ινσουλίνης glulisine (και οι δύο πριν από το κυρίως γεύμα) ή ινσουλίνη glulisine χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα (TID) για 26 εβδομάδες.

Το επίπεδο μείωσης της HbA<sub>1c</sub> ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων (πίνακας 5).

Σε αντίθεση με τα άλλα δύο σχήματα θεραπευτικής αγωγής με ινσουλίνη glulisine, η λιξισενατίδη μείωσε το σωματικό βάρος (πίνακας 5).

Η συχνότητα των συμπτωματικών υπογλυκαιμικών συμβαμάτων ήταν χαμηλότερη με τη λιξισενατίδη (36%) συγκρινόμενη με την ινσουλίνη glulisine QD και TID (47% και 52%, αντίστοιχα).

Πίνακας 5: Ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε συνδυασμό βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη (αποτελέσματα 26 εβδομάδων) - (mITT) και πληθυσμός ασφάλειας

	Λιξισενατίδη	Ινσουλίνη glulisine QD	Ινσουλίνη glulisine TID
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Μεταβολή LS από την αρχική μέτρηση	-0,63	-0,58	-0,84
Μέση διαφορά LS (SE) της λιξισενατίδης έναντι 95% CI		-0,05 (0,059) (-0,170 to 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 to 0,328)
<b>Μέσο σωματικό βάρος</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Μεταβολή LS από την αρχική μέτρηση	-0,63	+1,03	+1,37
Μέση διαφορά LS (SE) της λιξισενατίδης έναντι 95% CI		-1,66 (0,305) (-2,257 to -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 to -1,396)*

\*p<0,0001

- Γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα

Οι μειώσεις στη γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν με την αγωγή Lyxumia κυμάνθηκαν μεταξύ 0,42 mmol/l και 1,19 mmol/l (7,6 έως 21,4 mg/dl) από την έναρξη έως το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε μελέτες ελεγχόμενες με placebo.

- Μεταγευματική γλυκόζη

Η αγωγή με το Lyxumia κατέληξε σε μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2 ωρών μετά από το γεύμα ελέγχου, στατιστικά ανώτερες έναντι του placebo, ανεξάρτητα από το είδος της αγωγής. Οι μειώσεις με το Lyxumia κυμάνθηκαν μεταξύ 4,51 και 7,96 mmol/l (81,2 έως 143,3 mg/dl) από την έναρξη έως το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε όλες τις μελέτες όπου έγινε μέτρηση της μεταγευματικής γλυκόζης. Ποσοστό 26,2% έως 46,8% των ασθενών είχαν μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών κάτω από 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Σωματικό βάρος

Η αγωγή με Lyxumia σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή/και σουλφονουλουρία είχε ως αποτέλεσμα τη συνεχή μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξη σε όλες τις ελεγχόμενες μελέτες, σε εύρος που κυμάνθηκε από -1,76 kg έως -2,96 kg στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων. Η μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξη σε εύρος που κυμάνθηκε από -0,38 kg έως -1,80 kg παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με λιξισενατίδη που ελάμβαναν σταθερή δόση βασικής ινσουλίνης μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία. Σε ασθενείς που άρχισαν πρόσφατα ινσουλίνη, το σωματικό βάρος παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητο στην ομάδα λιξισενατίδης, ενώ φάνηκε κάποια αύξηση στην ομάδα placebo. Η μείωση του σωματικού βάρους παρέμεινε σταθερή σε μακροχρόνιες μελέτες έως και 76 εβδομάδων. Η μείωση του σωματικού βάρους είναι ανεξάρτητη από την εμφάνιση της ναυτίας και του εμέτου.

- Λειτουργία β-κυττάρων

Οι κλινικές μελέτες με το Lyxumia έδειξαν βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, με βάση μετρήσεις όπως ο υπολογισμός του μοντέλου ομοιόστασης για τη λειτουργία β-κυττάρων (HOMA-β). Αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και βελτίωση της δεύτερης φάσης έκκρισης ινσουλίνης σε απάντηση μιας ενδοφλέβιας χορήγησης bolus γλυκόζης καταδείχθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (n=20) μετά από εφάπαξ δόση Lyxumia.

- Εκτίμηση του καρδιαγγειακού

Δεν εντοπίστηκε αύξηση στο μέσο καρδιακό ρυθμό σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III παρατηρήθηκε μέση μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης έως και 2,1 mmHg και έως 1,5 mmHg, αντίστοιχα.

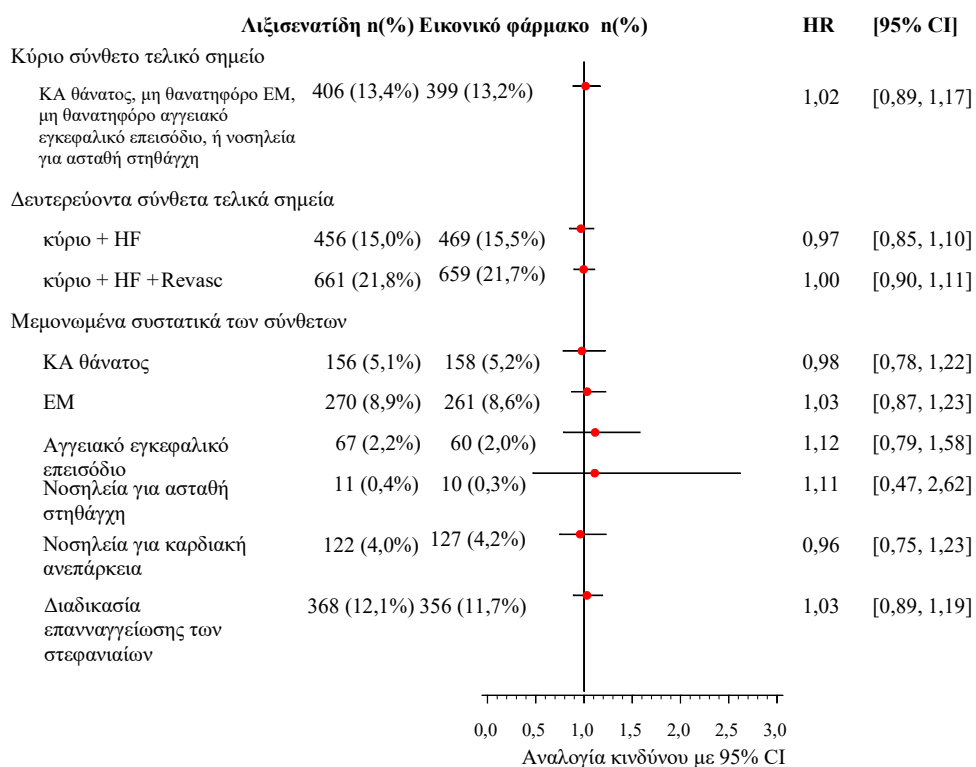
Η μελέτη ELIXA ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυεθνική μελέτη που αξιολόγησε τις καρδιαγγειακές (ΚΑ) εκβάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με λιξισενατίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά από πρόσφατο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Συνολικά, 6068 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε σε εικονικό φάρμακο, είτε σε λιξισενατίδη 20 mcg (σε συνέχεια δόσης έναρξης των 10 mcg κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων).

Ενενήντα-έξι τοις εκατό των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας ολοκλήρωσαν τη μελέτη σε συμφωνία με το πρωτόκολλο και η ζωτική κατάσταση ήταν γνωστή στο τέλος της μελέτης για το 99,0% και 98,6% των ασθενών στην ομάδα της λιξισενατίδης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν 22,4 μήνες στην ομάδα λιξισενατίδης και 23,3 μήνες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, και η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης («follow-up») της μελέτης ήταν 25,8 και 25,7 μήνες, αντίστοιχα. Η μέση HbA1c (±SD) στις ομάδες λιξισενατίδης και εικονικού φαρμάκου ήταν 7,72 (±1,32)% και 7,64 (±1,28)% κατά την αρχική μέτρηση και 7,46 (±1,51)% και 7,61 (±1,48)% στους 24 μήνες, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων σύνθετων καταληκτικών σημείων για την αποτελεσματικότητα, και τα αποτελέσματα όλων των μεμονωμένων συστατικών των σύνθετων καταληκτικών σημείων εμφανίζονται στην Εικόνα 1.

**Εικόνα 1: Διάγραμμα Forest: αναλύσεις καθενός μεμονωμένου καρδιαγγειακού συμβάματος – πληθυσμός πρόθεσης προς θεραπεία (ITT)**



ΚΑ: καρδιαγγειακός, EM: έμφραγμα του μυοκαρδίου, HF: νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, Revasc: διαδικασία επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων, HR: αναλογία κινδύνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

### Ηλικιωμένοι

#### Άτομα ηλικίας $\geq 70$ ετών

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιζισενατίδης σε άτομα ηλικίας  $\geq 70$  ετών με διαβήτη τύπου 2 αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων. Οι ευπαθείς ασθενείς, περιλαμβανομένων των ασθενών σε κίνδυνο υποσιτισμού, των ασθενών με πρόσφατα καρδιαγγειακά συμβάματα και των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νοητική δυσλειτουργία εξαιρέθηκαν. Ένα σύνολο 350 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν (λόγος τυχαιοποίησης 1:1). Συνολικά, το 37% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών (N=131) και 31% είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N=107). Οι ασθενείς έλαβαν σταθερή(ές) δόση(εις) από του στόματος αντιδιαβητικού(ών) φαρμάκου(ων) (OAD) ή/και βασική ινσουλίνη ως παράλληλη θεραπεία. Σουλφονουλουρίες ή γλινίδες δεν χρησιμοποιήθηκαν με βασική ινσουλίνη ως παράλληλη θεραπεία.

Η λιζισενατίδη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στη HbA1c (-0,64% μεταβολή συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο· 95% CI: -0,810% έως -0,464%·  $p < 0,0001$ ), από μια μέση αρχική μέτρηση της HbA1c του 8,0%.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εξαιρέσει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων που προέρχονται από μελέτες με το Lyxumia σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).



## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο ρυθμός απορρόφησης της λιξιसेνατίδης είναι ταχύς και δεν επηρεάζεται από τη δόση που χορηγήθηκε. Ανεξάρτητα από τη δόση και κατά πόσο η λιξιसेνατίδη χορηγήθηκε ως εφάπαξ ή με πολλαπλές δόσεις, η μέση  $t_{max}$  είναι 1 έως 3,5 ώρες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές διαφορές στο ρυθμό απορρόφησης όταν η λιξιसेνατίδη χορηγείται υποδόρια στην κοιλιά, στο μηρό ή στο βραχίονα.

### Κατανομή

Η λιξιसेνατίδη εμφανίζει μέτριο επίπεδο δέσμευσης (55%) με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά από υποδόρια χορήγηση της λιξιसेνατίδης ( $V_z/F$ ) είναι περίπου 100 l.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η λιξιसेνατίδη, ως πεπτίδιο, αποβάλλεται μέσω της σπειραματικής διήθησης, ακολουθούμενη από σωληναριακή επαναπορρόφηση και επακόλουθη μεταβολική αποδόμηση, καταλήγοντας σε μικρότερα πεπτίδια και αμινοξέα, που εισάγονται εκ νέου στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών.

Μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 3 ώρες περίπου και η μέση φαινομενική κάθαρση ( $CL/F$ ) ήταν περίπου 35 l/ώρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης υπολογισμένη με βάση τον τύπο του Cockcroft-Gault 60-90 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 46%, 51% και 87%, αντίστοιχα.

#### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Καθώς η λιξιसेνατίδη απεκκρίνεται κυρίως από το νεφρό, δεν έχει πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης.

#### *Φύλο*

Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης.

#### *Φυλή*

Η εθνική προέλευση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών σε Καυκάσιους, Γιαπωνέζους και Κινέζους.

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ηλικία δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς διαβήτη, η χορήγηση 20 mcg λιξιसेνατίδης είχε ως αποτέλεσμα μια μέση αύξηση στην AUC της λιξιसेνατίδης κατά 29% σε ηλικιωμένο πληθυσμό (11 άτομα ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών και 7 άτομα ηλικίας  $\geq 75$  ετών) σε σύγκριση με 18 άτομα ηλικίας 18 έως 45 ετών, που πιθανόν σχετίζεται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στην ομάδα των ηλικιωμένων.

#### *Σωματικό βάρος*

Το σωματικό βάρος δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην AUC της λιξιसेνατίδης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Σε μελέτες καρκινογένεσης, διάρκειας 2 ετών, με υποδόρια χορήγηση, εντοπίστηκαν μη θανατηφόροι όγκοι στα C-κύτταρα του θυρεοειδούς σε αρουραίους και ποντικούς και θεωρείται ότι προκαλούνται από ένα μη γονοτοξικό μηχανισμό που συντελείται μέσω του υποδοχέα του GLP-1, στον οποίο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα τα τρωκτικά. Υπερπλασία και αδένωμα στα C-κύτταρα φάνηκε με όλες τις δόσεις σε αρουραίους ενώ δεν ήταν δυνατό να οριστεί το επίπεδο της μη παρατηρηθείσας ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL). Στα ποντίκια, αυτά τα αποτελέσματα συνέβησαν σε αναλογία έκθεσης πάνω από 9,3 φορές σε σύγκριση με την έκθεση στη θεραπευτική δόση που θα είχε στον άνθρωπο. Δεν παρατηρήθηκε καρκίνωμα στα C-κύτταρα σε ποντίκια, ενώ καρκίνωμα στα C-κύτταρα εμφανίστηκε σε αρουραίους με περίπου 900πλάσια σχέση έκθεσης σε σύγκριση με τη θεραπευτική δόση για τον άνθρωπο. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης με υποδόρια χορήγηση σε ποντίκια, διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκαν 3 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος στο ενδομήτριο στην ομάδα της μέσης δόσης με στατιστικά σημαντική αύξηση, που αντιστοιχεί σε αναλογία έκθεσης 97 φορές. Δεν καταδείχθηκε δράση σε σχέση με την αγωγή.

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων και των θηλέων αρουραίων.

Αναστρέψιμες βλάβες των όρχεων και της επιδιδυμίδας παρατηρήθηκαν σε σκύλους που ελάμβαναν λιξισενατίδη. Δεν παρουσιάστηκε κάποια επίπτωση σχετιζόμενη με τη σπερματογένεση σε υγιείς άνδρες.

Σε μελέτες για την εμβρυϊκή ανάπτυξη, στους αρουραίους παρατηρήθηκαν δυσπλασίες, επιβράδυνση της ανάπτυξης, επιβράδυνση της οστεοποίησης και σκελετικές μεταβολές με όλες τις δόσεις (πενταπλάσια αναλογία έκθεσης σε σύγκριση με την έκθεση για τον άνθρωπο) και στα κουνέλια σε μεγάλες δόσεις λιξισενατίδης (αναλογία έκθεσης 32 φορές περισσότερο έναντι της έκθεσης για τον άνθρωπο). Και στα δύο είδη υπήρξε ελαφράς μορφής τοξικότητα για τη μητέρα, αποτελούμενη από μικρή κατανάλωση τροφής και μειωμένο σωματικό βάρος. Η νεογνική ανάπτυξη μειώθηκε στους αρρένες αρουραίους που εκτέθηκαν σε υψηλές δόσεις λιξισενατίδης κατά την τελευταία φάση της κύησης και το θηλασμό, με ελαφρώς αυξημένη θνητότητα που παρατηρήθηκε στους απογόνους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκερόλη 85%  
Τριωδρικό οξικό νάτριο  
Μεθειονίνη  
Μετακρεσόλη  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την πρώτη χρήση: 14 ημέρες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Να διατηρείται μακριά από τα τοιχώματα του καταψύκτη.

*Μετά την πρώτη χρήση*

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Να μη φυλάσσεται έχοντας τη βελόνα προσαρτημένη. Αφήστε το καπάκι πάνω στην πένα για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φυσίγγιο, τύπου I με ελαστικό έμβολο (βρωμοβουτυλίου), στεγανοποιημένα πώματα (αλουμινίου) με ενσωματωμένους στεγανοποιημένους δίσκους σφράγισης (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο στην εσωτερική επιφάνεια και πολυϊσοπρένιο στην εξωτερική επιφάνεια). Κάθε φυσίγγιο είναι συναρμολογημένο μέσα σε συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης.

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Κάθε πράσινη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 3 ml διαλύματος, που αποδίδει 14 δόσεις των 10 mcg.

Συσκευασία που περιέχει 1 πράσινη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Κάθε βυσσινί προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 3 ml διαλύματος, που αποδίδει 14 δόσεις των 20 mcg.

Συσκευασίες που περιέχουν 1, 2 και 6 βυσσινί προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εφόσον έχει καταψυχθεί.

Το Lyxumia μπορεί να χρησιμοποιηθεί με βελόνες για συσκευή τύπου πέννας, μίας χρήσης, πάχους 29 έως 32 gauge. Οι βελόνες για τη συσκευή τύπου πέννας δεν περιλαμβάνονται.

Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγείται να απορρίπτει τη βελόνα μετά από κάθε χρήση σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις και να φυλάσσει τη συσκευή τύπου πέννας χωρίς να είναι προσαρτημένη η βελόνα. Αυτό βοηθά στην αποφυγή μόλυνσης και ενδεχόμενης απόφραξης της βελόνας. Η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από έναν ασθενή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

EU/1/12/811/001 (1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας)

Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

EU/1/12/811/002 (1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας)

EU/1/12/811/003 (2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας)

EU/1/12/811/004 (6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Φεβρουαρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### Συσκευασία έναρξης της αγωγής

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 10 μικρογραμμάρια (mcg) λιξισενατίδης (50 mcg ανά ml).

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 20 μικρογραμμάρια (mcg) λιξισενατίδης (100 mcg ανά ml).

### Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε δόση περιέχει 540 μικρογραμμάρια μετακρεσόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lyxumia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του σακχάρου ή/και με βασική ινσουλίνη όταν αυτά, από κοινού, με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 σχετικά με τα διαθέσιμα στοιχεία για τους διαφορετικούς συνδυασμούς).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Δόση έναρξης: Η δόση αρχίζει με 10 mcg λιξισενατίδης εφάπαξ ημερησίως για 14 ημέρες.

Δόση συντήρησης: Μια σταθερή δόση συντήρησης των 20 mcg λιξισενατίδης εφάπαξ ημερησίως αρχίζει από τη 15η ημέρα.

Όταν το Lyxumia προστίθεται σε υπάρχουσα αγωγή με μετφορμίνη, η τρέχουσα δόση μετφορμίνης μπορεί να συνεχιστεί αμετάβλητη.

Όταν το Lyxumia προστίθεται σε υπάρχουσα αγωγή σουλφονουλουρίας ή με βασική ινσουλίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της βασικής ινσουλίνης για μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Το Lyxumia δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουλουρία λόγω αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η χρήση του Lyxumia δεν απαιτεί ειδική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, στην περίπτωση που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποια σουλφονουλουρία ή με βασική ινσουλίνη μπορεί να καταστεί αναγκαία η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ή η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης προκειμένου να ρυθμιστούν οι δόσεις της σουλφονουλουρίας ή της βασικής ινσουλίνης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία .

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου και γι' αυτό δε συνιστάται η χρήση της λιξισενατίδης σε αυτούς τους πληθυσμούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λιξισενατίδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Lyxumia πρέπει να χορηγείται υποδόρια στο μηρό, στην κοιλιά ή στο βραχίονα. Το Lyxumia δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Η ένεση χορηγείται εφάπαξ ημερησίως, εντός της ώρας πριν από το οποιοδήποτε γεύμα της ημέρας. Είναι προτιμότερο η γευματική ένεση του Lyxumia να γίνεται πριν από το ίδιο γεύμα κάθε ημέρα, όταν το πιο βολικό γεύμα έχει επιλεγεί. Εάν παραλειφθεί μία δόση Lyxumia, πρέπει να χορηγηθεί εντός της ώρας πριν από το επόμενο γεύμα.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με τη λιξισενατίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς. Η λιξισενατίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1) έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Έχουν αναφερθεί λίγα συμβάματα οξείας παγκρεατίτιδας με τη λιξισενατίδη, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η λιξισενατίδη πρέπει να διακόπτεται. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, η λιξισενατίδη δεν επιτρέπεται να αρχίσει και πάλι. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

### Σοβαρά νοσήματα του γαστρεντερικού

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 μπορεί να συνδέεται με ανεπιθύμητες αντιδράσεις του γαστρεντερικού συστήματος. Η λιξισενατίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρό νόσημα του γαστρεντερικού, περιλαμβανομένης της σοβαρής γαστροπάρεσης και γι' αυτό δε συνιστάται η χρήση της λιξισενατίδης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Lyxumia μαζί με μια σουλφονουλουρία ή με βασική ινσουλίνη πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η ελάττωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της βασικής ινσουλίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Η λιξισενατίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουλουρία λόγω αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας.

### Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης με τη λιξισενατίδη ενδέχεται να μειώσει το ρυθμό απορρόφησης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Η λιξισενατίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία απαιτούν ταχεία γαστρεντερική απορρόφηση, απαιτούν προσεκτική κλινική παρακολούθηση ή έχουν περιορισμένο θεραπευτικό εύρος. Ειδικές συστάσεις που αφορούν στη λήψη τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων παρέχονται στην παράγραφο 4.5.

### Πληθυσμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Η συγχορήγηση λιξισενατίδης με αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) δεν έχει μελετηθεί.

### Αφυδάτωση

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη λιξισενατίδη πρέπει να ενημερώνονται για ενδεχόμενο κίνδυνο αφυδάτωσης, ο οποίος σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του γαστρεντερικού συστήματος και να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της έλλειψης υγρών.

### Εκδοχα

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετακρεσόλη, που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η λιξισενατίδη είναι ένα πεπτίδιο και δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450. Σε *in vitro* μελέτες που διεξήχθησαν, η λιξισενατίδη δεν επηρέασε τη δραστηριότητα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή τους μεταφορείς στον άνθρωπο.

Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης με τη λιξισενατίδη ενδέχεται να μειώσει το ρυθμό απορρόφησης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Οι ασθενείς που είτε λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους είτε λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που απαιτούν προσεκτική κλινική παρακολούθηση, πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής με λιξισενατίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με τη λιξισενατίδη πρέπει να λαμβάνονται με τυποποιημένο τρόπο. Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγηθούν μαζί με φαγητό, συνιστάται στους ασθενείς να τα λαμβάνουν, εάν είναι δυνατόν, με γεύμα κατά το οποίο δε χορηγείται λιξισενατίδη.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνονται από το στόμα και η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις οριακές τους συγκεντρώσεις, όπως τα αντιβιοτικά, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν εκείνα τα φαρμακευτικά προϊόντα τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη χορήγηση της λιξισενατίδης ή 4 ώρες μετά από αυτή.

Γαστροανθεκτικά σκευάσματα που περιέχουν ουσίες ευαίσθητες σε αποδόμηση στο στομάχι πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν από τη χορήγηση της λιξισενατίδης ή 4 ώρες μετά από αυτή.

#### Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτικό μοντέλο προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της λιξισενατίδης στη γαστρική κένωση. Όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg παρακεταμόλης σε μία εφάπαξ δόση, οι τιμές AUC και  $t_{1/2}$  της παρακεταμόλης παρέμειναν αμετάβλητες, ανεξάρτητα από την ώρα χορήγησής τους (πριν ή μετά από τη χορήγηση λιξισενατίδης). Όταν χορηγήθηκαν 1 ή 4 ώρες μετά τη χορήγηση 10 mcg λιξισενατίδης, η  $C_{max}$  της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 29% και 31%, αντίστοιχα ενώ η μέση  $t_{max}$  καθυστέρησε κατά 2 και 1,75 ώρες, αντίστοιχα. Μια περαιτέρω καθυστέρηση στην  $t_{max}$  και μια μειωμένη  $C_{max}$  της παρακεταμόλης αναμενόταν με τη δόση συντήρησης των 20 mcg. Όταν η παρακεταμόλη χορηγήθηκε 1 ώρα πριν από τη λιξισενατίδη, δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στις τιμές  $C_{max}$  και  $t_{max}$  της παρακεταμόλης.

Με βάση τα εν λόγω αποτελέσματα δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της παρακεταμόλης, αλλά η καθυστερημένη  $t_{max}$  που παρατηρήθηκε όταν η παρακεταμόλη χορηγήθηκε 1-4 ώρες μετά από τη λιξισενατίδη πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν απαιτείται ταχεία έναρξη της δράσης λόγω αποτελεσματικότητας.

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ενός από του στόματος αντισυλληπτικού φαρμακευτικού προϊόντος (0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 0,15 mg λεβονοργεστρέλης) 1 ώρα πριν από τη λήψη 10 mcg λιξισενατίδης ή 11 ώρες μετά από αυτή, δε διαφοροποιήθηκαν οι τιμές  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  και  $t_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης.

Η χορήγηση του από του στόματος αντισυλληπτικού, 1 ώρα πριν ή 4 ώρες μετά τη χορήγηση λιξισενατίδης, δεν επηρέασε τις τιμές AUC και  $t_{1/2}$  της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης, αλλά προκάλεσε μείωση της  $C_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης κατά 52% και 39%, αντίστοιχα, ενώ η  $C_{max}$  της λεβονοργεστρέλης μειώθηκε κατά 46% και 20%, αντίστοιχα και η μέση  $t_{max}$  εμφάνισε καθυστέρηση κατά 1-3 ώρες.

Η μείωση της  $C_{max}$  έχει περιορισμένη κλινική σημασία και έτσι δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.

#### Ατορβαστατίνη

Κατά τη συγχορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης μαζί με 40 mg ατορβαστατίνης το πρωί για 6 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση στην ατορβαστατίνη, ενώ μειώθηκε η  $C_{max}$  κατά 31% και η  $t_{max}$  παρουσίασε καθυστέρηση κατά 3,25 ώρες.

Τέτοιου τύπου αύξηση δεν παρατηρήθηκε για την  $t_{max}$  όταν η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε το βράδυ και η λιξισενατίδη το πρωί, αλλά οι τιμές AUC και  $C_{max}$  της ατορβαστατίνης αυξήθηκαν κατά 27% και 66%, αντίστοιχα.

Οι εν λόγω μεταβολές δεν είναι κλινικά σημαντικές και γι' αυτό δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ατορβαστατίνης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη.

#### Βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης

Μετά από συγχορήγηση 25 mg βαρφαρίνης με επαναλαμβανόμενες δόσεις των 20 mcg λιξισενατίδης, δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στις τιμές AUC ή INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), ενώ μειώθηκε η  $C_{max}$  κατά 19% και εμφάνισε καθυστέρηση η  $t_{max}$  κατά 7 ώρες.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης βαρφαρίνης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη. Ωστόσο, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της τιμής INR σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή/και παράγωγα κουμαρίνης κατά την έναρξη ή το τέλος της αγωγής με λιξισενατίδη.



#### Διοξίνη

Μετά από συγχορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης με 0,25 mg διοξίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η τιμή AUC της διοξίνης δεν επηρεάστηκε. Η  $t_{max}$  της διοξίνης παρουσίασε καθυστέρηση κατά 1,5 ώρα και η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 26%.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της διοξίνης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη.

#### Ραμιπρίλη

Μετά από συγχορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης με 5 mg ραμιπρίλης κατά τη διάρκεια 6 ημερών, η τιμή AUC της ραμιπρίλης αυξήθηκε κατά 21% ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 63%. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  του δραστικού μεταβολίτη (ραμιπριλάτη) δεν επηρεάστηκαν. Η τιμή  $t_{max}$  της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης παρουσίασαν καθυστέρηση κατά 2,5 ώρες περίπου.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ραμιπρίλης όταν συγχορηγείται με λιξισενατίδη.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Lyxumia δε συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

**Κύηση** Τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σχετικά με τη χρήση του Lyxumia σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση της ινσουλίνης συνιστάται όμως. Σε περίπτωση που κάποια ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή αν προκύψει εγκυμοσύνη, πρέπει να διακοπεί η αγωγή με το Lyxumia.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Lyxumia απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στη γονιμότητα.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η λιξισενατίδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία ή με βασική ινσουλίνη, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Περισσότεροι από 2.600 ασθενείς έλαβαν Lyxumia αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουρία (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή βασική ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή με ή χωρίς σουλφονουρία) σε 8 μεγάλες μελέτες φάσης III ελεγχόμενες είτε με εικονικό φάρμακο (placebo) είτε με το δραστικό.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ναυτία, έμετος και διάρροια. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως ήπιας μορφής και παροδικές. Επιπρόσθετα, παρουσιάστηκε υπογλυκαιμία (όταν το Lyxumia χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σουλφονουρία ή/και με βασική ινσουλίνη) και κεφαλαλγία.

Αλλεργικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών με Lyxumia.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών φάσης III, ελεγχόμενων είτε με placebo είτε με το δραστικό καθ' όλη την περίοδο της αγωγής. Στον πίνακα παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν με συχνότητα >5%, εάν η συχνότητα ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Lyxumia έναντι των ασθενών που έλαβαν όλα τα συγκριτικά φάρμακα. Ο πίνακας περιλαμβάνει επίσης τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με συχνότητα  $\geq 1\%$  στην ομάδα Lyxumia, εάν η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη της διπλάσιας συχνότητας που παρατηρήθηκε για την ομάδα με όλα τα συγκριτικά φάρμακα.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ορίζονται ως: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται με σειρά φθίνουσας συχνότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών φάσης III, ελεγχόμενων είτε με placebo είτε με το δραστικό καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (περιλαμβάνεται το διάστημα που υπερβαίνει τη βασική περίοδο της αγωγής των 24 εβδομάδων σε μελέτες με συνολική διάρκεια της αγωγής των  $\geq 76$  εβδομάδων).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα εμφάνισης			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γρίπη Λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού Κυστίτιδα Ιογενής λοίμωξη		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (σε συνδυασμό με σουλφονουρία ή/και με βασική ινσουλίνη)	Υπογλυκαιμία (σε συνδυασμό μόνο με μετφορμίνη)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Διάρροια	Δυσπεψία		Καθυστερημένη γαστρική κένωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνίδωση	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Χολολιθίαση Χολοκυστίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κνησμός της θέσης ένεσης		

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### *Υπογλυκαιμία*

Σε ασθενείς που ελάμβαναν το Lyxumia ως μονοθεραπεία, παρουσιάστηκε συμπτωματική υπογλυκαιμία σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 1,6% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo. Όταν το Lyxumia χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό μόνο με μετφορμίνη, παρουσιάστηκε συμπτωματική υπογλυκαιμία σε ποσοστό 7% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 4,8% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν Lyxumia σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία και μετφορμίνη, παρουσιάστηκε συμπτωματική υπογλυκαιμία σε ποσοστό 22% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 18,4% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (3,6% απόλυτη διαφορά). Όταν το Lyxumia χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη μαζί με μετφορμίνη ή και χωρίς, συμπτωματική υπογλυκαιμία παρουσιάστηκε στο 42,1% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη και 38,9% των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με placebo καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (3,2% απόλυτη διαφορά).

Καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, όταν το Lyxumia χορηγήθηκε με σουλφονουλουρία μόνο, συμπτωματική υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε ποσοστό 22,7% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη έναντι 15,2% εκείνων με placebo (7,5% απόλυτη διαφορά). Όταν το Lyxumia χορηγήθηκε με σουλφονουλουρία και βασική ινσουλίνη, συμπτωματική υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε ποσοστό 47,2% των ασθενών που ελάμβαναν λιξισενατίδη σε σύγκριση με το 21,6% που αντιμετωπίζονταν με placebo (25,6% απόλυτη διαφορά).

Συνολικά, καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής στις ελεγχόμενες με placebo μελέτες φάσης III η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής συμπτωματικής υπογλυκαιμίας δεν ήταν συχνή (0,4% των ασθενών με λιξισενατίδη και 0,2% των ασθενών με placebo).

### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Ναυτία και έμετος ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων. Η συχνότητα εμφάνισης της ναυτίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα της λιξισενατίδης (26,1%) σε σύγκριση με την ομάδα placebo (6,2%) και η συχνότητα εμφάνισης του έμετου ήταν υψηλότερη στην ομάδα της λιξισενατίδης (10,5%) έναντι της ομάδας placebo (1,8%). Ήταν κυρίως ήπιας μορφής και παροδικές και παρουσιάστηκαν κατά τις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής. Στη συνέχεια, μειώθηκαν προοδευτικά κατά τις επόμενες εβδομάδες.

### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν Lyxumia, ενώ παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 1,4% των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων. Η πλειονότητα των αντιδράσεων ήταν ήπιας μορφής σε ένταση και συνήθως δεν κατέληγαν σε διακοπή της αγωγής.

### *Ανοσογονικότητα*

Ανάλογα με τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών ή των πεπτιδικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι ασθενείς μετά από θεραπεία με Lyxumia μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της λιξισενατίδης και στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες, ποσοστό 69,8% των ασθενών υπό λιξισενατίδη ανέπτυξαν θετικό τίτλο αντισωμάτων. Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν θετικό τίτλο αντισωμάτων ήταν παρόμοιο στο τέλος της συνολικής περιόδου αγωγής των 76 εβδομάδων. Στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, ποσοστό 32,2% των ασθενών που είχαν εμφανίσει θετικό τίτλο αντισωμάτων είχαν επίπεδα αντισωμάτων πάνω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης και στο τέλος της συνολικής περιόδου αγωγής των 76 εβδομάδων, ποσοστό 44,7% των ασθενών εμφάνισαν επίπεδα αντισωμάτων πάνω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης. Μετά από τη διακοπή της αγωγής, λίγοι ασθενείς που ανέπτυξαν θετικούς τίτλους αντισωμάτων παρακολούθηθηκαν για την κατάσταση των αντισωμάτων. Το ποσοστό μειώθηκε κατά 90% περίπου εντός 3 μηνών και 30% μετά από 6 μήνες ή αργότερα.

Η μεταβολή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>) από την έναρξη ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από τους τίτλους αντισωμάτων (θετικοί ή αρνητικοί). Από τους ασθενείς που έλαβαν λιξισενατίδη μετά από μέτρηση της HbA<sub>1c</sub>, ποσοστό 79,3% είχαν είτε αρνητικούς τίτλους αντισωμάτων ή τα επίπεδα αντισωμάτων ήταν κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης ενώ το υπόλοιπο 20,7% των ασθενών είχαν ποσοτικοποιημένα επίπεδα αντισωμάτων. Στην υποκατηγορία των ασθενών (5,2%) με τα υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων, η μέση βελτίωση της HbA<sub>1c</sub> κατά την 24η και την 76η εβδομάδα ήταν εντός κλινικά σημαντικού εύρους. Ωστόσο, υπήρχε διακύμανση στη γλυκαιμική ανταπόκριση, ενώ ποσοστό 1,9% δεν παρουσίασε μείωση της HbA<sub>1c</sub>.

Ο τίτλος αντισωμάτων (θετικός ή αρνητικός) δεν είναι αναμενόμενος της μείωσης της HbA<sub>1c</sub> για τον κάθε μεμονωμένο ασθενή.

Δεν υπήρξε διαφορά στο συνολικό προφίλ ασφάλειας των ασθενών ανεξάρτητα από τους τίτλους αντισωμάτων, με εξαίρεση την αύξηση της συχνότητας των αντιδράσεων της θέσης ένεσης (4,7% για τους ασθενείς με θετικό τίτλο αντισωμάτων σε σύγκριση με ποσοστό 2,5% των ασθενών με αρνητικό τίτλο αντισωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής). Η πλειονότητα των αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν ήπιες μορφής, ανεξάρτητα από τους τίτλους αντισωμάτων.

Δεν προέκυψε διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ του εγγενούς γλυκαγόνου ή των ενδογενών GLP-1.

#### *Αλλεργικές αντιδράσεις*

Αλλεργικές αντιδράσεις, δυνητικά σχετιζόμενες με τη λιξισενατίδη (όπως αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα και κνίδωση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών με λιξισενατίδη ενώ αλλεργικές αντιδράσεις ενδεχομένως σχετιζόμενες με το placebo παρουσιάστηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 0,1% των ασθενών κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 0,2% των ασθενών που έλαβαν λιξισενατίδη έναντι καμιάς στην ομάδα placebo. Οι περισσότερες από αυτές τις αλλεργικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ως προς την ένταση.

Μία περίπτωση αναφυλακτοειδούς αντίδρασης αναφέρθηκε κατά τις κλινικές μελέτες με τη λιξισενατίδη.

#### *Καρδιακός ρυθμός*

Σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, παρατηρήθηκε προσωρινή αύξηση του καρδιακού ρυθμού μετά από χορήγηση 20 mcg λιξισενατίδης. Καρδιακές αρρυθμίες, ειδικότερα ταχυκαρδία (0,8% έναντι <0,1%) και αίσθημα παλμών (1,5% έναντι 0,8%) αναφέρθηκαν σε ασθενείς με λιξισενατίδη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίζονταν με placebo.

#### *Διακοπή του φαρμάκου*

Το ποσοστό διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,4% για τους ασθενείς που έλαβαν Lyxumia έναντι 3,2% για την ομάδα placebo κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής στην ομάδα λιξισενατίδης ήταν ναυτία (3,1%) και έμετος (1,2%).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών χορηγήθηκαν δόσεις λιξισενατίδης έως και 30 mcg δύο φορές την ημέρα σε διαβητικούς τύπου 2 σε μία μελέτη, διάρκειας 13 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό διαταραχών του γαστρεντερικού.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να αρχίζει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία σύμφωνα με τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ασθενούς, ενώ η δόση της λιξισενατίδης πρέπει να μειωθεί στη δόση που έχει χορηγηθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στον Διαβήτη, Ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1), κωδικός ATC: A10BJ03.

#### Μηχανισμός δράσης

Η λιξισενατίδη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα του GLP-1. Ο υποδοχέας του GLP-1 είναι ο στόχος του εγγενούς GLP-1, μια ενδογενής ορμόνη ινκρετίνη που ενισχύει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Η δράση της λιξισενατίδης συντελείται μέσω ειδικής αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς του GLP-1, η οποία οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η λιξισενατίδη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης όταν αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος αλλά όχι σε νορμογλυκαιμία, γεγονός που περιορίζει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ταυτόχρονα, καταστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης. Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας διατηρείται ο μηχανισμός διάσωσης της έκκρισης γλυκαγόνης.

Η λιξισενατίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και συνεπώς μειώνει το ρυθμό με τον οποίο η γλυκόζη που προσλαμβάνεται με την τροφή εμφανίζεται στην κυκλοφορία.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όταν η λιξισενατίδη χορηγείται εφάπαξ ημερησίως, βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας άμεσα και παρατεταμένα τις συγκεντρώσεις τόσο της μεταγευματικής γλυκόζης όσο και της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η εν λόγω δράση στη μεταγευματική γλυκόζη επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη, διάρκειας 4 εβδομάδων έναντι λιραγλουτίδης σε δόση των 1,8 mg εφάπαξ την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η μείωση από τη βασική τιμή στην AUC<sub>0:30-4:30 ώρες</sub> της γλυκόζης στο πλάσμα μετά από ένα γεύμα ελέγχου ήταν: -12,61 h\*mmol/l (-227,25 h\*mg/dl) στην ομάδα λιξισενατίδης και -4,04 h\*mmol/l (-72,83 h\*mg/dl) στην ομάδα λιραγλουτίδης. Αυτό επιβεβαιώθηκε επίσης σε μια μελέτη 8 εβδομάδων έναντι λιραγλουτίδης, όπου χορηγήθηκε πριν από το πρωινό, σε συνδυασμό με ινσουλίνη glargine με ή χωρίς μετφορμίνη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Lyxumia στο γλυκαιμικό έλεγχο αξιολογήθηκε σε εννιά τυχαίοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες περιλαμβάνοντας 4.508 ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη (2.869 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη, 47,5% άνδρες και 52,5% γυναίκες, και 517 ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών).

Η αποτελεσματικότητα του Lyxumia αξιολογήθηκε, επίσης, σε δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες, μελέτες ανοικτής επισήμανσης με φάρμακο σύγκρισης (έναντι εξενατίδης ή έναντι ινσουλίνης glulisine) και σε μία μελέτη σχετικά με το χρόνο του γεύματος (συνολικά 1.067 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Lyxumia σε ασθενείς μεγαλύτερους από 70 ετών εξετάστηκε σε μία ειδικά αφιερωμένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (176 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη, περιλαμβάνοντας 62 ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών).

Επιπρόσθετα, σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (ELIXA) εντάχθηκαν 6.068 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και προηγούμενο οξύ στεφανιαίο

σύνδρομο (3.034 τυχαιοποιήθηκαν στη λιξισενατίδη, περιλαμβάνοντας 198 ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών και 655 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία).

Κατά την ολοκλήρωση των μελετών φάσης III, παρατηρήθηκε ότι ποσοστό περίπου 90% των ασθενών ήταν σε θέση να παραμείνουν στην εφάπαξ ημερήσια δόση συντήρησης των 20 mcg Lyxumia στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων.

- Γλυκαιμικός έλεγχος

Προσθήκη θεραπείας συνδυασμού με από του στόματος αντιδιαβητικά

Το Lyxumia σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουρία, πιογλιταζόνη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων έδειξε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στη HbA<sub>1c</sub>, στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα και στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών μετά από ένα γεύμα ελέγχου σε σύγκριση με το placebo στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων (πίνακες 2 και 3). Η μείωση της HbA<sub>1c</sub> ήταν σημαντική με την εφάπαξ ημερήσια χορήγηση, είτε χορηγείται το πρωί είτε το βράδυ. Η συγκεκριμένη δράση της HbA<sub>1c</sub> ήταν συνεχής σε μακροχρόνιες μελέτες έως και 76 εβδομάδων.

*Αγωγή με προσθήκη μόνο της μετφορμίνης*

Πίνακας 2: Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετφορμίνη (αποτελέσματα 24 εβδομάδων).

	Μετφορμίνη ως είδος αγωγής				
	20 mcg λιξισενατίδης (N= 160)	Εικονικό φάρμακο (N= 159)	20 mcg λιξισενατίδης		Εικονικό φάρμακο (N= 170)
			Πρωί (N= 255)	Βράδυ (N= 255)	
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Κατά την έναρξη	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>					
Κατά την έναρξη	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Σε μια μελέτη ελεγχόμενη με το δραστικό, το Lyxumia χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως έδειξε μια μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά -0,79% σε σύγκριση με -0,96% με την εξενατίδη, χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων με μέση διαφορά αγωγής 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) και σε ένα ίδιο ποσοστό ασθενών επιτεύχθηκε τιμή HbA<sub>1c</sub> μικρότερη από 7% στην ομάδα της λιξισενατίδης (48,5%) και στην ομάδα της εξενατίδης (49,8%).

Το ποσοστό εμφάνισης της ναυτίας ήταν 24,5% στην ομάδα της λιξισενατίδης σε σύγκριση με το 35,1% στην ομάδα της εξενατίδης, χορηγούμενη 2 φορές ημερησίως και η συχνότητα της

συμπτωματικής υπογλυκαιμίας με τη λιξισενατίδη ήταν 2,5% κατά τη διάρκεια της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε σύγκριση με 7,9% στην ομάδα εξενατίδης.

Σε μια 24 εβδομάδων μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, η λιξισενατίδη χορηγούμενη πριν από το κύριο γεύμα της ημέρας ήταν μη κατώτερη από τη λιξισενατίδη χορηγούμενη πριν από το πρωινό αναφορικά με τη μείωση της HbA<sub>1c</sub> (μέση μεταβολή LS από την αρχική μέτρηση: -0,65% έναντι -0,74%). Παρόμοιες μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από το ποιο γεύμα ήταν το κύριο γεύμα (πρωινό, μεσημεριανό ή βραδινό). Στο τέλος της μελέτης, 43,6% (στην ομάδα του κυρίως γεύματος) και 42,8% (στην ομάδα του πρωινού) των ασθενών πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> μικρότερη του 7%. Ναυτία αναφέρθηκε σε 14,7% και 15,5% των ασθενών και συμπτωματική υπογλυκαιμία σε 5,8% και 2,2% των ασθενών, της ομάδας του κυρίου γεύματος και της ομάδας του πρωινού, αντίστοιχα.

*Στην αγωγή προσθήκη σουλφονουλουρίας μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Πίνακας 3: Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία (αποτελέσματα 24 εβδομάδων)

	Σουλφονουλουρία ως είδος αγωγής με ή χωρίς μετφορμίνη	
	20 mcg λιξισενατίδης (N= 570)	Εικονικό φάρμακο (N= 286)
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Κατά την έναρξη	8,28	8,22
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-0,85	-0,10
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	36,4	13,5
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Κατά την έναρξη	82,58	84,52
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-1,76	-0,93



*Προσθήκη στην αγωγή με πιογλιταζόνη μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Σε μια κλινική μελέτη, η προσθήκη λιξισενατίδης μαζί με πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη, σε ασθενείς που δεν ρυθμίστηκαν ικανοποιητικά με πιογλιταζόνη, οδήγησε σε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,90% από την αρχική τιμή σε σύγκριση με μείωση κατά 0,34% από την αρχική τιμή στην ομάδα placebo κατά το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων. Κατά το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, στο 52,3% των ασθενών με λιξισενατίδη επιτεύχθηκε τιμή HbA<sub>1c</sub> μικρότερη από 7% έναντι 26,4% στην ομάδα placebo.

Κατά τη βασική περίοδο αγωγής των 24 εβδομάδων, αναφέρθηκε ναυτία στο 23,5% της ομάδας λιξισενατίδης σε σύγκριση με το 10,6% της ομάδας placebo και συμπτωματική υπογλυκαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 3,4% των ασθενών με λιξισενατίδη έναντι του 1,2% των ασθενών με placebo.

*Προσθήκη στην αγωγή συνδυασμού με βασική ινσουλίνη*

Το Lyxumia χορηγούμενο με τη βασική ινσουλίνη μόνο ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και μετφορμίνη ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουλουρία είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> και στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών μετά από ένα γεύμα ελέγχου σε σύγκριση με το placebo.

Πίνακας 4: Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη (αποτελέσματα 24 εβδομάδων)

	Βασική ινσουλίνη ως είδος της αγωγής Μόνη ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη		Βασική ινσουλίνη ως είδος της αγωγής Μόνη ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία*	
	20 mcg λιξισενατίδης (N= 327)	Εικονικό φάρμακο (N= 166)	20 mcg λιξισενατίδης (N= 154)	Εικονικό φάρμακο (N= 157)
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Κατά την έναρξη	8,39	8,38	8,53	8,53
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Μέση διάρκεια αγωγής με βασική ινσουλίνη κατά την έναρξη (έτη)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Μέση μεταβολή στη δόση της βασικής ινσουλίνης (U)</b>				
Κατά την έναρξη	53,62	57,65	24,87	24,11
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>				
Κατά την έναρξη	87,39	89,11	65,99	65,60
LS μέση αλλαγή από την έναρξη	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* Διεξήχθη σε ασιατικό πληθυσμό

Διεξήχθη μια κλινική μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους με ινσουλίνη ασθενείς, ανεπαρκώς ρυθμισθέντες σε από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες. Η μελέτη αυτή αποτελείτο από μια

δοκιμαστική περίοδο 12 εβδομάδων με εισαγωγή και τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine και μια περίοδο αγωγής 24 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς λάμβαναν είτε λιξισενατίδη είτε placebo σε συνδυασμό με ινσουλίνη glargine και μετφορμίνη με ή χωρίς θειαζολιδινεδιόνες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η ινσουλίνη glargine τιτλοποιείτο συνεχώς.

Κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής περιόδου των 12 εβδομάδων, η προσθήκη και η τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine οδήγησε σε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 1% περίπου. Η προσθήκη λιξισενατίδης προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,71% στην ομάδα της λιξισενατίδης σε σύγκριση με 0,40% στην ομάδα placebo. Κατά το τέλος της περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, σε ποσοστό 56,3% των ασθενών με λιξισενατίδη επιτεύχθηκε τιμή HbA<sub>1c</sub> μικρότερη από 7% έναντι 38,5% στην ομάδα placebo.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων, 22,4% των ασθενών με λιξισενατίδη ανέφεραν κατ' ελάχιστο ένα επεισόδιο συμπτωματικής υπογλυκαιμίας έναντι ποσοστού 13,5% στην ομάδα placebo. Η συχνότητα υπογλυκαιμίας αυξήθηκε κυρίως στην ομάδα λιξισενατίδης κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής και στη συνέχεια ήταν παρόμοια με εκείνη της ομάδας placebo.

Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε βασική ινσουλίνη συνδυασμένη με 1-3 από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες εισήχθησαν σε μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη εντατικοποίησης της ινσουλίνης. Μετά από μια βέλτιστη τιτλοποίηση 12 εβδομάδων με ινσουλίνη glargine με ή χωρίς μετφορμίνη, οι ασθενείς που ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενοι τυχαιοποιήθηκαν για να προσθέσουν μια εφάπαξ δόση λιξισενατίδης ή μια εφάπαξ δόση (QD) ινσουλίνης glulisine (και οι δύο πριν από το κυρίως γεύμα) ή ινσουλίνη glulisine χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα (TID) για 26 εβδομάδες.

Το επίπεδο μείωσης της HbA<sub>1c</sub> ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων (πίνακας 5).

Σε αντίθεση με τα άλλα δύο σχήματα θεραπευτικής αγωγής με ινσουλίνη glulisine, η λιξισενατίδη μείωσε το σωματικό βάρος (πίνακας 5).

Η συχνότητα των συμπτωματικών υπογλυκαιμικών συμβαμάτων ήταν χαμηλότερη με τη λιξισενατίδη (36%) συγκρινόμενη με την ινσουλίνη glulisine QD και TID (47% και 52%, αντίστοιχα).

Πίνακας 5: Ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε συνδυασμό βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη (αποτελέσματα 26 εβδομάδων) - (mITT) και πληθυσμός ασφάλειας

	Λιξισενατίδη	Ινσουλίνη glulisine QD	Ινσουλίνη glulisine TID
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Μεταβολή LS από την αρχική μέτρηση	-0,63	-0,58	-0,84
Μέση διαφορά LS (SE) της λιξισενατίδης έναντι 95% CI		-0,05 (0,059) (-0,170 to 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 to 0,328)
<b>Μέσο σωματικό βάρος</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Μεταβολή LS από την αρχική μέτρηση	-0,63	+1,03	+1,37
Μέση διαφορά LS (SE) της λιξισενατίδης έναντι 95% CI		-1,66 (0,305) (-2,257 to -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 to -1,396)*

\*p<0,0001

- Γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα

Οι μειώσεις στη γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν με την αγωγή Lyxumia κυμάνθηκαν μεταξύ 0,42 mmol/l και 1,19 mmol/l (7,6 έως 21,4 mg/dl) από την έναρξη έως το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε μελέτες ελεγχόμενες με placebo.

- Μεταγευματική γλυκόζη

Η αγωγή με το Lyxumia κατέληξε σε μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2 ωρών μετά από το γεύμα ελέγχου, στατιστικά ανώτερες έναντι του placebo, ανεξάρτητα από το είδος της αγωγής. Οι μειώσεις με το Lyxumia κυμάνθηκαν μεταξύ 4,51 και 7,96 mmol/l (81,2 έως 143,3 mg/dl) από την έναρξη έως το τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων σε όλες τις μελέτες όπου έγινε μέτρηση της μεταγευματικής γλυκόζης. Ποσοστό 26,2% έως 46,8% των ασθενών είχαν μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών κάτω από 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Σωματικό βάρος

Η αγωγή με Lyxumia σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή/και σουλφονουλουρία είχε ως αποτέλεσμα τη συνεχή μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξη σε όλες τις ελεγχόμενες μελέτες, σε εύρος που κυμάνθηκε από -1,76 kg έως -2,96 kg στο τέλος της βασικής περιόδου αγωγής των 24 εβδομάδων. Η μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξη σε εύρος που κυμάνθηκε από -0,38 kg έως -1,80 kg παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με λιξισενατίδη που ελάμβαναν σταθερή δόση βασικής ινσουλίνης μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία. Σε ασθενείς που άρχισαν πρόσφατα ινσουλίνη, το σωματικό βάρος παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητο στην ομάδα λιξισενατίδης, ενώ φάνηκε κάποια αύξηση στην ομάδα placebo. Η μείωση του σωματικού βάρους παρέμεινε σταθερή σε μακροχρόνιες μελέτες έως και 76 εβδομάδων. Η μείωση του σωματικού βάρους είναι ανεξάρτητη από την εμφάνιση της ναυτίας και του εμέτου.

- Λειτουργία β-κυττάρων

Οι κλινικές μελέτες με το Lyxumia έδειξαν βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, με βάση μετρήσεις όπως ο υπολογισμός του μοντέλου ομοιόστασης για τη λειτουργία β-κυττάρων (HOMA-β). Αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και βελτίωση της δεύτερης φάσης έκκρισης ινσουλίνης σε απάντηση μιας ενδοφλέβιας χορήγησης bolus γλυκόζης καταδείχθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (n=20) μετά από εφάπαξ δόση Lyxumia.

- Εκτίμηση του καρδιαγγειακού

Δεν εντοπίστηκε αύξηση στο μέσο καρδιακό ρυθμό σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III παρατηρήθηκε μέση μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης έως και 2,1 mmHg και έως 1,5 mmHg, αντίστοιχα.

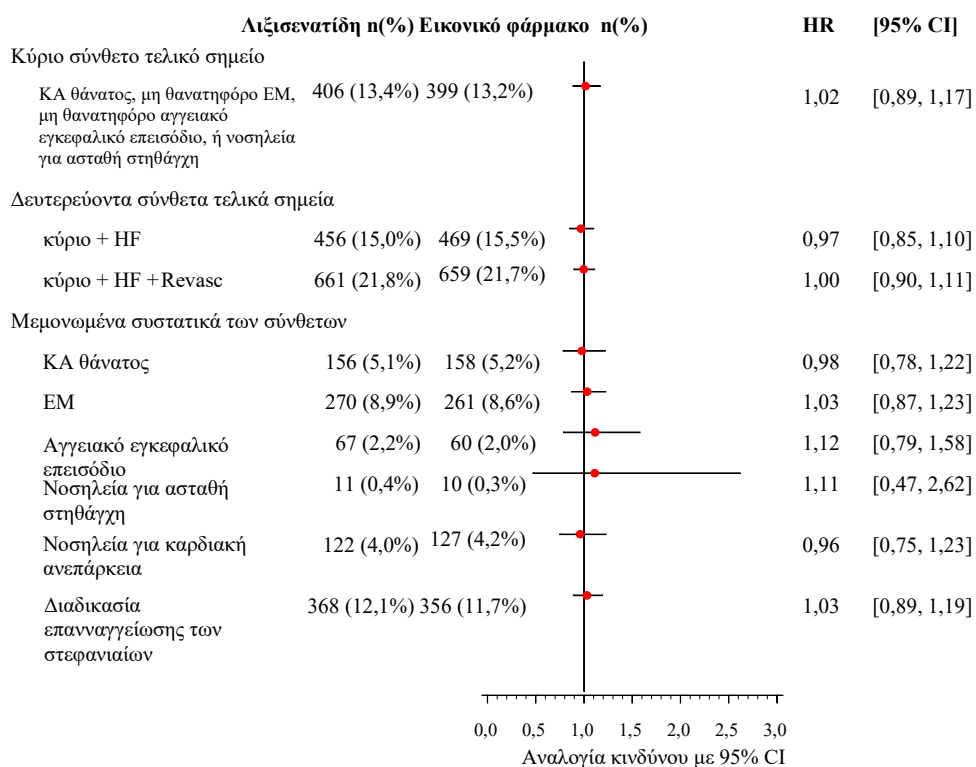
Η μελέτη ELIXA ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυεθνική μελέτη που αξιολόγησε τις καρδιαγγειακές (ΚΑ) εκβάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με λιξισενατίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά από πρόσφατο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Συνολικά, 6068 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε σε εικονικό φάρμακο, είτε σε λιξισενατίδη 20 mcg (σε συνέχεια δόσης έναρξης των 10 mcg κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων).

Ενενήντα-έξι τοις εκατό των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας ολοκλήρωσαν τη μελέτη σε συμφωνία με το πρωτόκολλο και η ζωτική κατάσταση ήταν γνωστή στο τέλος της μελέτης για το 99,0% και 98,6% των ασθενών στην ομάδα της λιξισενατίδης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αντιμετώπισης ήταν 22,4 μήνες στην ομάδα λιξισενατίδης και 23,3 μήνες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, και η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης («follow-up») της μελέτης ήταν 25,8 και 25,7 μήνες, αντίστοιχα. Η μέση HbA1c (±SD) στις ομάδες λιξισενατίδης και εικονικού φαρμάκου ήταν 7,72 (±1,32)% και 7,64 (±1,28)% κατά την αρχική μέτρηση και 7,46 (±1,51)% και 7,61 (±1,48)% στους 24 μήνες, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων σύνθετων καταληκτικών σημείων για την αποτελεσματικότητα, και τα αποτελέσματα όλων των μεμονωμένων συστατικών των σύνθετων καταληκτικών σημείων εμφανίζονται στην Εικόνα 1.

**Εικόνα 1: Διάγραμμα Forest: αναλύσεις καθενός μεμονωμένου καρδιαγγειακού συμβάματος – πληθυσμός πρόθεσης προς θεραπεία (ITT)**



ΚΑ: καρδιαγγειακός, EM: έμφραγμα του μυοκαρδίου, HF: νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, Revasc: διαδικασία επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων, HR: αναλογία κινδύνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

### Ηλικιωμένοι

#### *Άτομα ηλικίας $\geq 70$ ετών*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιξισενατίδης σε άτομα ηλικίας  $\geq 70$  ετών με διαβήτη τύπου 2 αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων. Οι ευπαθείς ασθενείς, περιλαμβανομένων των ασθενών σε κίνδυνο υποσιτισμού, των ασθενών με πρόσφατα καρδιαγγειακά συμβάματα και των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νοητική δυσλειτουργία εξαιρέθηκαν. Ένα σύνολο 350 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν (λόγος τυχαιοποίησης 1:1). Συνολικά, το 37% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών (N=131) και 31% είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N=107). Οι ασθενείς έλαβαν σταθερή(ές) δόση(εις) από του στόματος αντιδιαβητικού(ών) φαρμάκου(ων) (OAD) ή/και βασική ινσουλίνη ως παράλληλη θεραπεία. Σουλφονουλουρίες ή γλινίδες δεν χρησιμοποιήθηκαν με βασική ινσουλίνη ως παράλληλη θεραπεία.

Η λιξισενατίδη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στη HbA1c (-0,64% μεταβολή συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο· 95% CI: -0,810% έως -0,464%·  $p < 0,0001$ ), από μια μέση αρχική μέτρηση της HbA1c του 8,0%.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εξαιρέσει υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων που προέρχονται από μελέτες με το Lyxumia σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο ρυθμός απορρόφησης της λιξιसेνατίδης είναι ταχύς και δεν επηρεάζεται από τη δόση που χορηγήθηκε. Ανεξάρτητα από τη δόση και κατά πόσο η λιξιसेνατίδη χορηγήθηκε ως εφάπαξ ή με πολλαπλές δόσεις, η μέση  $t_{max}$  είναι 1 έως 3,5 ώρες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές διαφορές στο ρυθμό απορρόφησης όταν η λιξιसेνατίδη χορηγείται υποδόρια στην κοιλιά, στο μηρό ή στο βραχίονα.

### Κατανομή

Η λιξιसेνατίδη εμφανίζει μέτριο επίπεδο δέσμευσης (55%) με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά από υποδόρια χορήγηση της λιξιसेνατίδης ( $V_z/F$ ) είναι περίπου 100 l.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η λιξιसेνατίδη, ως πεπτίδιο, αποβάλλεται μέσω της σπειραματικής διήθησης, ακολουθούμενη από σωληναριακή επαναπορρόφηση και επακόλουθη μεταβολική αποδόμηση, καταλήγοντας σε μικρότερα πεπτίδια και αμινοξέα, που εισάγονται εκ νέου στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών.

Μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 3 ώρες περίπου και η μέση φαινομενική κάθαρση ( $CL/F$ ) ήταν περίπου 35 l/ώρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης υπολογισμένη με βάση τον τύπο του Cockcroft-Gault 60-90 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 46%, 51% και 87%, αντίστοιχα.

#### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Καθώς η λιξιसेνατίδη απεκκρίνεται κυρίως από το νεφρό, δεν έχει πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης.

#### *Φύλο*

Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης.

#### *Φυλή*

Η εθνική προέλευση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών σε Καυκάσιους, Γιαπωνέζους και Κινέζους.

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ηλικία δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιξιसेνατίδης. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς διαβήτη, η χορήγηση 20 mg λιξιसेνατίδης είχε ως αποτέλεσμα μια μέση αύξηση στην AUC της λιξιसेνατίδης κατά 29% σε ηλικιωμένο πληθυσμό (11 άτομα ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών και 7 άτομα ηλικίας  $\geq 75$  ετών) σε σύγκριση με 18 άτομα ηλικίας 18 έως 45 ετών, που πιθανόν σχετίζεται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στην ομάδα των ηλικιωμένων.

#### *Σωματικό βάρος*

Το σωματικό βάρος δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην AUC της λιξιसेνατίδης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Σε μελέτες καρκινογένεσης, διάρκειας 2 ετών, με υποδόρια χορήγηση, εντοπίστηκαν μη θανατηφόροι όγκοι στα C-κύτταρα του θυρεοειδούς σε αρουραίους και ποντικούς και θεωρείται ότι προκαλούνται από ένα μη γονοτοξικό μηχανισμό που συντελείται μέσω του υποδοχέα του GLP-1, στον οποίο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα τα τρωκτικά. Υπερπλασία και αδένωμα στα C-κύτταρα φάνηκε με όλες τις δόσεις σε αρουραίους ενώ δεν ήταν δυνατό να οριστεί το επίπεδο της μη παρατηρηθείσας ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL). Στα ποντίκια, αυτά τα αποτελέσματα συνέβησαν σε αναλογία έκθεσης πάνω από 9,3 φορές σε σύγκριση με την έκθεση στη θεραπευτική δόση που θα είχε στον άνθρωπο. Δεν παρατηρήθηκε καρκίνωμα στα C-κύτταρα σε ποντίκια, ενώ καρκίνωμα στα C-κύτταρα εμφανίστηκε σε αρουραίους με περίπου 900πλάσια σχέση έκθεσης σε σύγκριση με τη θεραπευτική δόση για τον άνθρωπο. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης με υποδόρια χορήγηση σε ποντίκια, διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκαν 3 περιπτώσεις αδenoκαρκινώματος στο ενδομήτριο στην ομάδα της μέσης δόσης με στατιστικά σημαντική αύξηση, που αντιστοιχεί σε αναλογία έκθεσης 97 φορές. Δεν καταδείχθηκε δράση σε σχέση με την αγωγή.

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων και των θηλέων αρουραίων.

Αναστρέψιμες βλάβες των όρχεων και της επιδιδυμίδας παρατηρήθηκαν σε σκύλους που ελάμβαναν λιξισενατίδη. Δεν παρουσιάστηκε κάποια επίπτωση σχετιζόμενη με τη σπερματογένεση σε υγιείς άνδρες.

Σε μελέτες για την εμβρυϊκή ανάπτυξη, στους αρουραίους παρατηρήθηκαν δυσπλασίες, επιβράδυνση της ανάπτυξης, επιβράδυνση της οστεοποίησης και σκελετικές μεταβολές με όλες τις δόσεις (πενταπλάσια αναλογία έκθεσης σε σύγκριση με την έκθεση για τον άνθρωπο) και στα κουνέλια σε μεγάλες δόσεις λιξισενατίδης (αναλογία έκθεσης 32 φορές περισσότερο έναντι της έκθεσης για τον άνθρωπο). Και στα δύο είδη υπήρξε ελαφράς μορφής τοξικότητα για τη μητέρα, αποτελούμενη από μικρή κατανάλωση τροφής και μειωμένο σωματικό βάρος. Η νεογνική ανάπτυξη μειώθηκε στους αρρένες αρουραίους που εκτέθηκαν σε υψηλές δόσεις λιξισενατίδης κατά την τελευταία φάση της κύησης και το θηλασμό, με ελαφρώς αυξημένη θνητότητα που παρατηρήθηκε στους απογόνους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκερόλη 85%  
Τριυδρικό οξικό νάτριο  
Μεθειονίνη  
Μετακρεσόλη  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την πρώτη χρήση: 14 ημέρες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Να διατηρείται μακριά από τα τοιχώματα του καταψύκτη.

*Μετά την πρώτη χρήση*

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Να μη φυλάσσεται έχοντας τη βελόνα προσαρτημένη. Αφήστε το καπάκι πάνω στην πένα για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### Συσκευασία έναρξης της αγωγής

Γυάλινο φυσίγγιο, τύπου I με ελαστικό έμβολο (βρωμοβουτυλίου), στεγανοποιημένα πώματα (αλουμινίου) με ενσωματωμένους στεγανοποιημένους δίσκους σφράγισης (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο στην εσωτερική επιφάνεια και πολυϊσοπρένιο στην εξωτερική επιφάνεια). Κάθε φυσίγγιο είναι συναρμολογημένο μέσα σε συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης.

Συσκευασία που περιέχει 1 πράσινη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα και 1 βυσσίני προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

Κάθε πράσινη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 3 ml διαλύματος, που αποδίδει 14 δόσεις των 10 mcg.

Κάθε βυσσίני προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 3 ml διαλύματος, που αποδίδει 14 δόσεις των 20 mcg.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εφόσον έχει καταψυχθεί.

Το Lyxumia μπορεί να χρησιμοποιηθεί με βελόνες για συσκευή τύπου πένας, μίας χρήσης, πάχους 29 έως 32 gauge. Οι βελόνες για τη συσκευή τύπου πένας δεν περιλαμβάνονται.

Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγείται να απορρίπτει τη βελόνα μετά από κάθε χρήση σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις και να φυλάσσει τη συσκευή τύπου πένας χωρίς να είναι προσαρτημένη η βελόνα. Αυτό βοηθά στην αποφυγή μόλυνσης και ενδεχόμενης απόφραξης της βελόνας. Η συσκευή τύπου πένας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από έναν ασθενή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/811/005 (1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας + 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Φεβρουαρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Λιξισενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 10 μικρογραμμάρια λιξισενατίδης (50 μικρογραμμάρια ανά ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: γλυκερόλη 85%, τριυδρικό οξικό νάτριο, μεθειονίνη, μετακρεσόλη (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες), υδροχλωρικό οξύ και διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 3 ml (14 δόσεις)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένας 14 ημέρες μετά την πρώτη χρήση

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Πριν από την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Να διατηρείται μακριά από τα τοιχώματα του καταψύκτη.

Μετά την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Αφήστε το καπάκι στη συσκευή τύπου πέννας για να προστατεύεται από το φως.

Να μη φυλάσσεται έχοντας τη βελόνα προσαρτημένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/811/001 - 1 συσκευή τύπου πέννας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lyxumia 10

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Λιξισενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 20 μικρογραμμάρια λιξισενατίδης (100 μικρογραμμάρια ανά ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: γλυκερόλη 85%, τριυδρικό οξικό νάτριο, μεθειονίνη, μετακρεσόλη (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες), υδροχλωρικό οξύ και διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 3 ml (14 δόσεις)

2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας των 3 ml (2x14 δόσεις)

6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας των 3 ml (6x14 δόσεις)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένας 14 ημέρες μετά την πρώτη χρήση



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Πριν από την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Να διατηρείται μακριά από τα τοιχώματα του καταψύκτη.

Μετά την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Αφήστε το καπάκι στη συσκευή τύπου πένα για να προστατεύεται από το φως.

Να μη φυλάσσεται έχοντας τη βελόνα προσαρτημένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/811/002 - 1 συσκευή τύπου πένα

EU/1/12/811/003 - 2 συσκευές τύπου πένα

EU/1/12/811/004 - 6 συσκευές τύπου πένα

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lyxumia 20

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Λιξισενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δόση (0,2 ml) περιέχει 10 ή 20 μικρογραμμάρια λιξισενατίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: γλυκερόλη 85%, τριυδρικό οξικό νάτριο, μεθειονίνη, μετακρεσόλη (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες), υδροχλωρικό οξύ και διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Συσκευασία έναρξης της αγωγής

Κάθε συσκευασία με 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας για σχήμα αγωγής 4 εβδομάδων περιέχει:

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 3 ml με 14 δόσεις των 10 μικρογραμμαρίων

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 3 ml με 14 δόσεις των 20 μικρογραμμαρίων

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Υποδόρια χρήση

*Εκτυπώνεται εσωτερικά:*

Διαβάστε τις Οδηγίες Χρήσης προσεκτικά πριν από τη χρήση της συσκευής τύπου πέννας Lyxumia.

Πρέπει να αρχίσετε την αγωγή σας με την πράσινη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia

10 μικρογραμμάρια.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένας 14 ημέρες μετά την πρώτη χρήση

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Πριν από την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Να διατηρείται μακριά από τα τοιχώματα του καταψύκτη.

Μετά την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Αφήστε το καπάκι στη συσκευή τύπου πένας για να προστατεύεται από το φως.

Να μη φυλάσσεται έχοντας τη βελόνα προσαρτημένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/811/005 - 2 συσκευές τύπου πένας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lyxumia  
10  
20

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Lyxumia 10 mcg ένεση  
Λιξισενατίδη

Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

BN

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

3 ml (14 δόσεις)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Lyxumia 20 mcg ένεση  
Λιξισενατίδη

Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

BN

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

3 ml (14 δόσεις)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα λιξισενατίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lyxumia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Lyxumia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Lyxumia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Lyxumia
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Lyxumia και ποια είναι η χρήση του

Το Lyxumia περιέχει τη δραστική ουσία λιξισενατίδη.

Είναι ένα ενέσιμο φάρμακο που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει τον οργανισμό σας να ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας όταν αυτά είναι πολύ υψηλά. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2.

Το Lyxumia χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση του διαβήτη όταν δεν είναι αρκετά να ρυθμίσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Αυτά μπορεί να είναι:

- Από του στόματος αντιδιαβητικά (όπως μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, σουλφονουρίες) ή/και
- Βασική ινσουλίνη, μια μορφή ινσουλίνης που δρα όλη την ημέρα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Lyxumia

##### Μην χρησιμοποιήσετε το Lyxumia

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη λιξισενατίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Lyxumia:

- Εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 ή διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη που παρουσιάζεται όταν ο οργανισμός αδυνατεί να εξουδετερώσει τη γλυκόζη επειδή δεν υπάρχει αρκετή ινσουλίνη), δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο δεν είναι για εσάς
- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)

- Εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα στο στομάχι ή στο έντερο, όπως ένα νόσημα των μυών του στομάχου, που ονομάζεται «γαστροπάρεση» και οδηγεί σε καθυστερημένη κένωση του στομάχου
- Εάν έχετε σοβαρό νόσημα των νεφρών ή βρίσκεστε σε αιμοκάθαρση, καθώς δε συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμάκου.
- Σε περίπτωση που επίσης παίρνετε σουλφονουλουρία ή βασική ινσουλίνη. Αυτό επειδή μπορεί να παρουσιαστούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Ο γιατρός σας ενδέχεται να επιθυμεί να ελέγξει τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας και στη συνέχεια να αποφασίσει να μειώσει τη δόση της βασικής ινσουλίνης ή της σουλφονουλουρίας. Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη και σουλφονουλουρία.
- Σε περίπτωση που παίρνετε άλλα φάρμακα, καθώς υπάρχουν άλλα φάρμακα όπως αντιβιοτικά ή γαστροανθεκτικά δισκία ή κάψουλες που δεν πρέπει να παραμένουν επί μακρόν στο στομάχι σας (βλέπε παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Lyxumia»).
- Εάν εκδηλώσετε απώλεια υγρών/αφυδάτωση, π.χ. σε περίπτωση εμέτου, ναυτίας και διάρροιας. Είναι σημαντικό να αποφεύγετε την αφυδάτωση, πίνοντας άφθονα υγρά, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής με Lyxumia.
- Εάν υποφέρετε από καρδιολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια ή πρήξιμο στην περιοχή των αστραγάλων, μολονότι υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Δεν υπάρχει εμπειρία με το Lyxumia σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών και έτσι η χρήση του Lyxumia δε συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Lyxumia**

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Η δράση ορισμένων φαρμάκων που καταπίνετε μπορεί να επηρεαστεί από το Lyxumia. Κάποια φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά ή τα γαστροανθεκτικά δισκία ή οι κάψουλες που δεν πρέπει να παραμένουν επί μακρόν στο στομάχι σας μπορεί να χρειαστεί να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή 4 ώρες μετά από τη χορήγηση του Lyxumia.

### **Κύηση και θηλασμός**

Το Lyxumia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη. Δεν είναι γνωστό εάν το Lyxumia μπορεί να βλάψει το έμβρυό σας.

Το Lyxumia δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό, εάν το Lyxumia απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν χρησιμοποιείτε το Lyxumia με κάποια σουλφονουλουρία ή με βασική ινσουλίνη, μπορεί να έχετε χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Αυτό ενδέχεται να σας δυσκολέψει να συγκεντρώνεστε και πιθανόν να αισθάνεστε ζάλη ή υπνηλία. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές.

## Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Lyxumia

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει μετακρεσόλη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

## 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Lyxumia

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### Πόση ποσότητα να χορηγήσετε

- Η δόση έναρξης είναι 10 μικρογραμμάρια εφάπαξ την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες – για τη χορήγηση θα χρησιμοποιηθεί η **πράσινη** συσκευή τύπου πέννας.
- Στη συνέχεια, η δόση θα είναι 20 μικρογραμμάρια εφάπαξ την ημέρα – χρησιμοποιώντας τη **βυσσινί** συσκευή τύπου πέννας.

### Πότε να χορηγήσετε

Χορηγήστε το Lyxumia εντός της ώρας πριν από οποιοδήποτε γεύμα της ημέρας. Κατά προτίμηση, ενέστε το Lyxumia πριν από το ίδιο γεύμα κάθε ημέρα, όταν έχετε επιλέξει το πιο βολικό γεύμα για την ένεσή σας.

### Πού να χορηγήσετε

Χορηγήστε το Lyxumia με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια) στην περιοχή του στομάχου (κοιλιά), στο άνω μέρος του ποδιού (στο μηρό) ή στο βραχίονα.

## Μάθετε πώς να χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

Πριν χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας για πρώτη φορά, ο γιατρός ή ο(η) νοσοκόμος(α) σας θα σας δείξει πώς να χορηγήσετε το Lyxumia.

- **Πάντοτε να διαβάζετε τις «Οδηγίες Χρήσης» που παρέχονται στο κείμενο σε πλαίσιο.**
- **Πάντοτε να χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πέννας όπως περιγράφεται σε αυτές τις «Οδηγίες Χρήσης».**

## Άλλες σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας

Στις «Οδηγίες Χρήσης» παρατίθενται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης της συσκευής τύπου πέννας. Τα πλέον σημαντικά σημεία είναι:

- Πριν από κάθε ένεση να χρησιμοποιείτε πάντοτε μία νέα βελόνα. Πρέπει να απορρίπτετε τη βελόνα μετά από κάθε χρήση, σε έναν κατάλληλο περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα, ακολουθώντας τις κατά τόπους συστάσεις. Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τη νοσοκόμα ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με την απόρριψη των αιχμηρών αντικειμένων.
- Να χρησιμοποιείτε μόνο βελόνες που είναι συμβατές για χρήση με τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia (ανατρέξτε στις «Οδηγίες Χρήσης»).

- **Πρέπει να ενεργοποιείτε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia πριν τη χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.** Αυτό γίνεται για να βεβαιωθείτε ότι λειτουργεί κανονικά και ότι η δόση για την πρώτη σας ένεση είναι σωστή.
- Εάν νομίζετε ότι η συσκευή τύπου πέννας Lyxumia ενδέχεται να έχει κάποια βλάβη, μην τη χρησιμοποιήσετε. Να πάρετε μια νέα. Μην προσπαθήσετε να επιδιορθώσετε τη συσκευή τύπου πέννας.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Lyxumia από την κανονική**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα Lyxumia από όση θα έπρεπε, επικοινωνήστε με το γιατρό σας άμεσα. Η μεγαλύτερη δόση Lyxumia μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδιαθεσία ή να είστε αδιάθετος(η).

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Lyxumia**

Εάν παραλείψετε μία δόση Lyxumia, μπορείτε να τη χορηγήσετε εντός της ώρας πριν από το επόμενο σας γεύμα. Μην πάρετε διπλή δόση την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε την ένεση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Lyxumia**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Lyxumia χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Lyxumia, ενδέχεται να αυξηθούν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (όπως αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Lyxumia. Θα πρέπει να ζητήσετε άμεση ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε συμπτώματα όπως οίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού που προκαλούν δυσκολία στην αναπνοή.

Σταματήστε να παίρνετε το Lyxumia και επικοινωνήστε με ένα γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έντονο και επίμονο πόνο στην κοιλιά (περιοχή του στομάχου), ο οποίος ενδέχεται να φτάνει μέχρι την πλάτη σας, όπως επίσης ναυτία και έμετο, επειδή μπορεί να είναι σημείο φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Lyxumia και ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες (συχνότητα πολύ συχνή) ήταν ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας) και έμετος. Ως επί το πλείστον, οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν ήπιες και συνήθως υποχωρούσαν με την πάροδο του χρόνου.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Διάρροια
- Πονοκέφαλος
- Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία), ιδιαίτερα όταν το Lyxumia χρησιμοποιείται με ινσουλίνη ή κάποια σουλφονουρία

Τα προειδοποιητικά σημεία του χαμηλού σακχάρου στο αίμα μπορεί να περιλαμβάνουν κρύο ιδρώτα, ψυχρό ωχρό δέρμα, πονοκέφαλο, αίσθημα υπνηλίας, αδυναμίας, ζάλης, σύγχυσης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα πείνας, ταχυκαρδία και αίσθημα εκνευρισμού. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει τι πρέπει να κάνετε αν εμφανίσετε χαμηλό σάκχαρο στο αίμα.

Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί εάν επίσης παίρνετε κάποια σουλφονυλουρία ή βασική ινσουλίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να ελαττώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Lyxumia.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Γρίπη
- Κρυολόγημα (λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- Αίσθημα ζάλης
- Βαρυστομαχιά (δυσπεψία)
- Οσφυαλγία
- Κυστίτιδα
- Ιογενής λοίμωξη
- Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (όταν το Lyxumia χορηγείται μαζί με μετφορμίνη)
- Υπνηλία
- Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (όπως φαγούρα).

Όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια: ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα

- Κνίδωση
- Χολόλιθοι
- Φλεγμονή της χοληδόχου κύστης

Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια: ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα

- Καθυστέρηση στη γαστρική κένωση

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον(τη) νοσοκόμο(α) σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Lyxumia**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της συσκευής τύπου πένα και στο κουτί μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

#### Πριν από την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Να διατηρείται μακριά από τα τοιχώματα του καταψύκτη.

#### Κατά τη διάρκεια χρήσης της συσκευής τύπου πένα

Η συσκευή τύπου πένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες όταν τη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε. Να μην τη φυλάσσετε έχοντας τη βελόνα προσαρτημένη. Όταν δε χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πένα, πρέπει να διατηρείτε το καπάκι στη συσκευή τύπου πένα για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Lyxumia

- Η δραστική ουσία είναι η λιξισενατίδη.
- Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα: Κάθε δόση περιέχει 10 μικρογραμμάρια λιξισενατίδης (50 μικρογραμμάρια ανά ml).
- Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα: Κάθε δόση περιέχει 20 μικρογραμμάρια λιξισενατίδης (100 μικρογραμμάρια ανά ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκερόλη 85%, τριυδρικό οξικό νάτριο, μεθειονίνη, μετακρεσόλη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Lyxumia και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Lyxumia είναι ένα διαυγές και άχρωμο ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε γυάλινο φυσιγγίο το οποίο είναι τοποθετημένο μέσα σε μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Κάθε πράσινη συσκευή τύπου πένας Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα περιέχει 3 ml διαλύματος, όπου αποδίδονται 14 δόσεις των 10 μικρογραμμάτων. Συσκευασία με 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Κάθε βυσσινί συσκευή τύπου πένας Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα περιέχει 3 ml διαλύματος, όπου αποδίδονται 14 δόσεις των 20 μικρογραμμάτων. Συσκευασίες με 1, 2 ή 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Επίσης διατίθεται προς χρήση μια συσκευασία έναρξης της αγωγής κατά τις πρώτες 28 ημέρες της αγωγής. Η συσκευασία έναρξης της αγωγής περιέχει μία πράσινη συσκευή τύπου πένας του Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα και μία βυσσινί συσκευή τύπου πένας του Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

### Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

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

**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

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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

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



**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Λιξισενατίδη

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 14 δόσεις, όπου η κάθε δόση περιέχει **10 μικρογραμμάρια σε 0,2 ml**.

### 1η ενότητα – ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

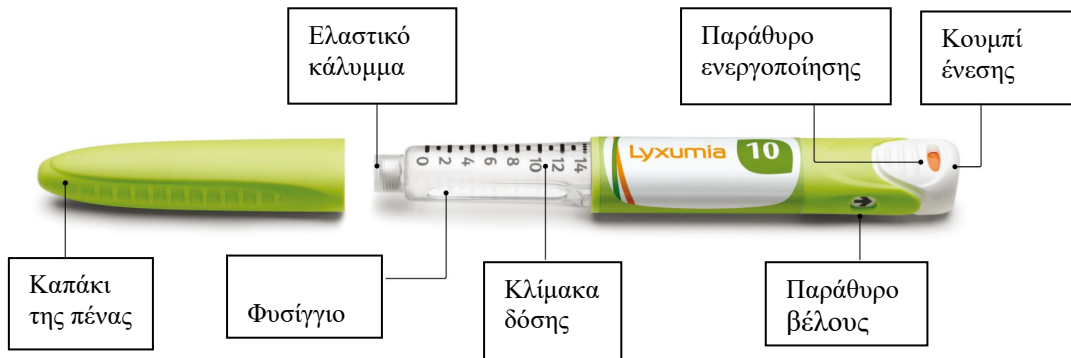
**Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προσεκτικά πριν από τη χρήση της συσκευής τύπου πέννας Lyxumia.** Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών για μελλοντική αναφορά.

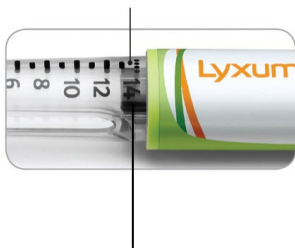
### Πληροφορίες αναφορικά με τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia

Το Lyxumia διατίθεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας για ένεση.

- **Να χορηγείτε μόνο μία δόση την ημέρα.**
- Κάθε συσκευή τύπου πέννας Lyxumia περιέχει 14 προκαθορισμένες δόσεις. Δεν απαιτείται μέτρηση της κάθε δόσης.
- Πριν από τη χρήση της συζητήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας σχετικά με τον κατάλληλο τρόπο χορήγησης της ένεσης.
- Εάν δεν μπορείτε να ακολουθήσετε πλήρως από μόνος(η) σας όλες τις οδηγίες ή δεν είστε σε θέση να χειριστείτε τη συσκευή τύπου πέννας (για παράδειγμα, εάν έχετε προβλήματα όρασης), να τη χρησιμοποιήσετε μόνο εφόσον θα έχετε βοήθεια.

### Σχετικά με τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia



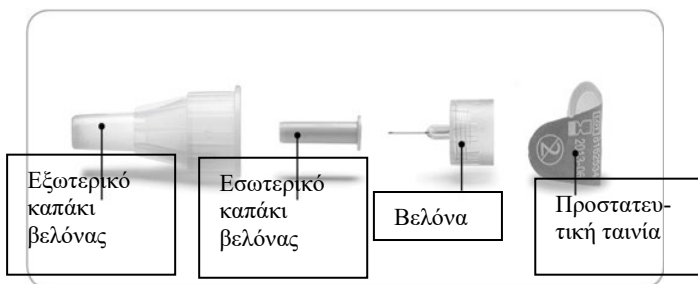


#### Μαύρο έμβολο

Το έμβολο θα κινείται κατά μήκος της κλίμακας της δόσης μετά από κάθε ένεση. Στο παραπάνω παράδειγμα, ο αριθμός της δόσης δείχνει ότι έχουν απομείνει 13 ενέσεις.

- Αυτή η συσκευή τύπου πένας είναι μόνο για ένα άτομο. Μην τη μοιράζεστε με κάποιον άλλο.
- Να ελέγχετε πάντοτε την ετικέτα για να εξασφαλίσετε ότι έχετε τη σωστή συσκευή τύπου πένας Lyxumia. Επίσης, να ελέγχετε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Χρησιμοποιώντας λανθασμένο φάρμακο, μπορεί να αποβεί επιβλαβές για την υγεία σας.
- Μην προσπαθήσετε να αφαιρέσετε υγρό από το φουσίγγιο, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα.

#### Σχετικά με τη βελόνα σας (θα την προμηθευτείτε χωριστά)



- Να χρησιμοποιείτε μόνο βελόνες που έχουν εγκριθεί για χρήση με το Lyxumia. Να χρησιμοποιείτε βελόνες μίας χρήσης για συσκευές τύπου πένας των 29 έως 32 gauge με τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia. Ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας ποιο είναι το καλύτερο πάχος (gauge) και μήκος της βελόνας για εσάς.
- Εάν κάποιος άλλος άτομο σας κάνει την ένεση, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή από αυτό για να αποφευχθεί τυχαίος τραυματισμός από τη βελόνα. Αυτό ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη.
- Για κάθε ένεση πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια νέα βελόνα. Αυτό βοηθά στην αποφυγή μόλυνσης του Lyxumia ή ενδεχόμενη απόφραξη της βελόνας.

## 2η ενότητα – ΞΕΚΙΝΩΝΤΑΣ

- **Ενεργοποιήστε τη συσκευή τύπου πένας την ίδια ημέρα που θα κάνετε την πρώτη σας ένεση**

#### Πρώτα ενεργοποιήστε τη νέα σας συσκευή τύπου πένας

- **Πριν από τη χορήγηση της δόσης** – πριν κάνετε την ένεση, κατ' αρχήν πρέπει να αφαιρέσετε την περίσσεια υγρού από τη νέα σας συσκευή τύπου πένας. Αυτό πραγματοποιείται μία φορά και ονομάζεται διαδικασία «ενεργοποίησης». Πιο κάτω, το 1ο έως και το 5ο βήμα δείχνουν πώς θα το εφαρμόσετε.
- Η ενεργοποίηση διεξάγεται για να διασφαλίσετε ότι η συσκευή τύπου πένας λειτουργεί κανονικά και ότι η δόση για την πρώτη σας ένεση είναι σωστή.
- **Μην επαναλάβετε** τη διαδικασία ενεργοποίησης ή δε θα έχετε τις 14 δόσεις από τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia.

Παρακάτω οι εικόνες δείχνουν πώς μετά την ενεργοποίηση αλλάζει το παράθυρο ενεργοποίησης στο κουμπί της ένεσης της συσκευής τύπου πένα.

**Νέα συσκευή τύπου πένα**  
(πορτοκαλί παράθυρο)



**Συσκευή τύπου πένα έτοιμη για τις ενέσεις**  
(λευκό παράθυρο)



Η πένα έχει ενεργοποιηθεί και είναι έτοιμη για τις ενέσεις. Το παράθυρο μετά την ενεργοποίηση παραμένει λευκό.

**Πώς να ενεργοποιήσετε τη νέα σας συσκευή τύπου πένα Lyxumia**

**1ο βήμα Αφαιρέστε το καπάκι της πένα και ελέγξτε τη συσκευή τύπου πένα**



Ελέγξτε το υγρό. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σωματίδια. Εάν δεν είναι έτσι, μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευή τύπου πένα.

Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(τη) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας.

Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι πορτοκαλί.

**2ο βήμα Προσαρτήστε μια βελόνα και αφαιρέστε τα καπάκια της βελόνας**



Πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια **νέα βελόνα** για την ενεργοποίηση.

Αφαιρέστε την προστατευτική ταινία από το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.

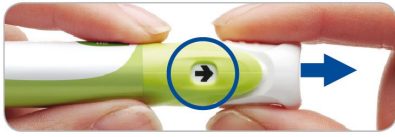
Ευθυγραμμίστε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πένα. Κρατείστε την σε ευθεία καθώς τη βιδώνετε.



Προσέξτε να μην τραυματιστείτε όταν είναι εκτεθειμένη η βελόνα.

Αφαιρέστε τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό καπάκι της βελόνας. Φυλάξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε αργότερα τη βελόνα.

### 3ο βήμα Τραβήξτε προς τα έξω το κουμπί της ένεσης



Τραβήξτε προς τα έξω σταθερά το κουμπί της ένεσης μέχρι να σταματήσει.



Το βέλος τώρα σημαδεύει προς τη βελόνα.

### 4ο βήμα Πιέστε και κρατήστε το κουμπί της ένεσης για να απομακρυνθεί η περίσσεια του υγρού



Σημαδέψτε με τη βελόνα σε ένα κατάλληλο δοχείο (όπως ένα χάρτινο ποτήρι ή ένα χαρτομάντιλο) για να μαζέψει το υγρό έτσι ώστε να μπορεί να αφαιρεθεί.

**Πιέστε τελείως το κουμπί της ένεσης.** Μπορεί να αισθανθείτε ή να ακούσετε τον ήχο «κλικ».

**Κρατήστε πατημένο το κουμπί της ένεσης και μετρήστε αργά έως το 5 προκειμένου να απομακρυνθούν οι τελευταίες σταγόνες.**



Στην περίπτωση που δεν εξέλθει υγρό, ανατρέξτε στην ενότητα «Ερωτήσεις και απαντήσεις».  
Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι τώρα λευκό.

### 5ο βήμα Τώρα η συσκευή τύπου πένα είναι ενεργοποιημένη.

**Μην ενεργοποιήσετε και πάλι αυτή τη συσκευή τύπου πένα.**

**Δε χρειάζεται να αντικαταστήσετε τη βελόνα μεταξύ της ενεργοποίησης και της πρώτης σας ένεσης. Για την πρώτη σας ένεση, πηγαίnete απευθείας στην 3η ενότητα – Βήμα Γ.**

**Γυρίστε**

### **3η ενότητα – ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**Να ακολουθήσετε αυτή την ενότητα μόνο όταν το παράθυρο της ενεργοποίησης είναι λευκό. Να χορηγείτε μόνο μία δόση κάθε ημέρα.**



**Βήμα Α. Αφαιρέστε το καπάκι της πέννας και ελέγξτε τη συσκευή τύπου πέννας**



Ελέγξτε το υγρό. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σωματίδια. Εάν δεν είναι έτσι, μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευή τύπου πέννας.

Σε περίπτωση φυσαλίδων αέρα, ανατρέξτε στην ενότητα «Ερωτήσεις και απαντήσεις».

Ελέγξτε τον αριθμό των δόσεων στη συσκευή τύπου πέννας. Αυτό φαίνεται όταν το μαύρο έμβολο βρίσκεται στην κλίμακα της δόσης.

Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι λευκό. Στην περίπτωση που είναι πορτοκαλί, πηγαίnete στη 2η ενότητα.

Ελέγξτε την ετικέτα στη συσκευή τύπου πέννας για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

**Βήμα Β. Προσαρτήστε μια νέα βελόνα και αφαιρέστε τα καπάκια της βελόνας**



Πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια **νέα βελόνα** για την κάθε ένεση.

Αφαιρέστε την προστατευτική ταινία από το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.

Ευθυγραμμίστε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πέννας. Κρατείστε την σε ευθεία καθώς τη βιδώνετε.



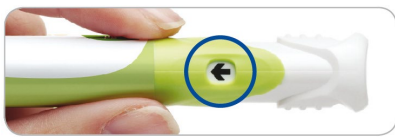
Προσέξτε να μην τραυματιστείτε όταν είναι εκτεθειμένη η βελόνα.

Αφαιρέστε τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό καπάκι της βελόνας. Φυλάξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε αργότερα τη βελόνα.

**Βήμα Γ. Τραβήξτε προς τα έξω το κουμπί της ένεσης**



**Τραβήξτε προς τα έξω σταθερά το κουμπί της ένεσης μέχρι να σταματήσει.**



Το βέλος τώρα σημαδεύει προς τη βελόνα.

**Βήμα Δ. Πιέστε και κρατήστε το κουμπί της ένεσης για να χορηγήσετε τη δόση**



Πιάστε μια πτυχή του δέρματος και εισάγετε τη βελόνα (ανατρέξτε στην ενότητα «Θέσεις ένεσης» σχετικά με το πού μπορεί να γίνει η ένεση).

**Πιέστε τελείως το κουμπί της ένεσης.** Μπορεί να αισθανθείτε ή να ακούσετε τον ήχο «κλικ».

**Κρατήστε πατημένο το κουμπί της ένεσης και μετρήστε αργά έως το 5** για να χορηγηθεί όλη η δόση.

Τώρα έχετε χορηγήσει τη δόση σας. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας.

**Βήμα Ε. Αφαιρέστε και απορρίψτε τη βελόνα μετά από κάθε ένεση**

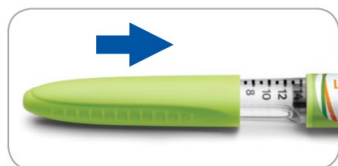


Τοποθετήστε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας σε μια λεία επιφάνεια. Βάλτε τη βελόνα στο εξωτερικό καπάκι της βελόνας.

Τοποθετήστε και πάλι το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.



Σφίξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας για να πιάσετε τη βελόνα και χρησιμοποιήστε το για να ξεβιδώσετε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πένα.



Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τη βελόνα που δε χρησιμοποιείτε πλέον. Επανατοποθετήστε το καπάκι της πένα.

**Βήμα ΣΤ. Επαναλάβετε όλα τα βήματα της 3ης ενότητας για κάθε ένεση.**

**Απορρίψτε την πένα 14 ημέρες μετά από την ενεργοποίηση. Να το κάνετε, ακόμη κι αν έχει απομείνει λίγο φάρμακο στη συσκευή τύπου πένα.**

#### Πίνακας ενεργοποίησης και απόρριψης

Στον πίνακα, σημειώστε την ημερομηνία που ενεργοποιήσατε τη συσκευή σας τύπου πένα, καθώς και την ημερομηνία που πρέπει να την απορρίψετε στη συνέχεια, μετά από 14 ημέρες.

Πένα	Ημερομηνία ενεργοποίησης	Ημερομηνία απόρριψης
1		

#### Φύλαξη

##### Γενικές πληροφορίες

- Φυλάξτε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia σε ένα ασφαλές μέρος, όπου δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Προφυλάξτε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia από σκόνη και ρύπους.
- Επανατοποθετήστε το καπάκι της πένα μετά από κάθε χρήση για να προστατεύεται από το φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Lyxumia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

##### Πριν από την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πένα:

- Φυλάσσετε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε ψυγείο, 2°C έως 8°C.
- Μην καταψύχετε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia και να μη χρησιμοποιείτε το Lyxumia σε περίπτωση που έχει καταψυχθεί.



- Πριν από τη χρήση αφήστε τη συσκευή τύπου πένας σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να ζεσταθεί.

#### Μετά την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πένας:

- Αφότου ενεργοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia, να τη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Να μην καταψύχετε το Lyxumia από τη στιγμή που έχει ενεργοποιηθεί.
- Να μη φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia έχοντας προσαρτημένη τη βελόνα. Μια προσαρτημένη βελόνα μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση και πιθανή εισροή αέρα, το οποίο ενδέχεται να επηρεάσει την ακρίβεια της δόσης.
- Από τη στιγμή που η συσκευή τύπου πένας Lyxumia ενεργοποιηθεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως 14 ημέρες. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένας Lyxumia μετά από 14 ημέρες. Να το κάνετε, ακόμη κι αν έχει απομείνει λίγο φάρμακο στη συσκευή τύπου πένας.

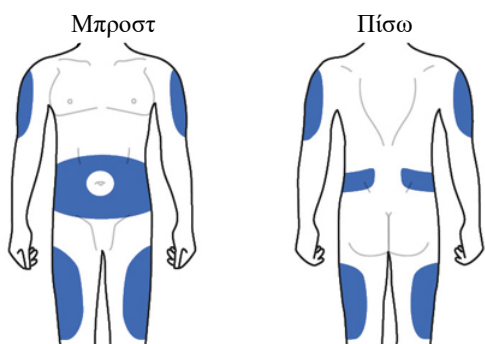
#### Απόρριψη

- Επανατοποθετήστε το καπάκι της πένας πριν απορρίψετε τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia.
- Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia, ρωτώντας το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πλέον.

#### Συντήρηση

- Να χειρίζεστε τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia με προσοχή.
- Μπορείτε να καθαρίσετε εξωτερικά τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia σκουπίζοντάς την με ένα υγρό πανί.
- Μη μουλιάζετε, πλένετε ή βάζετε κάποιο υγρό (λιπαντικό) στη συσκευή τύπου πένας Lyxumia, κάτι τέτοιο μπορεί να της προκαλέσει βλάβη.
- Εάν έχετε την εντύπωση ότι η συσκευή τύπου πένας Lyxumia μπορεί να έχει κάποια βλάβη, μην τη χρησιμοποιήσετε. Μην προσπαθήσετε να επιδιορθώσετε τη συσκευή τύπου πένας.

#### Θέσεις ένεσης



Το Lyxumia πρέπει να χορηγείται κάτω από το δέρμα και η ένεση να γίνεται σε οποιαδήποτε από τις περιοχές που απεικονίζονται παραπάνω με μπλε χρώμα. Αυτές είναι στο μηρό, στην κοιλιά ή στο βραχίονα. Ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας σχετικά με το σωστό τρόπο ένεσης.

#### Ερωτήσεις και απαντήσεις

##### Τι συμβαίνει εάν ξεχάσω να ενεργοποιήσω τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia ή να χορηγήσω τη δόση μου πριν από την ενεργοποίηση;

Σε περίπτωση που κάνετε την ένεση πριν από την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πένας, μην προβείτε σε διόρθωση αυτού, χορηγώντας μια δεύτερη ένεση. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για να σας καθοδηγήσει αναφορικά με την παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα σας.

**Τι γίνεται αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στον περιέκτη;**

Λίγες φυσαλίδες αέρα στον περιέκτη είναι φυσιολογικό – δεν πρόκειται να σας προκαλέσουν πρόβλημα. Η δόση σας θα είναι σωστή και μπορείτε να συνεχίσετε, ακολουθώντας τις οδηγίες. Εφόσον χρειάζεστε βοήθεια, επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας.

**Τι συμβαίνει στην περίπτωση που δεν εξέρχεται υγρό κατά την ενεργοποίηση;**

Μπορεί να έχει αποφράξει η βελόνα ή να μην έχει βιδωθεί σωστά. Αφαιρέστε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας, προσαρτήστε μια νέα και επαναλάβετε μόνο το 4ο και το 5ο βήμα. Εάν εξακολουθεί να μη βγαίνει υγρό, μπορεί να έχει προκληθεί κάποια βλάβη στη συσκευή τύπου πέννας Lychumia. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Lychumia. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για βοήθεια.

**Τι συμβαίνει εάν είναι δύσκολο να πιεστεί τελείως το κουμπί της ένεσης;**

Η βελόνα μπορεί να έχει αποφράξει ή να μην έχει βιδωθεί σωστά. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας και απομακρύνετε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας. Προσαρτήστε μια νέα βελόνα και επαναλάβετε μόνο τα βήματα Δ και Ε. Εάν εξακολουθεί να είναι δύσκολο να πιεστεί το κουμπί της ένεσης, μπορεί να έχει προκληθεί κάποια βλάβη στη συσκευή τύπου πέννας Lychumia. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Lychumia. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για βοήθεια.

Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις σχετικά με το Lychumia ή για το διαβήτη, ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας ή επικοινωνείτε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας που βρίσκεται στο «Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη» του Lychumia (υπάρχει χωριστά στο κείμενο σε πλαίσιο).

## Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

Λιξισenaτίδη

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 14 δόσεις, όπου η κάθε δόση περιέχει **20 μικρογραμμάρια σε 0,2 ml**.

### 1η ενότητα – ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

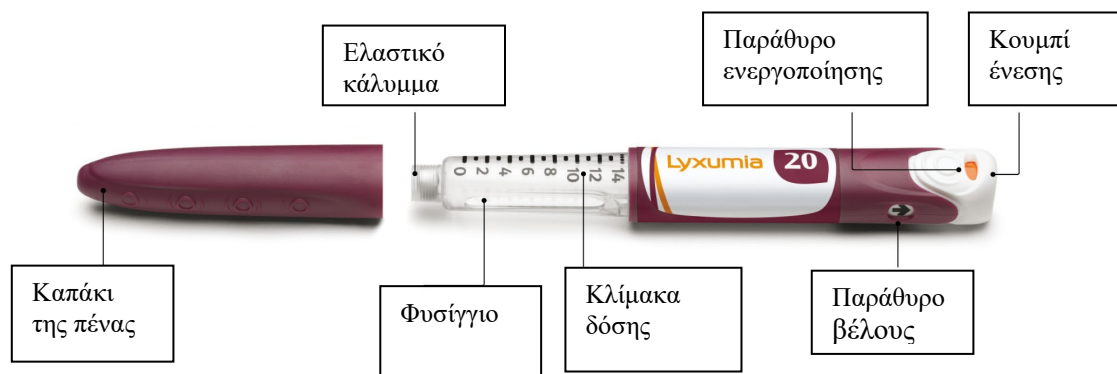
**Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προσεκτικά πριν από τη χρήση της συσκευής τύπου πέννας Lyxumia.** Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών για μελλοντική αναφορά.

### Πληροφορίες αναφορικά με τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia

Το Lyxumia διατίθεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας για ένεση.

- **Να χορηγείτε μόνο μία δόση την ημέρα.**
- Κάθε συσκευή τύπου πέννας Lyxumia περιέχει 14 προκαθορισμένες δόσεις. Δεν απαιτείται μέτρηση της κάθε δόσης.
- Πριν από τη χρήση της συζητήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας σχετικά με τον κατάλληλο τρόπο χορήγησης της ένεσης.
- Εάν δεν μπορείτε να ακολουθήσετε πλήρως από μόνος(η) σας όλες τις οδηγίες ή δεν είστε σε θέση να χειριστείτε τη συσκευή τύπου πέννας (για παράδειγμα, εάν έχετε προβλήματα όρασης), να τη χρησιμοποιήσετε μόνο εφόσον θα έχετε βοήθεια.

### Σχετικά με τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia

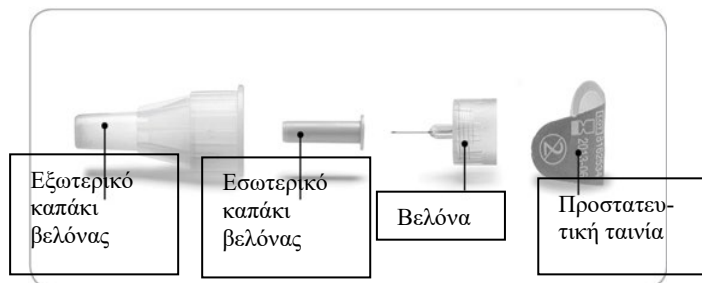


**Μαύρο έμβολο**  
Το έμβολο θα κινείται κατά μήκος της κλίμακας της δόσης μετά από κάθε ένεση. Στο παραπάνω παράδειγμα, ο αριθμός της δόσης δείχνει ότι έχουν απομείνει 13 ενέσεις.

- Αυτή η συσκευή τύπου πέννας είναι μόνο για ένα άτομο. Μην τη μοιράζετε με κάποιον άλλο.

- Να ελέγχετε πάντοτε την ετικέτα για να εξασφαλίσετε ότι έχετε τη σωστή συσκευή τύπου πένας Lyxumia. Επίσης, να ελέγχετε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Χρησιμοποιώντας λανθασμένο φάρμακο, μπορεί να αποβεί επιβλαβές για την υγεία σας.
- Μην προσπαθήσετε να αφαιρέσετε υγρό από το φυσιγγίο, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα.

**Σχετικά με τη βελόνα σας** (θα την προμηθευτείτε χωριστά)



- Να χρησιμοποιείτε μόνο βελόνες που έχουν εγκριθεί για χρήση με το Lyxumia. Να χρησιμοποιείτε βελόνες μίας χρήσης για συσκευές τύπου πένας των 29 έως 32 gauge με τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia. Ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας ποιο είναι το καλύτερο πάχος (gauge) και μήκος της βελόνας για εσάς.
- Εάν κάποιο άλλο άτομο σας κάνει την ένεση, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή από αυτό για να αποφευχθεί τυχαίος τραυματισμός από τη βελόνα. Αυτό ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη.
- Για κάθε ένεση πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια νέα βελόνα. Αυτό βοηθά στην αποφυγή μόλυνσης του Lyxumia ή ενδεχόμενη απόφραξη της βελόνας.

## 2η ενότητα – ΞΕΚΙΝΩΝΤΑΣ

- **Ενεργοποιήστε τη συσκευή τύπου πένας την ίδια ημέρα που θα κάνετε την πρώτη σας ένεση.**

**Πρώτα ενεργοποιήστε τη νέα σας συσκευή τύπου πένας**

- **Πριν από τη χορήγηση της δόσης** – πριν κάνετε την ένεση, κατ' αρχήν πρέπει να αφαιρέσετε την περίσσεια υγρού από τη νέα σας συσκευή τύπου πένας. Αυτό πραγματοποιείται μία φορά και ονομάζεται διαδικασία «ενεργοποίησης». Πιο κάτω, το 1ο έως και το 5ο βήμα δείχνουν πώς θα το εφαρμόσετε.
- Η ενεργοποίηση διεξάγεται για να διασφαλίσετε ότι η συσκευή τύπου πένας λειτουργεί κανονικά και ότι η δόση για την πρώτη σας ένεση είναι σωστή.
- **Μην επαναλάβετε** τη διαδικασία ενεργοποίησης ή δε θα έχετε τις 14 δόσεις από τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia.

Παρακάτω οι εικόνες δείχνουν πώς μετά την ενεργοποίηση αλλάζει το παράθυρο ενεργοποίησης στο κουμπί της ένεσης της συσκευής τύπου πένας.

**Νέα συσκευή τύπου πένας**  
(πορτοκαλί παράθυρο)



**Συσκευή τύπου πένας έτοιμη για τις ενέσεις**  
(λευκό παράθυρο)



Η πένα έχει ενεργοποιηθεί και είναι έτοιμη για τις ενέσεις. Το παράθυρο μετά την ενεργοποίηση παραμένει λευκό.

**Πώς να ενεργοποιήσετε τη νέα σας συσκευή τύπου πένας Lyxumia**

**1ο βήμα Αφαιρέστε το καπάκι της πένας και ελέγξτε τη συσκευή τύπου πένας**



Ελέγξτε το υγρό. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σωματίδια. Εάν δεν είναι έτσι, μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευή τύπου πένας.  
Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(τη) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας.

Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι πορτοκαλί.

**2ο βήμα Προσαρτήστε μια βελόνα και αφαιρέστε τα καπάκια της βελόνας**



Πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια **νέα βελόνα** για την ενεργοποίηση.  
Αφαιρέστε την προστατευτική ταινία από το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.  
Ευθυγραμμίστε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πένας. Κρατείστε την σε ευθεία καθώς τη βιδώνετε.



Προσέξτε να μην τραυματιστείτε όταν είναι εκτεθειμένη η βελόνα.  
Αφαιρέστε τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό καπάκι της βελόνας. Φυλάξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε αργότερα τη βελόνα.

### 3ο βήμα Τραβήξτε προς τα έξω το κουμπί της ένεσης



Τραβήξτε προς τα έξω σταθερά το κουμπί της ένεσης μέχρι να σταματήσει.



Το βέλος τώρα σημαδεύει προς τη βελόνα.

### 4ο βήμα Πιέστε και κρατήστε το κουμπί της ένεσης για να απομακρυνθεί η περίσσεια του υγρού



Σημαδέψτε με τη βελόνα σε ένα κατάλληλο δοχείο (όπως ένα χάρτινο ποτήρι ή ένα χαρτομάντιλο) για να μαζέψει το υγρό έτσι ώστε να μπορεί να αφαιρεθεί.

**Πιέστε τελείως το κουμπί της ένεσης.** Μπορεί να αισθανθείτε ή να ακούσετε τον ήχο «κλικ».  
**Κρατήστε πατημένο το κουμπί της ένεσης και μετρήστε αργά έως το 5 προκειμένου να απομακρυνθούν οι τελευταίες σταγόνες.**



Στην περίπτωση που δεν εξέλθει υγρό, ανατρέξτε στην ενότητα «Ερωτήσεις και απαντήσεις».  
Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι τώρα λευκό.

**5ο βήμα** Τώρα η συσκευή τύπου πέννας είναι ενεργοποιημένη.

**Μην ενεργοποιήσετε και πάλι αυτή τη συσκευή τύπου πέννας.**

**Δε χρειάζεται να αντικαταστήσετε τη βελόνα μεταξύ της ενεργοποίησης και της πρώτης σας ένεσης. Για την πρώτη σας ένεση, πηγαίnete απευθείας στην 3η ενότητα – Βήμα Γ.**

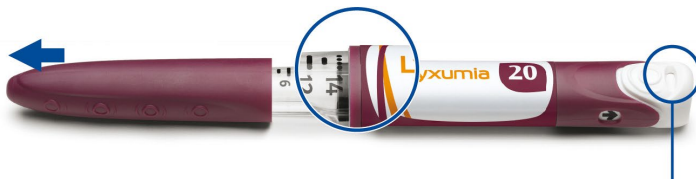
**Γυρίστε**

### **3η ενότητα – ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**Να ακολουθήσετε αυτή την ενότητα μόνο όταν το παράθυρο της ενεργοποίησης είναι λευκό. Να χορηγείτε μόνο μία δόση κάθε ημέρα.**



**Βήμα Α.** Αφαιρέστε το καπάκι της πέννας και ελέγξτε τη συσκευή τύπου πέννας



Ελέγξτε το υγρό. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σωματίδια. Εάν δεν είναι έτσι, μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευή τύπου πέννας.

Σε περίπτωση φυσαλίδων αέρα, ανατρέξτε στην ενότητα «Ερωτήσεις και απαντήσεις».

Ελέγξτε τον αριθμό των δόσεων στη συσκευή τύπου πέννας. Αυτό φαίνεται όταν το μαύρο έμβολο βρίσκεται στην κλίμακα της δόσης.

Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι λευκό. Στην περίπτωση που είναι πορτοκαλί, πηγαίnete στη 2η ενότητα.

Ελέγξτε την ετικέτα στη συσκευή τύπου πέννας για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

**Βήμα Β.** Προσαρτήστε μια νέα βελόνα και αφαιρέστε τα καπάκια της βελόνας



Πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια **νέα βελόνα** για την κάθε ένεση.

Αφαιρέστε την προστατευτική ταινία από το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.

Ευθυγραμμίστε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πέννας. Κρατείστε την σε ευθεία καθώς τη βιδώνετε.



Προσέξτε να μην τραυματιστείτε όταν είναι εκτεθειμένη η βελόνα.

Αφαιρέστε τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό καπάκι της βελόνας. Φυλάξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε αργότερα τη βελόνα.

**Βήμα Γ. Τραβήξτε προς τα έξω το κουμπί της ένεσης**



**Τραβήξτε προς τα έξω σταθερά το κουμπί της ένεσης μέχρι να σταματήσει.**



Το βέλος τώρα σημαδεύει προς τη βελόνα.

**Βήμα Δ. Πιέστε και κρατήστε το κουμπί της ένεσης για να χορηγήσετε τη δόση**



Πιάστε μια πτυχή του δέρματος και εισάγετε τη βελόνα (ανατρέξτε στην ενότητα «Θέσεις ένεσης» σχετικά με το πού μπορεί να γίνει η ένεση).



**Πιέστε τελείως το κουμπί της ένεσης.** Μπορεί να αισθανθείτε ή να ακούσετε τον ήχο «κλικ».

**Κρατήστε πατημένο το κουμπί της ένεσης και μετρήστε αργά έως το 5** για να χορηγηθεί όλη η δόση.

Τώρα έχετε χορηγήσει τη δόση σας. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας.

#### **Βήμα Ε. Αφαιρέστε και απορρίψτε τη βελόνα μετά από κάθε ένεση**



Τοποθετήστε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας σε μια λεία επιφάνεια. Βάλτε τη βελόνα στο εξωτερικό καπάκι της βελόνας.

Τοποθετήστε και πάλι το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.



Σφίξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας για να πιάσετε τη βελόνα και χρησιμοποιήστε το για να ξεβιδώσετε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας.



Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τη βελόνα που δε χρησιμοποιείτε πλέον. Επανατοποθετήστε το καπάκι της πέννας.

#### **Βήμα ΣΤ. Επαναλάβετε όλα τα βήματα της 3ης ενότητας για κάθε ένεση.**

**Απορρίψτε την πένα 14 ημέρες μετά από την ενεργοποίηση. Να το κάνετε, ακόμη κι αν έχει απομείνει λίγο φάρμακο στη συσκευή τύπου πέννας.**

#### **Πίνακας ενεργοποίησης και απόρριψης**

Στον πίνακα, σημειώστε την ημερομηνία που ενεργοποιήσατε τη συσκευή σας τύπου πέννας, καθώς και την ημερομηνία που πρέπει να την απορρίψετε στη συνέχεια, μετά από 14 ημέρες.

Πένα	Ημερομηνία ενεργοποίησης	Ημερομηνία απόρριψης
1		
2		
3		
4		
5		
6		

## Φύλαξη

### Γενικές πληροφορίες

- Φυλάξτε τις συσκευές τύπου πέννας Lyxumia σε ένα ασφαλές μέρος, όπου δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Προφυλάξτε τις συσκευές τύπου πέννας Lyxumia από σκόνη και ρύπους.
- Επανατοποθετήστε το καπάκι της πέννας μετά από κάθε χρήση για να προστατεύεται από το φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Lyxumia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

### Πριν από την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πέννας:

- Φυλάσσετε τις συσκευές τύπου πέννας Lyxumia που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε ψυγείο, 2°C έως 8°C.
- Μην καταψύχετε τις συσκευές τύπου πέννας Lyxumia και να μη χρησιμοποιείτε το Lyxumia σε περίπτωση που έχει καταψυχθεί.
- Πριν από τη χρήση αφήστε τη συσκευή τύπου πέννας σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να ζεσταθεί.

### Μετά την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πέννας:

- Αφότου ενεργοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia, να τη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Να μην καταψύχετε το Lyxumia από τη στιγμή που έχει ενεργοποιηθεί.
- Να μη φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia έχοντας προσαρτημένη τη βελόνα. Μια προσαρτημένη βελόνα μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση και πιθανή εισροή αέρα, το οποίο ενδέχεται να επηρεάσει την ακρίβεια της δόσης.
- Από τη στιγμή που η συσκευή τύπου πέννας Lyxumia ενεργοποιηθεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως 14 ημέρες. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia μετά από 14 ημέρες. Να το κάνετε, ακόμη κι αν έχει απομείνει λίγο φάρμακο στη συσκευή τύπου πέννας.

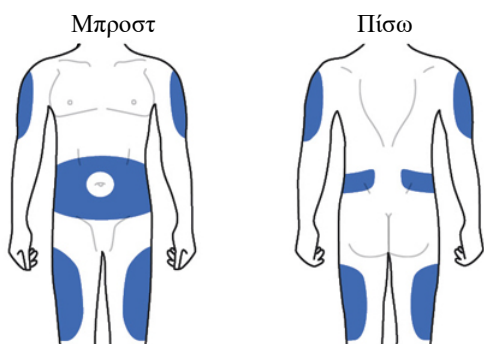
### Απόρριψη

- Επανατοποθετήστε το καπάκι της πέννας πριν απορρίψετε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia.
- Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia, ρωτώντας το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πλέον.

### Συντήρηση

- Να χειρίζεστε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia με προσοχή.
- Μπορείτε να καθαρίσετε εξωτερικά τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia σκουπίζοντάς την με ένα υγρό πανί.
- Μη μουλιάζετε, πλένετε ή βάζετε κάποιο υγρό (λιπαντικό) στη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia, κάτι τέτοιο μπορεί να της προκαλέσει βλάβη.
- Εάν έχετε την εντύπωση ότι η συσκευή τύπου πέννας Lyxumia μπορεί να έχει κάποια βλάβη, μην τη χρησιμοποιήσετε. Μην προσπαθήσετε να επιδιορθώσετε τη συσκευή τύπου πέννας.

### Θέσεις ένεσης



Το Lychumia πρέπει να χορηγείται κάτω από το δέρμα και η ένεση να γίνεται σε οποιαδήποτε από τις περιοχές που απεικονίζονται παραπάνω με μπλε χρώμα. Αυτές είναι στο μηρό, στην κοιλιά ή στο βραχίονα. Ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας σχετικά με το σωστό τρόπο ένεσης.

### **Ερωτήσεις και απαντήσεις**

#### **Τι συμβαίνει εάν ξεχάσω να ενεργοποιήσω τη συσκευή τύπου πέννας Lychumia ή να χορηγήσω τη δόση μου πριν από την ενεργοποίηση;**

Σε περίπτωση που κάνετε την ένεση πριν από την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πέννας, μην προβείτε σε διόρθωση αυτού, χορηγώντας μια δεύτερη ένεση. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για να σας καθοδηγήσει αναφορικά με την παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα σας.

#### **Τι γίνεται αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στον περιέκτη;**

Λίγες φυσαλίδες αέρα στον περιέκτη είναι φυσιολογικό – δεν πρόκειται να σας προκαλέσουν πρόβλημα. Η δόση σας θα είναι σωστή και μπορείτε να συνεχίσετε, ακολουθώντας τις οδηγίες. Εφόσον χρειάζεστε βοήθεια, επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας.

#### **Τι συμβαίνει στην περίπτωση που δεν εξέρχεται υγρό κατά την ενεργοποίηση;**

Μπορεί να έχει αποφράξει η βελόνα ή να μην έχει βιδωθεί σωστά. Αφαιρέστε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας, προσαρτήστε μια νέα και επαναλάβετε μόνο το 4ο και το 5ο βήμα. Εάν εξακολουθεί να μη βγαίνει υγρό, μπορεί να έχει προκληθεί κάποια βλάβη στη συσκευή τύπου πέννας Lychumia. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Lychumia. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για βοήθεια.

#### **Τι συμβαίνει εάν είναι δύσκολο να πιεστεί τελείως το κουμπί της ένεσης;**

Η βελόνα μπορεί να έχει αποφράξει ή να μην έχει βιδωθεί σωστά. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας και απομακρύνετε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας. Προσαρτήστε μια νέα βελόνα και επαναλάβετε μόνο τα βήματα Δ και Ε. Εάν εξακολουθεί να είναι δύσκολο να πιεστεί το κουμπί της ένεσης, μπορεί να έχει προκληθεί κάποια βλάβη στη συσκευή τύπου πέννας Lychumia. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Lychumia. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για βοήθεια.

Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις σχετικά με το Lychumia ή για το διαβήτη, ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας ή επικοινωνείτε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας που βρίσκεται στο «Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη» του Lychumia (υπάρχει χωριστά στο κείμενο σε πλαίσιο).

## **Lyxumia**

Λιξισενατίδη  
ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Συσκευασία Έναρξης της Αγωγής – Περιέχει δύο προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, η καθεμιά με **14** δόσεις.

Μία πράσινη συσκευή τύπου πένας των **10 μικρογραμμαρίων** (Lyxumia 10 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα), όπου η κάθε δόση περιέχει **10 μικρογραμμάρια σε 0,2 ml**.

Μία βυσσινί συσκευή τύπου πένας των **20 μικρογραμμαρίων** (Lyxumia 20 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα), όπου η κάθε δόση περιέχει **20 μικρογραμμάρια σε 0,2 ml**.

### **1η ενότητα – ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προσεκτικά πριν από τη χρήση της συσκευής τύπου πένας Lyxumia.** Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών για μελλοντική αναφορά.

#### **Πληροφορίες αναφορικά με τη συσκευή τύπου πένας Lyxumia**

- **Να χορηγείτε μόνο μία δόση την ημέρα.**
- Κάθε συσκευή τύπου πένας Lyxumia περιέχει 14 προκαθορισμένες δόσεις. Δεν απαιτείται μέτρηση της κάθε δόσης.
- Πριν από τη χρήση της συζητήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας σχετικά με τον κατάλληλο τρόπο χορήγησης της ένεσης.
- Εάν δεν μπορείτε να ακολουθήσετε πλήρως από μόνος(η) σας όλες τις οδηγίες ή δεν είστε σε θέση να χειριστείτε τη συσκευή τύπου πένας (για παράδειγμα, εάν έχετε προβλήματα όρασης), να τη χρησιμοποιήσετε μόνο εφόσον θα έχετε βοήθεια.

#### **Σχετικά με τη συσκευασία Έναρξης της Αγωγής σας**

Η συσκευασία Έναρξης της Αγωγής με Lyxumia περιλαμβάνει δύο συσκευές τύπου πένας διαφορετικού χρώματος. Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει διαφορετική περιεκτικότητα του Lyxumia. Και οι δύο συσκευές τύπου πένας χρησιμοποιούνται με τον ίδιο τρόπο.

- Η πράσινη συσκευή τύπου πένας περιέχει 14 προκαθορισμένες δόσεις. Η κάθε δόση περιέχει 10 μικρογραμμάρια Lyxumia.
- Η βυσσινί συσκευή τύπου πένας περιέχει 14 προκαθορισμένες δόσεις. Η κάθε δόση περιέχει 20 μικρογραμμάρια Lyxumia.

Πρέπει να αρχίσετε την αγωγή σας με την πράσινη συσκευή τύπου πένας Lyxumia των 10 μικρογραμμαρίων. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιήσετε και τις 14 δόσεις από αυτή τη συσκευή τύπου πένας. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήστε τη βυσσινί συσκευή τύπου πένας Lyxumia των 20 μικρογραμμαρίων.

## Σχετικά με τις συσκευές τύπου πέννας Lyxumia Πράσινη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia των 10 μικρογραμμαρίων



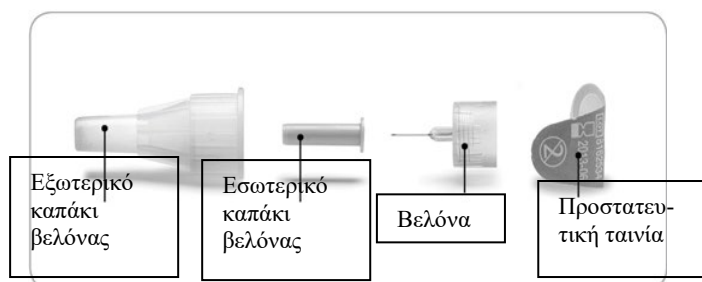
## Βυссινί συσκευή τύπου πέννας Lyxumia των 20 μικρογραμμαρίων



**Μαύρο έμβολο**  
Το έμβολο θα κινείται κατά μήκος της κλίμακας της δόσης μετά από κάθε ένεση. Στο παραπάνω παράδειγμα, ο αριθμός της δόσης δείχνει ότι έχουν απομείνει 13 ενέσεις.

- Αυτές οι συσκευές τύπου πέννας είναι μόνο για ένα άτομο. Μην τις μοιράζεστε με κάποιον άλλο.
- Να ελέγχετε πάντοτε την ετικέτα για να εξασφαλίσετε ότι έχετε τη σωστή συσκευή τύπου πέννας Lyxumia. Επίσης, να ελέγχετε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Χρησιμοποιώντας λανθασμένο φάρμακο, μπορεί να αποβεί επιβλαβές για την υγεία σας.
- Μην προσπαθήσετε να αφαιρέσετε υγρό από το φυσίγγιο, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα.

## Σχετικά με τη βελόνα σας (θα την προμηθευτείτε χωριστά)



- Να χρησιμοποιείτε μόνο βελόνες που έχουν εγκριθεί για χρήση με το Lyxumia. Να χρησιμοποιείτε βελόνες μίας χρήσης για συσκευές τύπου πέννας των 29 έως 32 gauge με τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia. Ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας ποιο είναι το καλύτερο πάχος (gauge) και μήκος της βελόνας για εσάς.
- Εάν κάποιο άλλο άτομο σας κάνει την ένεση, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή από αυτό για να αποφευχθεί τυχαίος τραυματισμός από τη βελόνα. Αυτό ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη.
- Για κάθε ένεση πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια νέα βελόνα. Αυτό βοηθά στην αποφυγή μόλυνσης του Lyxumia ή ενδεχόμενη απόφραξη της βελόνας.

## 2η ενότητα – ΞΕΚΙΝΩΝΤΑΣ

**Αρχίστε με την πράσινη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia των 10 μικρογραμμαρίων.**

- **Μην ενεργοποιήσετε τη βυσσινί συσκευή τύπου πέννας Lyxumia των 20 μικρογραμμαρίων μέχρις ότου να έχετε τελειώσει την πράσινη συσκευή τύπου πέννας.**
- **Ενεργοποιήστε τη συσκευή τύπου πέννας την ίδια ημέρα που θα κάνετε την πρώτη σας ένεση.**

**Πρώτα ενεργοποιήστε τη νέα σας συσκευή τύπου πέννας**

- **Πριν από τη χορήγηση της δόσης** – πριν κάνετε την ένεση, κατ' αρχήν πρέπει να αφαιρέσετε την περίσσεια υγρού από τη νέα σας συσκευή τύπου πέννας. Αυτό πραγματοποιείται μία φορά και ονομάζεται διαδικασία «ενεργοποίησης». Πιο κάτω, το 1ο έως και το 5ο βήμα δείχνουν πώς θα το εφαρμόσετε.
- Η ενεργοποίηση διεξάγεται για να διασφαλίσετε ότι η συσκευή τύπου πέννας λειτουργεί κανονικά και ότι η δόση για την πρώτη σας ένεση είναι σωστή.
- **Μην επαναλάβετε** τη διαδικασία ενεργοποίησης ή δε θα έχετε τις 14 δόσεις από τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia.

Παρακάτω οι εικόνες δείχνουν πώς μετά την ενεργοποίηση αλλάζει το παράθυρο ενεργοποίησης στο κουμπί της ένεσης της συσκευής τύπου πέννας.

**Νέα συσκευή τύπου πέννας**  
(πορτοκαλί παράθυρο)



**Συσκευή τύπου πέννας έτοιμη για τις ενέσεις**  
(λευκό παράθυρο)



Η πένα έχει ενεργοποιηθεί και είναι έτοιμη για τις ενέσεις. Το παράθυρο μετά την ενεργοποίηση παραμένει λευκό.

**Πώς να ενεργοποιήσετε τη νέα σας συσκευή τύπου πέννας Lyxumia**

**1ο βήμα Αφαιρέστε το καπάκι της πέννας και ελέγξτε τη συσκευή τύπου πέννας**



Ελέγξτε το υγρό. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σωματίδια. Εάν δεν είναι έτσι, μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Έναρξης της Αγωγής. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(τη) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας.

Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι πορτοκαλί.

## 2ο βήμα Προσαρτήστε μια βελόνα και αφαιρέστε τα καπάκια της βελόνας



Πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια **νέα βελόνα** για την ενεργοποίηση. Αφαιρέστε την προστατευτική ταινία από το εξωτερικό καπάκι της βελόνας. Ευθυγραμμίστε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πένα. Κρατείστε την σε ευθεία καθώς τη βιδώνετε.



Προσέξτε να μην τραυματιστείτε όταν είναι εκτεθειμένη η βελόνα. Αφαιρέστε τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό καπάκι της βελόνας. Φυλάξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε αργότερα τη βελόνα.

## 3ο βήμα Τραβήξτε προς τα έξω το κουμπί της ένεσης



Τραβήξτε προς τα έξω σταθερά το κουμπί της ένεσης μέχρι να σταματήσει.



Το βέλος τώρα σημαδεύει προς τη βελόνα.

**4ο βήμα Πιέστε και κρατήστε το κουμπί της ένεσης για να απομακρυνθεί η περίσσεια του υγρού**



Σημαδέψτε με τη βελόνα σε ένα κατάλληλο δοχείο (όπως ένα χάρτινο ποτήρι ή ένα χαρτομάντιλο) για να μαζέψει το υγρό έτσι ώστε να μπορεί να αφαιρεθεί.

**Πιέστε τελείως το κουμπί της ένεσης.** Μπορεί να αισθανθείτε ή να ακούσετε τον ήχο «κλικ».

**Κρατήστε πατημένο το κουμπί της ένεσης και μετρήστε αργά έως το 5 προκειμένου να απομακρυνθούν οι τελευταίες σταγόνες.**



Στην περίπτωση που δεν εξέλθει υγρό, ανατρέξτε στην ενότητα «Ερωτήσεις και απαντήσεις».  
Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι τώρα λευκό.

**5ο βήμα Τώρα η συσκευή τύπου πέννας είναι ενεργοποιημένη.**

**Μην ενεργοποιήσετε και πάλι αυτή τη συσκευή τύπου πέννας.**

**Δε χρειάζεται να αντικαταστήσετε τη βελόνα μεταξύ της ενεργοποίησης και της πρώτης σας ένεσης.**

**Για την πρώτη σας ένεση, πηγαίnete απευθείας στην 3η ενότητα – Βήμα Γ.**

**Γυρίστε**



### 3η ενότητα – ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

Να ακολουθήσετε αυτή την ενότητα μόνο όταν το παράθυρο της ενεργοποίησης είναι λευκό.  
Να χορηγείτε μόνο μία δόση κάθε ημέρα.



**Βήμα Α.** Αφαιρέστε το καπάκι της πένας και ελέγξτε τη συσκευή τύπου πένας



Ελέγξτε το υγρό. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς σωματίδια. Εάν δεν είναι έτσι, μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Έναρξης της Αγωγής.

Σε περίπτωση φυσαλίδων αέρα, ανατρέξτε στην ενότητα «Ερωτήσεις και απαντήσεις».

Ελέγξτε τον αριθμό των δόσεων στη συσκευή τύπου πένας. Αυτό φαίνεται όταν το μαύρο έμβολο βρίσκεται στην κλίμακα της δόσης.

Ελέγξτε ότι το παράθυρο ενεργοποίησης είναι λευκό. Στην περίπτωση που είναι πορτοκαλί, πηγαίνετε στη 2η ενότητα.

Ελέγξτε την ετικέτα στη συσκευή τύπου πένας για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

**Βήμα Β.** Προσαρτήστε μια νέα βελόνα και αφαιρέστε τα καπάκια της βελόνας



Πάντοτε να χρησιμοποιείτε μια **νέα βελόνα** για την κάθε ένεση.

Αφαιρέστε την προστατευτική ταινία από το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.

Ευθυγραμμίστε τη βελόνα στη συσκευή τύπου πένας. Κρατείστε την σε ευθεία καθώς τη βιδώνετε.



Προσέξτε να μην τραυματιστείτε όταν είναι εκτεθειμένη η βελόνα.

Αφαιρέστε τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό καπάκι της βελόνας. Φυλάξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας – θα το χρειαστείτε για να αφαιρέσετε αργότερα τη βελόνα.

**Βήμα Γ. Τραβήξτε προς τα έξω το κουμπί της ένεσης**



**Τραβήξτε προς τα έξω σταθερά το κουμπί της ένεσης μέχρι να σταματήσει.**



Το βέλος τώρα σημαδεύει προς τη βελόνα.

**Βήμα Δ. Πιέστε και κρατήστε το κουμπί της ένεσης για να χορηγήσετε τη δόση**



Πιάστε μια πτυχή του δέρματος και εισάγετε τη βελόνα (ανατρέξτε στην ενότητα «Θέσεις ένεσης» σχετικά με το πού μπορεί να γίνει η ένεση).

**Πιέστε τελείως το κουμπί της ένεσης.** Μπορεί να αισθανθείτε ή να ακούσετε τον ήχο «κλικ».

**Κρατήστε πατημένο το κουμπί της ένεσης και μετρήστε αργά έως το 5** για να χορηγηθεί όλη η δόση.

Τώρα έχετε χορηγήσει τη δόση σας. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας.

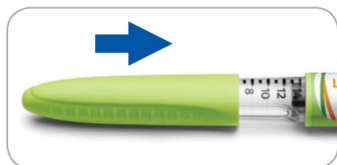
**Βήμα Ε. Αφαιρέστε και απορρίψτε τη βελόνα μετά από κάθε ένεση**



Τοποθετήστε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας σε μια λεία επιφάνεια. Βάλτε τη βελόνα στο εξωτερικό καπάκι της βελόνας.  
Τοποθετήστε και πάλι το εξωτερικό καπάκι της βελόνας.



Σφίξτε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας για να πιάσετε τη βελόνα και χρησιμοποιήστε το για να ξεβιδώσετε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πένα.



Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τη βελόνα που δε χρησιμοποιείτε πλέον.  
Επανατοποθετήστε το καπάκι της πένα.

**Βήμα ΣΤ. Επαναλάβετε όλα τα βήματα της 3ης ενότητας για κάθε ένεση.**

**Απορρίψτε την πένα 14 ημέρες μετά από την ενεργοποίηση. Να το κάνετε, ακόμη κι αν έχει απομείνει λίγο φάρμακο στη συσκευή τύπου πένα.**

Όταν θα έχετε απορρίψει την πράσινη συσκευή τύπου πένα, συνεχίστε στην **4η ενότητα** για να αρχίσετε να χρησιμοποιείτε τη βυσσινί συσκευή τύπου πένα.

#### **4η ενότητα – ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΤΗ ΒΥΣΣΙΝΙ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**Ολοκληρωμένη χρήση της πράσινης συσκευής τύπου πένα των 10 μικρογραμμαρίων**



Η πράσινη συσκευή τύπου πένα Lyxumia των 10 μικρογραμμαρίων είναι άδεια όταν το μαύρο έμβολο έχει φθάσει στο «0» της κλίμακας της δόσης και το κουμπί της ένεσης δεν μπορεί να τραβηχτεί τελείως προς τα έξω.

Μόλις είναι άδεια η πράσινη συσκευή τύπου πένα Lyxumia των 10 μικρογραμμαρίων, πρέπει να συνεχίσετε την αγωγή σας κάνοντας την επόμενη ένεσή σας όταν πρέπει, χρησιμοποιώντας τη βυσσινί συσκευή τύπου πένα Lyxumia των 20 μικρογραμμαρίων. Αυτή χρησιμοποιείται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο.

## Χρήση της βυσσινί συσκευής τύπου πένα των 20 μικρογραμμαρίων



Ενεργοποίηση της βυσσινί συσκευής τύπου πένα των 20 μικρογραμμαρίων

Πριν από τη χρήση πρέπει να ενεργοποιηθεί επίσης η βυσσινί συσκευή τύπου πένα Lyxumia των 20 μικρογραμμαρίων. Ακολουθείστε όλα τα βήματα της 2ης ενότητας.

### Χρήση της βυσσινί συσκευής τύπου πένα των 20 μικρογραμμαρίων

Για να χορηγήσετε μια δόση με τη βυσσινί συσκευή τύπου πένα Lyxumia των 20 μικρογραμμαρίων, ακολουθείστε όλα τα βήματα της 3ης ενότητας. Επαναλάβετε την 3η ενότητα για τις καθημερινές σας ενέσεις μέχρι να αδειάσει η συσκευή σας τύπου πένα.

### Πίνακας ενεργοποίησης και απόρριψης

Στον πίνακα, γράψτε την ημερομηνία που ενεργοποιήσατε τη συσκευή σας τύπου πένα, καθώς και την ημερομηνία που πρέπει να την απορρίψετε μετά από 14 ημέρες.

Συσκευή τύπου πένα	Ημερομηνία ενεργοποίησης	Ημερομηνία απόρριψης
10 μικρογραμμάρια	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 μικρογραμμάρια	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

## Φύλαξη

### Γενικές πληροφορίες

- Φυλάξτε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia σε ένα ασφαλές μέρος, όπου δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Προφυλάξτε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia από σκόνη και ρύπους.
- Επανατοποθετήστε το καπάκι της πένα μετά από κάθε χρήση για να προστατεύεται από το φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Lyxumia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

### Πριν από την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πένα:

- Φυλάσσετε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε ψυγείο, 2°C έως 8°C.
- Μην καταψύχετε τις συσκευές τύπου πένα Lyxumia και να μη χρησιμοποιείτε το Lyxumia σε περίπτωση που έχει καταψυχθεί.
- Πριν από τη χρήση αφήστε τη συσκευή τύπου πένα σε θερμοκρασία δωματίου προκειμένου να ζεσταθεί.

### Μετά την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πένα:

- Αφότου ενεργοποιήσατε τη συσκευή τύπου πένα Lyxumia, να τη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Να μην καταψύχετε το Lyxumia από τη στιγμή που έχει ενεργοποιηθεί.
- Να μη φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένα Lyxumia έχοντας προσαρτημένη τη βελόνα. Μια προσαρτημένη βελόνα μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση και πιθανή εισροή αέρα, το οποίο ενδέχεται να επηρεάσει την ακρίβεια της δόσης.
- Από τη στιγμή που η συσκευή τύπου πένα Lyxumia ενεργοποιηθεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως 14 ημέρες. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη συσκευή τύπου πένα Lyxumia μετά από 14 ημέρες. Να το κάνετε, ακόμη κι αν έχει απομείνει λίγο φάρμακο στη συσκευή τύπου πένα.

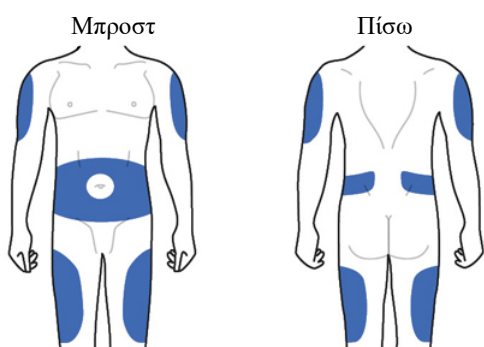
### Απορρίψη

- Επανατοποθετήστε το καπάκι της πέννας πριν απορρίψετε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia.
- Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia, ρωτώντας το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πλέον.

### Συντήρηση

- Να χειρίζεστε τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia με προσοχή.
- Μπορείτε να καθαρίσετε εξωτερικά τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia σκουπίζοντάς την με ένα υγρό πανί.
- Μη μουλιάζετε, πλένετε ή βάζετε κάποιο υγρό (λιπαντικό) στη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia, κάτι τέτοιο μπορεί να της προκαλέσει βλάβη.
- Εάν έχετε την εντύπωση ότι η συσκευή τύπου πέννας Lyxumia μπορεί να έχει κάποια βλάβη, μην τη χρησιμοποιήσετε. Να πάρετε μια νέα. Μην προσπαθήσετε να επιδιορθώσετε τη συσκευή τύπου πέννας.

### Θέσεις ένεσης



**Το Lyxumia πρέπει να χορηγείται κάτω από το δέρμα και η ένεση να γίνεται σε οποιαδήποτε από τις περιοχές που απεικονίζονται παραπάνω με μπλε χρώμα. Αυτές είναι στο μηρό, στην κοιλιά ή στο βραχίονα. Ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας σχετικά με το σωστό τρόπο ένεσης.**

### Ερωτήσεις και απαντήσεις

**Τι συμβαίνει εάν ξεχάσω να ενεργοποιήσω τη συσκευή τύπου πέννας Lyxumia ή να χορηγήσω τη δόση μου πριν από την ενεργοποίηση;**

Σε περίπτωση που κάνατε την ένεση πριν από την ενεργοποίηση της συσκευής τύπου πέννας, μην προβείτε σε διόρθωση αυτού, χορηγώντας μια δεύτερη ένεση. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για να σας καθοδηγήσει αναφορικά με την παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα σας.

**Τι γίνεται αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στον περιέκτη;**

Λίγες φυσαλίδες αέρα στον περιέκτη είναι φυσιολογικό – δεν πρόκειται να σας προκαλέσουν πρόβλημα. Η δόση σας θα είναι σωστή και μπορείτε να συνεχίσετε, ακολουθώντας τις οδηγίες. Εφόσον χρειάζεστε βοήθεια, επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας.

**Τι συμβαίνει στην περίπτωση που δεν εξέρχεται υγρό κατά την ενεργοποίηση;**

Μπορεί να έχει αποφράξει η βελόνα ή να μην έχει βιδωθεί σωστά. Αφαιρέστε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας, προσαρτήστε μια νέα και επαναλάβετε μόνο το 4ο και το 5ο βήμα. Εάν εξακολουθεί να μη βγαίνει υγρό, μπορεί να έχει προκληθεί κάποια βλάβη στη συσκευή τύπου πέννας Lychumia. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Έναρξης της Αγωγής Lychumia. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για βοήθεια.

**Τι συμβαίνει εάν είναι δύσκολο να πιεστεί τελείως το κουμπί της ένεσης;**

Η βελόνα μπορεί να έχει αποφράξει ή να μην έχει βιδωθεί σωστά. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας και απομακρύνετε τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας. Προσαρτήστε μια νέα βελόνα και επαναλάβετε μόνο τα βήματα Δ και Ε. Εάν εξακολουθεί να είναι δύσκολο να πιεστεί το κουμπί της ένεσης, μπορεί να έχει προκληθεί κάποια βλάβη στη συσκευή τύπου πέννας Lychumia. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτή τη συσκευασία Έναρξης της Αγωγής Lychumia. Επικοινωνήστε με το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας για βοήθεια.

Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις σχετικά με το Lychumia ή για το διαβήτη, ρωτήστε το(η) γιατρό, το(η) φαρμακοποιό ή το(η) νοσοκόμο σας ή επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας που βρίσκεται στο «Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη» του Lychumia (υπάρχει χωριστά στο κείμενο σε πλαίσιο).