

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 mikrogrammaa (mikrog) liksisenatidia (50 mikrog/ml).

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 20 mikrogrammaa (mikrog) liksisenatidia (100 mikrog/ml).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annos sisältää 540 mikrogrammaa metakresolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lyxumia on tarkoitettu aikuisten tyypin 2 diabetespotilaiden hoitoon hyvän hoitotasapainon saavuttamiseksi yhdessä tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai perusinsuliinin kanssa, jos kyseisillä hoidoilla sekä ruokavaliohoidolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävän hyvää hoitotasapainoa (saatavilla olevat tiedot eri yhdistelmistä, ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos: aloitusannos on 10 mikrog liksisenatidia kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan.

Ylläpitoannos: kiinteän ylläpitoannoksen (20 mikrog liksisenatidia kerran vuorokaudessa) käyttö aloitetaan päivänä 15.

Aloitusannosta varten on saatavilla Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos.

Ylläpitoannosta varten on saatavilla Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos.

Kun Lyxumia-valmistetta käytetään aiemman metformiinihoidon lisänä, aiemman metformiiniannoksen käyttöä voidaan jatkaa ilman annosmuutoksia.

Kun Lyxumia-valmistetta käytetään aiemman sulfonyyliureahoidon tai perusinsuliinihoidon lisänä, voidaan harkita sulfonyyliurea- tai perusinsuliiniannoksen pienentämistä hypoglykemiariskin pienentämiseksi. Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon kanssa, sillä hypoglykemiariski on tällöin suurentunut (ks. kohta 4.4).

Lyxumia-valmisteen käyttö ei edellytä erityistä verensokeriarvojen seuranta. Jos valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai perusinsuliinin kanssa, verensokeriarvojen seuranta tai verensokerin kotimittaukset voivat kuitenkin olla tarpeen, jotta sulfonyyliurea- tai perusinsuliiniannosta pystytään muuttamaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole kokemusta, joten liksisenatidin käyttö ei ole suositeltavaa tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Liksisenatidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lyxumia pistetään reiden, vatsan tai olkavarren ihon alle. Lyxumia-valmistetta ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Lyxumia annostellaan kerran vuorokaudessa, tunnin sisällä ennen mitä tahansa päivän ateriaa. On suositeltavaa, että Lyxumia-ateriapistos otetaan päivittäin saman aterian yhteydessä, kun annostelulle sopivin päivän ateria on valittu. Jos Lyxumia-annos jää väliin, se pistetään tunnin sisällä ennen seuraavaa ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Liksisenatidin käytöstä tyypin 1 diabetespotilaiden hoitoon ei ole kokemusta, eikä valmistetta pidä käyttää tässä potilasryhmässä. Liksisenatidia ei pidä käyttää diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Akuutti haimatulehdus

Glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (GLP-1) reseptoriagonistien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Liksisenatidin käytön yhteydessä on raportoitu joitakin akuutteja haimatulehdustapauksia, mutta syy-yhteyttä ei ole vahvistettu. Potilaalle on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista eli pitkittyvästä, vaikeasta vatsakivusta. Jos haimatulehdusta epäillään, liksisenatidihoito on lopetettava. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, liksisenatidihoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on anamneesissa haimatulehdus.

Vaikea ruoansulatuskanavan sairaus

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön voi liittyä ruoansulatuskanavan häiritseviä vaikutuksia. Liksisenatidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ruoansulatuskanavan sairaus, esim. vaikea gastropareesi. Liksisenatidin käyttö ei siis ole suositeltavaa tässä potilasryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole kokemusta. Käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypoglykemia

Hypoglykemiariski voi olla suurentunut, jos potilas käyttää Lyxumia-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean kanssa tai yhdessä perusinsuliinin kanssa. Sulfonyyliurea- tai perusinsuliiniannoksen

pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.2). Liksisenatidia ei pidä käyttää yhdessä perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon kanssa, sillä hypoglykemiariski on tällöin suurentunut.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Liksisenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä, mikä voi hidastaa suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymistä. Liksisenatidin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää suun kautta otettavia lääkevalmisteita, joiden nopea imeytyminen ruoansulatuskanavasta on tarpeen, jotka edellyttävät huolellista kliinistä seuranta tai joiden terapeuttinen leveys on kapea. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttöä koskevia spesifisiä ohjeita esitetään kohdassa 4.5.

Potilasryhmät, joilla liksisenatidin käyttöä ei ole tutkittu

Liksisenatidin käyttöä yhdessä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjien kanssa ei ole tutkittu.

Nestehukka

Liksisenatidia käyttävälle potilaalle on kerrottava ruoansulatuskanavan häirtävaikutuksiin liittyvästä nestehukkariskistä, ja potilasta on kehoitettava ryhtymään varotoimiin nestehukan välttämiseksi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää metakresolia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Liksisenatidi on peptidi eikä metaboloitu CYP450-välitteisesti. *In vitro* -kokeissa liksisenatidi ei vaikuttanut tutkittujen CYP450-isoentsyymien eikä tutkittujen ihmisen kuljettajaproteiinien toimintaan.

Mahan tyhjenemisen hidastuminen liksisenatidihoidon aikana voi hidastaa suun kautta annettavien lääkevalmisteiden imeytymistä. Jos potilas käyttää lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen leveys on kapea tai jotka edellyttävät huolellista kliinistä seuranta, tiivis seuranta on tarpeen etenkin liksisenatidihoitoa aloitettaessa. Nämä lääkevalmisteet on otettava aina samaan tapaan suhteessa liksisenatidiin. Jos tällaisia lääkevalmisteita otetaan yhdessä ruoan kanssa, potilaita on kehoitettava ottamaan ne mahdollisuuksien mukaan aterialla, jonka yhteydessä ei oteta liksisenatidia. Jos kyseessä on suun kautta otettava lääkevalmiste, jonka teho riippuu erityisen suuresti kynnyispitoisuuksien saavuttamisesta (esim. antibiootit), potilasta kehoitetaan ottamaan kyseinen lääkevalmiste vähintään 1 tunti ennen liksisenatidi-injektiota tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen. Mahassa helposti hajoavia aineita sisältävät enterovalmisteet on otettava 1 tunti ennen liksisenatidi-injektiota tai 4 tuntia sen jälkeen.

Parasetamoli

Parasetamolia käytettiin mallilääkkeenä arvioitaessa liksisenatidin vaikutusta mahan tyhjenemiseen. 1 000 mg parasetamolikerta-annoksen annon jälkeen parasetamolin AUC- ja $t_{1/2}$ -arvot pysyivät ennallaan parasetamolin ottoajankohdasta riippumatta (ennen liksisenatidi-injektiota tai injektion jälkeen). Kun parasetamoli otettiin 1 tunnin kuluttua 10 mikrogramman liksisenatidiannoksesta, parasetamolin C_{max} -arvo pieneni 29 % ja t_{max} -ajan mediaani piteni 2,0 h. Kun parasetamoli otettiin 4 tunnin kuluttua vastaavasta liksisenatidiannoksesta, C_{max} -arvo pieneni 31 % ja t_{max} -ajan mediaani piteni 1,75 h. 20 mikrogramman ylläpitoannoksen on arvioitu pidentävän parasetamolin t_{max} -aikaa ja pienentävän sen C_{max} -arvoja tätäkin enemmän.

Parasetamolin C_{max} - ja t_{max} -arvoissa ei havaittu muutoksia, kun parasetamoli annettiin 1 tunti ennen liksisenatidia.

Näiden tulosten perusteella parasetamoliannosta ei tarvitse muuttaa. Jos hoidon teho kuitenkin edellyttää vaikutuksen nopeaa alkamista, on otettava huomioon, että parasetamolin t_{max} -ajan on havaittu pitenevän, kun parasetamoli otetaan 1–4 tuntia liksisenatidin jälkeen.

Ehkäisytabletit

Kun ehkäisytablettikerta-annos (0,03 mg etinyyliestradiolia / 0,15 mg levonorgestreelia) otettiin 1 tunti ennen 10 mikrogramman liksisenatidiannosta tai 11 tuntia sen jälkeen, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin C_{max} -, AUC-, $t_{1/2}$ - ja t_{max} -arvot pysyivät ennallaan.

Ehkäisytabletin anto 1 tunti ennen liksisenatidia tai 4 tuntia liksisenatidin jälkeen ei vaikuttanut etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin AUC- eikä $t_{1/2}$ -arvoihin. Etinyyliestradiolin C_{max} kuitenkin pieneni 52 % ja 39 % ja levonorgestreelin C_{max} pieneni 46 % ja 20 %, ja t_{max} -arvojen mediaani piteni 1–3 h.

C_{max} -arvon pienenemisellä on vain rajallinen kliininen merkitys, eikä ehkäisytablettiannosta tarvitse muuttaa.

Atorvastatiini

Kun liksisenatidia (20 mikrog) ja atorvastatiinia (40 mg) otettiin yhtä aikaa aamuisin 6 päivän ajan, atorvastatiinialtistus ei muuttunut, mutta atorvastatiinin C_{max} pieneni 31 % ja t_{max} piteni 3,25 h.

Kun taas atorvastatiinia otettiin iltaisin ja liksisenatidia aamuisin, t_{max} -arvoissa ei havaittu vastaavaa pitenemistä, mutta atorvastatiinin AUC-arvo suureni 27 % ja sen C_{max} -arvo 66 %.

Näillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, joten atorvastatiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan yhtä aikaa liksisenatidin kanssa.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Kun varfariinia annettiin 25 mg:n annoksina ja samanaikaisesti annettiin toistuvasti 20 mikrogramman liksisenatidiannoksia, AUC-arvo ja INR-arvo (International Normalised Ratio) pysyivät ennallaan, mutta C_{max} pieneni 19 % ja t_{max} piteni 7 h.

Näiden tulosten perusteella varfariiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti liksisenatidin kanssa. On kuitenkin suositeltavaa, että varfariinia ja/tai kumariinijohdoksia käyttävien potilaiden INR-arvoa seurataan usein liksisenatidihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Digoksiini

Digoksiinin AUC-arvo ei muuttunut, kun liksisenatidia (20 mikrog) ja digoksiinia (0,25 mg) käytettiin yhtä aikaa vakaassa tilassa. Digoksiinin t_{max} piteni 1,5 h ja sen C_{max} pieneni 26 %.

Näiden tulosten perusteella digoksiiniannosta ei tarvitse muuttaa liksisenatidin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ramipriili

Kun liksisenatidia (20 mikrog) ja ramipriilia (5 mg) otettiin yhtä aikaa 6 päivän ajan, ramipriilin AUC-arvo suureni 21 % ja sen C_{max} pieneni 63 %. Aktiivisen metaboliitin (ramipriilaatti) AUC ja C_{max} pysyivät ennallaan. Ramipriilin ja ramipriilaatin t_{max} -ajat pitenevät noin 2,5 h.

Näiden tulosten perusteella ramipriiliannosta ei tarvitse muuttaa liksisenatidin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Lyxumia-hoitoa ei suositella, jos potilas on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä ehkäisyä.

Raskaus

Lyxumia-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tarkkoja tietoja. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Valmisteen käytön sijasta suositellaan insuliinihoitoa. Lyxumia-hoito on lopetettava, jos potilas toivoo raskautta tai tulee raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Lyxumia ihmisen rintamaitoon. Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Liksisenatidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai perusinsuliinin kanssa, potilasta tulee kehottaa ryhtymään varotoimiin, jotta hypoglykemialta vältytään auton ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yli 2 600 potilasta on saanut Lyxumia-hoitoa joko ainoana hoitona tai yhdessä metformiinin, jonkin sulfonyyliurean (ja mahdollisesti myös metformiinin) tai jonkin perusinsuliinin (ja mahdollisesti myös metformiinin ja/tai jonkin sulfonyyliurean) kanssa 8 suuressa lume- tai aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Nämä reaktiot olivat enimmäkseen lieviä ja ohimeneviä.

Lisäksi ilmeni hypoglykemiaa (kun Lyxumia-valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja/tai perusinsuliinin kanssa) ja päänsärkyä.

Allergisia reaktioita on ilmoitettu 0,4 %:lla Lyxumia-hoitoa saaneista.

Haittavaikutustaulukko

Lume- ja aktiivikontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa koko hoitovaiheen aikana ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 1. Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli > 5 %, mikäli niiden esiintymistiheys oli Lyxumia-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin kaikkia vertailuvalmisteita saaneilla. Taulukossa ilmoitetaan myös haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli Lyxumia-ryhmässä ≥ 1 %, mikäli esiintymistiheys oli yli 2 kertaa niin suuri kuin kaikkien vertailuvalmisteiden ryhmässä havaittu esiintymistiheys.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset: $\geq 1/10$, yleiset: $\geq 1/100$, < 1/10, melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, < 1/100, harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000, hyvin harvinaiset: < 1/10 000.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lume- ja aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksissa koko hoitovaiheen aikana ilmoitetut haittavaikutukset (kattaa myös 24 viikon pituisen päähoitovaiheen ylittävän ajan tutkimuksissa, joiden kokonaishoitoaika oli ≥ 76 viikkoa)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinainen
Infektiot		Influenssa Ylähengitystieinfektio Virtsarakkotulehdus Virusinfektio		
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (kun valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja/tai perusinsuliinin kanssa)	Hypoglykemia (kun valmistetta käytettiin yhdessä pelkän metformiinin kanssa)		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Uneliaisuus		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli	Dyspepsia		Mahalaukun viivästynyt tyhjeneminen
Maksa ja sappi			Sappikivitauti Sappirakko-tulehdus	
Iho ja ihonalainen kudος			Nokkosihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan kutina		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin ainoana hoitona, oireista hypoglykemiaa ilmeni 1,7 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 1,6 %:lla lumelääkettä saaneista. Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin pelkän metformiinin lisänä, oireista hypoglykemiaa ilmeni koko hoitovaiheen aikana 7,0 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 4,8 %:lla lumelääkettä saaneista.

Jos Lyxumia-valmistetta käytettiin sulfonyyliurean ja metformiinin lisänä, oireista hypoglykemiaa esiintyi 22,0 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 18,4 %:lla lumeryhmän potilaista koko hoitovaiheen aikana (absoluuttinen ero 3,6 %). Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin yhdessä perusinsuliinin ja mahdollisesti myös metformiinin kanssa, oireista hypoglykemiaa esiintyi 42,1 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 38,9 %:lla lumeryhmän potilaista koko hoitovaiheen aikana (absoluuttinen ero 3,2 %).

Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin pelkän sulfonyyliurean kanssa, oireista hypoglykemiaa ilmeni koko hoitovaiheen aikana 22,7 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 15,2 %:lla lumeryhmän

potilaista (absoluuttinen ero 7,5 %). Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja perusinsuliinin kanssa, oireista hypoglykemiaa ilmeni 47,2 %:lla liksisenatidihoidoa saaneista ja 21,6 %:lla lumehoitoa saaneista (absoluuttinen ero 25,6 %).

Vaikea, oireinen hypoglykemia oli yleisesti ottaen melko harvinaista (ilmaantuvuus 0,4 % liksisenatidiryhmässä ja 0,2 % lumeryhmässä) vaiheen III lumekontrolloitujen tutkimusten koko hoitovaiheen aikana.

Ruoansulatuselimistö

Yleisimpiä 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi ja oksentelu. Pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä suurempi (26,1 %) kuin lumeryhmässä (6,2 %). Myös oksentelun ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä suurempi (10,5 %) kuin lumeryhmässä (1,8 %). Nämä reaktiot olivat useimmiten lieviä ja ohimeneviä, ja niitä ilmeni useimmiten 3 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen ne vähenivät vähitellen seuraavien viikkojen kuluessa.

Pistoskohdan reaktiot

24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana pistoskohdan reaktioita ilmoitettiin esiintyneen 3,9 %:lla Lyxumia-ryhmän potilaista ja 1,4 %:lla lumeryhmän potilaista. Valtaosa reaktioista oli lieviä, eivätkä ne yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen.

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävät lääkevalmisteet voivat olla immunogeenisiä. Potilaille voi siis kehittyä Lyxumia-hoidon jälkeen liksisenatidivasta-aineita. Lumekontrolloitujen tutkimusten 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa 69,8 % liksisenatidiryhmän potilaista oli vasta-ainepositiivisia. Vasta-ainepositiivisten potilaiden prosenttiosuus oli samaa luokkaa koko 76 viikon pituisen hoitovaiheen lopussa. 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa vasta-ainepitoisuudet ylittivät kvantifikaatiokynnyksen 32,2 %:lla vasta-ainepositiivisista potilaista, ja koko 76 viikon pituisen hoitovaiheen lopussa vasta-ainepitoisuudet ylittivät kvantifikaatiokynnyksen 44,7 %:lla potilaista. Hoidon lopettamisen jälkeen joitakin harvoja vasta-ainepositiivisia potilaita seurattiin vasta-ainestatuksen suhteen. Heidän prosenttiosuutensa pieneni ja oli 3 kuukauden kohdalla noin 90 % ja 6 kuukauden kohdalla tai tämän jälkeen 30 %.

HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko potilas vasta-ainepositiivinen vai -negatiivinen.

79,3 % liksisenatidiryhmän potilaista, joiden HbA_{1c}-arvo oli saatavilla, oli vasta-ainenegatiivisia tai heidän vasta-ainepitoisuutensa alitti kvantifikaatiokynnyksen. Vasta-ainepitoisuudet olivat kvantifioitavissa 20,7 %:lla potilaista. Suurimpien vasta-ainepitoisuuksien alaryhmässä (5,2 %) HbA_{1c}-arvon kohenemisen keskiarvo oli viikoilla 24 ja 76 kliinisesti merkitsevää, mutta hoitotasapainovaste vaihteli ja 1,9 %:lla potilaista HbA_{1c}-arvo ei pienentynyt lainkaan. Vasta-ainestatus (vasta-ainepositiivisuus tai -negatiivisuus) ei ennustanut yksittäisten potilaiden HbA_{1c}-arvon alenemista.

Kokonaisturvallisuusprofiilissa ei ollut eroja eri vasta-ainestatusryhmien välillä. Poikkeuksena oli pistoskohdan reaktioiden suurempi ilmaantuvuus (4,7 % vasta-ainepositiivisilla potilailla ja 2,5 % vasta-ainenegatiivisilla potilailla koko hoitovaiheen aikana). Valtaosa pistoskohdan reaktioista oli lieviä vasta-ainestatuksesta riippumatta.

Ristireaktioita elimistön oman glukagonin tai endogeenisen GLP-1:n kanssa ei esiintynyt.

Allergiset reaktiot

Mahdollisesti liksisenatidiin liittyneitä allergisia reaktioita (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema ja nokkosihottuma) ilmoitettiin esiintyneen 0,4 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista, kun taas lumeryhmässä hoitoon mahdollisesti liittyneitä allergisia reaktioita esiintyi alle 0,1 %:lla potilaista 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana. Anafylaktisia reaktioita ilmoitettiin 0,2 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista eikä kenelläkään lumeryhmän potilaista. Useimmat ilmoitetuista allergisista reaktioista olivat lieviä.

Kliinisissä liksisenatiditutkimuksissa ilmoitettiin yksi anafylaktoidi reaktio.

Syketiheys

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin sykkeen ohimenevää nopeutumista 20 mikrogramman liksisenatidiannoksen jälkeen. Liksisenatidiryhmässä ilmoitettiin enemmän sydämen rytmihäiriöitä, etenkin takykardiaa (0,8 % ja < 0,1 %) ja sydämentykytystä (1,5 % ja 0,8 %), kuin lumeryhmässä.

Hoidon lopettaminen

Haittapaatumista johtuvan hoidon lopettamisen ilmaantuvuus 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana oli Lyxumia-ryhmässä 7,4 % ja lumeryhmässä 3,2 %. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat liksisenatidiryhmässä pahoinvointi (3,1 %) ja oksentelu (1,2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa eräessä 13 viikon pituisessa tutkimuksessa tyyppin 2 diabeetikoille annettiin enintään 30 mikrogramman liksisenatidiannoksia kahdesti vuorokaudessa. Ruoansulatuskanavan haittojen ilmaantuvuuden havaittiin suurentuneen.

Yliannostustapauksessa aloitetaan potilaan kliinisten oireiden ja löydösten mukainen, asianmukainen elintoimintoja tukeva hoito, ja liksisenatidiannos pienennetään lääkemääräyksen mukaiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit, ATC-koodi: A10BJ03

Vaikutusmekanismi

Liksisenatidi on selektiivinen GLP-1-reseptoriagonisti. GLP-1-reseptori on elimistön oman GLP-1:n kohdereseptori. GLP-1 on endogeeninen inkretiinihormoni, joka tehostaa haiman beetasolujen glukoosiriippuvaista insuliinieritystä.

Liksisenatidin vaikutus välittyy GLP-1-reseptoreihin kohdistuvan spesifisen interaktion kautta. Kyseinen interaktio johtaa syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) solunsisäisen pitoisuuden suurenemiseen. Liksisenatidi stimuloi insuliinieritystä veren glukoosipitoisuuden ollessa suurentunut, mutta ei normoglykemian aikana. Tämä pienentää hypoglykemiariskiä. Myös glukagonieritys heikkenee. Hypoglykemian korjausmekanismina toimiva glukagonieritys säilyy.

Liksisenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä ja siten myös ateroista saatavan glukoosin siirtymistä verenkiertoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerran vuorokaudessa annettu liksisenatidi parantaa glukoositasapainoa alentamalla tyyppin 2 diabetespotilaiden aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia ja paastoglukoosipitoisuuksia sekä välittömästi että pidempikestoisesti.

Aterianjälkeisiin glukoosipitoisuuksiin kohdistuva vaikutus vahvistettiin 4 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa valmistetta verrattiin liraglutidin (1,8 mg kerran vuorokaudessa) ja metformiinin yhdistelmään. Koeaterian jälkeen mitattu plasman glukoosin $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$ -arvo pieneni lähtötilanteeseen nähden $-12,61\text{ h}^*\text{mmol/l}$ ($-227,25\text{ h}^*\text{mg/dl}$) liksisenatidiryhmässä ja $-4,04\text{ h}^*\text{mmol/l}$ ($-72,83\text{ h}^*\text{mg/dl}$) liraglutidiryhmässä. Tämä vahvistettiin myös 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa valmistetta verrattiin ennen aamiaista annettuun liraglutidiin yhdessä glargininsuliinin ja metformiinin kanssa tai pelkän glargininsuliinin kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lyxumia-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdeksässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 4 508 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes (2 869 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia, 47,5 % osallistujista oli miehiä ja 52,5 % naisia, ja 517 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita).

Lyxumia-valmisteen tehoa arvioitiin myös kahdessa satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (verrattuna eksenatidiin tai glulisinsuliiniin) ja ateriatutkimuksessa (yhteensä 1 067 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia).

Lyxumia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yli 70-vuotiailla potilailla erityisesti suunnitellussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (176 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia; näistä 62 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita).

Lisäksi kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun kardiovaskulaarisia tuloksia arvioivaan tutkimukseen (ELIXA) osallistui 6 068 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja joilla oli aiemmin ollut akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä (3 034 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia; näistä 198 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita ja 655 potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta).

Päätyneissä vaiheen III tutkimuksissa todettiin, että noin 90 % potilaista pystyi jatkamaan kerran vuorokaudessa otettavan 20 mikrogramman Lyxumia-ylläpitoannoksen käyttöä 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa.

- Glukoositasapaino

Yhdistelmähoitona tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden lisänä

Lyxumia-valmisteen käyttö yhdessä metformiinin, sulfonyyliurean, pioglitatsonin tai näiden yhdistelmän kanssa pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA_{1c}-arvoja, plasman paastoglukoosipitoisuuksia ja 2 tunnin kuluttua koeateriasta mitattuja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa verrattuna lumehoitoon (taulukot 2 ja 3). HbA_{1c}-arvot pienenevät merkitsevästi, kun valmistetta otettiin kerran vuorokaudessa, riippumatta siitä, otettiin se aamuisin vai iltaisin.

HbA_{1c}-arvon muutos säilyi enintään 76 viikkoa kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Pelkän metformiinihoidon lisänä

Taulukko 2: Lumekontrolloidut tutkimukset valmisteen käytöstä yhdessä metformiinin kanssa (24 viikon tulokset)

	Metformiini taustahoitona				
	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 160)	Lume (N = 159)	Liksisenatidi, 20 mikrog		Lume (N = 170)
			Aamu (N = 255)	Ilta (N = 255)	
HbA_{1c}, keskiarvo (%)					
Lähtötilanne	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
HbA_{1c} < 7,0 %, % potilaista	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Paino, keskiarvo (kg)					
Lähtötilanne	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40

Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64
-------------------------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että Lyxumia-valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa alensi HbA_{1c}-arvoja -0,79 %, kun taas kahdesti vuorokaudessa käytetty eksenatidi alensi niitä -0,96 % 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä. Hoitojen keskiero oli 0,17 % (95 % luottamusväli 0,033–0,297). HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden prosenttiosuus oli liksisenatidiryhmässä (48,5 %) samaa luokkaa kuin eksenatidiryhmässä (49,8 %).

Pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä 24,5 % ja eksenatidia kahdesti vuorokaudessa käyttäneillä 35,1 %, ja 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana ilmenneen oireisen hypoglykemiaan ilmaantuvuus oli Lyxumia-ryhmässä 2,5 % ja eksenatidiryhmässä 7,9 %.

Avoimessa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ennen päivän pääateriaa annosteltu liksisenatidi oli vertailukelpoinen (non-inferior) ennen aamiaista annostellun liksisenatidin kanssa arvioituna HbA_{1c}-arvon pienenemisenä (keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma: -0,65 % vs. -0,74 %). Samanlaista HbA_{1c}-arvon pienenemistä havaittiin riippumatta siitä, mikä ateria oli päivän pääateria (aamiainen, lounas tai päivällinen). Tutkimuksen lopussa 43,6 % (pääateriaryhmä) ja 42,8 % (aamiaisryhmä) potilaista saavutti HbA_{1c}-arvon < 7 %. Pahoinvointia ilmoitettiin 14,7 %:lla pääateriaryhmän potilaista ja 15,5 %:lla aamiaisryhmän potilaista, ja oireista hypoglykemiaa ilmoitettiin 5,8 %:lla pääateriaryhmän potilaista ja 2,2 %:lla aamiaisryhmän potilaista.

Pelkän sulfonyyliureahoidon tai sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmähoidon lisänä

Taulukko 3: Lumekontrolloitu tutkimus valmisteen käytöstä yhdessä sulfonyyliurean kanssa (24 viikon tulokset)

	Sulfonyyliurea taustahoitona (käytössä mahdollisesti myös metformiini)	
	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 570)	Lume (N = 286)
HbA_{1c}, keskiarvo (%)		
Lähtötilanne	8,28	8,22
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,85	-0,10
HbA_{1c} < 7,0 %, % potilaista	36,4	13,5
Paino, keskiarvo (kg)		
Lähtötilanne	82,58	84,52
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-1,76	-0,93

Pelkän pioglitatsonin tai pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmän lisänä

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa liksisenatidin lisääminen pioglitatsonihoitoon (jonka lisänä saatettiin käyttää metformiinia) potilaille, jotka eivät pioglitatsonilla olleet saavuttaneet hyvää hoitotasapainoa, pienensi HbA_{1c}-arvoja 0,90 % lähtöarvoista, kun taas lumeryhmässä arvo pieneni 0,34 % lähtöarvoista 24 viikon päähoitovaiheen aikana. 24 viikon päähoitovaiheen lopussa HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli liksisenatidiryhmässä 52,3 % ja lumeryhmässä 26,4 %. 24 viikon päähoitovaiheen aikana pahoinvointia ilmoitettiin 23,5 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 10,6 %:lla lumeryhmän potilaista, ja oireista hypoglykemiaa ilmoitettiin 3,4 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 1,2 %:lla lumeryhmän potilaista.

Yhdistelmähoidona perusinsuliinin lisänä

Lyxumia-valmisteen käyttö yhdessä pelkän perusinsuliinin kanssa tai perusinsuliinin ja metformiinin yhdistelmähoidon kanssa tai perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon kanssa pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA_{1c}-arvoja ja 2 tunnin kuluttua koeateriasta mitattuja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia verrattuna lumehoitoon.

Taulukko 4: Lumekontrolloidut tutkimukset valmisteen käytöstä yhdessä perusinsuliinin kanssa (24 viikon tulokset)

	Perusinsuliini taustahoitona Joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä metformiinin kanssa		Perusinsuliini taustahoitona Joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä sulfonyyliurean kanssa*	
	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 327)	Lume (N = 166)	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 154)	Lume (N = 157)
HbA_{1c}, keskiarvo (%)				
Lähtötilanne	8,39	8,38	8,53	8,53
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
HbA_{1c} < 7,0 %, % potilaista	28,3	12,0	35,6	5,2
Perusinsuliinihoidon keskiesto lähtötilanteessa (v)	3,06	3,2	2,94	3,01
Perusinsuliiniannoksen keskimuutos (yks.)				
Lähtötilanne	53,62	57,65	24,87	24,11
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Paino, keskiarvo (kg)				
Lähtötilanne	87,39	89,11	65,99	65,60
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* arvioitu aasialaisilla potilailla

Eräaseen kliiniseen tutkimukseen osallistui potilaita, jotka eivät olleet käyttäneet aiemmin insuliinia ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä. Kyseiseen tutkimukseen kuului 12 viikon aloitusvaihe, jonka aikana aloitettiin glargininsuliinihoito ja titrattiin sen annos, sekä 24 viikon hoitovaihe, jonka aikana potilaat käyttivät joko liksisenatidia tai lumetta yhdessä glargininsuliinin, metformiinin ja mahdollisesti myös tiatsolidiinidionin kanssa. Glargininsuliiniannosta titrattiin jatkuvasti tämän vaiheen aikana.

12 viikon aloitusvaiheen aikana glargininsuliinin lisääminen hoitoon ja sen annoksen titraaminen johti HbA_{1c}-arvon pienenemiseen noin 1 %. Liksisenatidin lisääminen hoitoon johti HbA_{1c}-arvon pienenemiseen liksisenatidiryhmässä 0,71 % eli merkitsevästi enemmän kuin lumeryhmässä, jossa vastaava muutos oli 0,40 %. 24 viikon hoitovaiheen lopussa HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus oli liksisenatidiryhmässä 56,3 % ja lumeryhmässä 38,5 %.

24 viikon hoitovaiheen aikana 22,4 % liksisenatidiryhmän potilaista ja 13,5 % lumeryhmän potilaista ilmoitti vähintään yhdestä oireisesta hypoglykemia tapahtumasta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä suurentunut lähinnä ensimmäisten 6 hoitoviikon aikana ja tämän jälkeen samaa luokkaa kuin lumeryhmässä.

Avoimeen, satunnaistettuun tutkimukseen insuliinihoidon tehostamiseksi osallistui tyyppin 2 diabetespotilaita, jotka käyttivät perusinsuliinia yhdistettynä 1–3:een suun kautta otettavaan

diabeteslääkkeeseen. Optimaalisen 12 viikon glargininsuliinin titrausvaiheen jälkeen (metformiinin kanssa tai ilman metformiinia) riittämättömässä hoitotasapainossa olevat potilaat satunnaistettiin saamaan lisäksi kerta-annos liksisenatidia tai kerta-annos (kerran vuorokaudessa) glulisinsuliinia (molemmat ennen päivän suurinta ateriaa) tai glulisinsuliinia 3 kertaa vuorokaudessa 26 viikon ajan.

HbA_{1c}-arvon lasku oli verrannollinen eri ryhmien välillä (taulukko 5).

Molemmista glulisinsuliiniryhmistä poiketen liksisenatidi laski painoa (taulukko 5).

Oireisten hypoglykemia tapahtumien määrä oli pienempi liksisenatidilla (36 %) verrattuna kerran vuorokaudessa ja kolmesti vuorokaudessa annosteltuun glulisinsuliiniin (47 % ja 52 %).

Taulukko 5: Aktiivikontrolloitu tutkimus valmisteen käytöstä yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman metformiinia (26 viikon tulokset) – (mITT) ja turvallisuuspopulaatio

	Liksisenatidi	Glulisinsuliini kerran vuorokaudessa	Glulisinsuliini kolmesti vuorokaudessa
HbA_{1c}, keskiarvo (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Muutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,63	-0,58	-0,84
Keskimmääinen ero, pienin neliösumma (keskivirhe), liksisenatidi vs.		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % luottamusväli		(-0,170–0,064)	(0,095–0,328)
Paino, keskiarvo (kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Muutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,63	+1,03	+1,37
Keskimmääinen ero, pienin neliösumma (keskivirhe), liksisenatidi vs.		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % luottamusväli		(-2,257–1,062)	(-2,593–1,396)*

*p < 0,0001

- Plasman paastoglukoosi

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa Lyxumia-hoito pienensi plasman paastoglukoosipitoisuuksia 0,42–1,19 mmol/l (7,6–21,4 mg/dl) lähtötilanteesta 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä.

- Aterianjälkeiset glukoosipitoisuudet

Lyxumia-hoito pienensi 2 tunnin kuluttua koeteriasta mitattuja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke potilaan taustahoidosta riippumatta.

Lyxumia-hoito pienensi pitoisuuksia 4,51–7,96 mmol/l (81,2–143,3 mg/dl) lähtötilanteesta 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä kaikissa tutkimuksissa, joissa aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia mitattiin. 2 tunnin kuluttua ateriasta mitatut glukoosipitoisuudet olivat alle 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) 26,2–46,8 %:lla potilaista.

- Paino

Lyxumia-valmisteen käyttö yhdessä metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa johti painon pitkäkestoiseen laskuun lähtötilanteeseen nähden kaikissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Painon muutos oli vähintään -1,76 kg ja enintään -2,96 kg 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä. Painon todettiin myös muuttuneen lähtötilanteesta vähintään -0,38 kg ja enintään -1,80 kg liksisenatidiryhmän potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti joko pelkkää vakaa-annoksista perusinsuliinia tai vakaa-annoksista perusinsuliinia yhdessä metformiinin tai sulfonyyliurean kanssa. Insuliinihoidon äskettäin aloittaneiden potilaiden paino pysyi liksisenatidiryhmässä lähes ennallaan, kun taas lumeryhmäläisten paino suureni.

Painon lasku säilyi enintään 76 viikkoa kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa. Painon lasku ei riipu pahoinvoinnista ja oksentelusta.

- Beetasolujen toiminta

Kliiniset Lyxumia-tutkimukset viittaavat siihen, että beetasolutoiminta paranee, kun mittarina käytetään beetasolutoiminnan homeostaasimallia (HOMA- β).

Kun tyypin 2 diabeetikoille ($n = 20$) annettiin glukoosibolus laskimoon, todettiin, että insuliinierityksen ensimmäinen vaihe palautui ja toisen vaiheen insuliinieritys parani Lyxumia-kerta-annoksen jälkeen.

- Kardiovaskulaariarvioinnit

Tyypin 2 diabeetikkojen syketiheyden keskiarvo ei suurentunut missään lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa.

Lumekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa systolisen verenpaineen keskiarvo pieneni enintään 2,1 mmHg ja diastolisen verenpaineen keskiarvo enintään 1,5 mmHg.

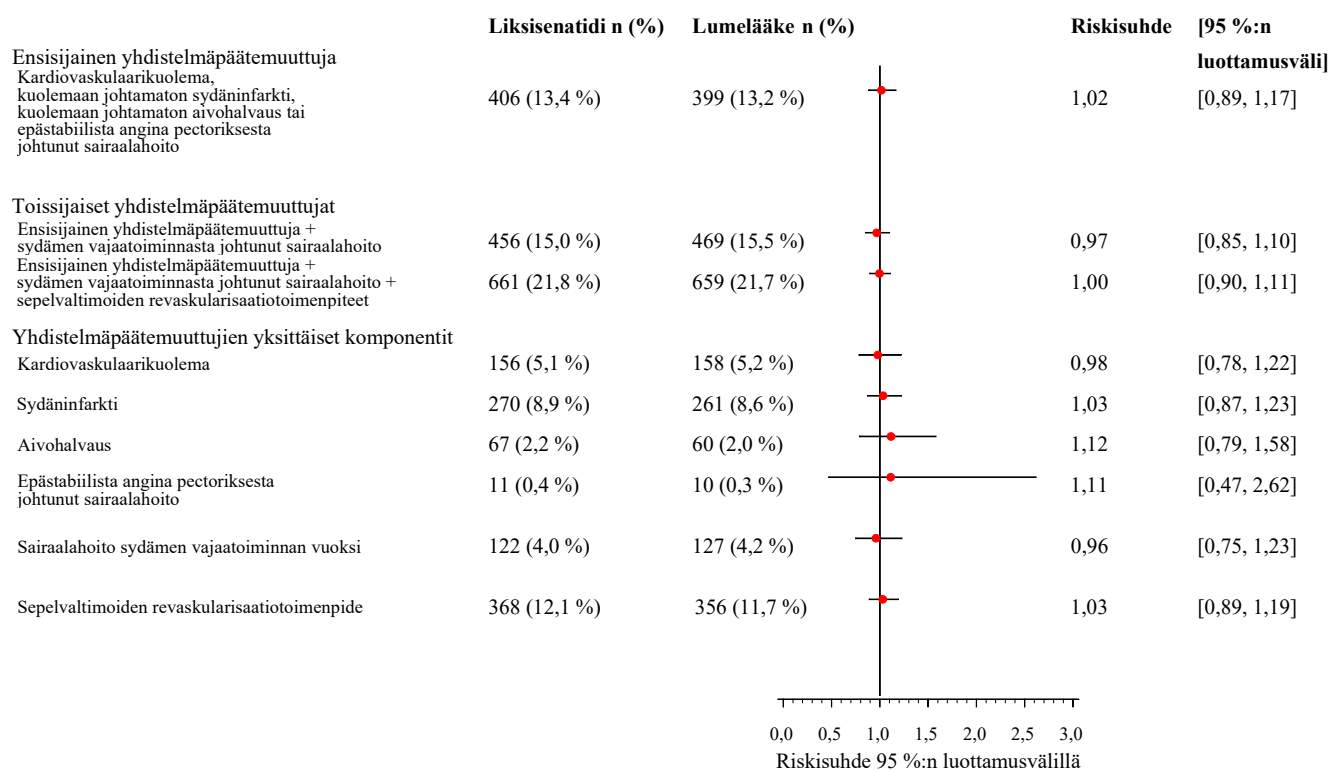
ELIXA-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa arvioitiin kardiovaskulaarisia tuloksia liksisenatidihoidon aikana tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli ollut äskettäin akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä.

Yhteensä 6 068 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko lumelääkettä tai liksisenatidia 20 mikrogramman annoksena (ensimmäisten 2 viikon aikana annetun 10 mikrogramman aloitusannoksen jälkeen).

Molempien hoitoryhmien potilaista 96 % jatkoi tutkimuksen loppuun tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkimuksen lopussa 99,0 %:sta liksisenatidiryhmän ja 98,6 %:sta lumeryhmän potilaista oli saatavissa tiedot. Hoidon keston mediaani oli 22,4 kuukautta liksisenatidiryhmässä ja 23,3 kuukautta lumeryhmässä. Seurannan keston mediaani tutkimuksessa oli liksisenatidiryhmässä 25,8 kuukautta ja lumeryhmässä 25,7 kuukautta. Keskimääräinen HbA_{1c}-arvo (\pm keskihajonta) oli lähtötilanteessa liksisenatidiryhmässä 7,72 (\pm 1,32) % ja lumeryhmässä 7,64 (\pm 1,28) % ja 24 kuukauden kohdalla liksisenatidiryhmässä 7,46 (\pm 1,51) % ja lumeryhmässä 7,61 (\pm 1,48) %.

Ensisijaisten ja toissijaisten tehoa mittaavien yhdistelmäpäätemuuttujien tulokset ja yhdistelmäpäätemuuttujien kaikkien yksittäisten komponenttien tulokset on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1: Forest-kuvaaja: yksittäisten kardiovaskulaaristen tapahtumien analyysit – hoitoaiepopulaatio (ITT)



Läkkäät

Vähintään 70-vuotiaat henkilöt

24 viikon mittaisessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin liksisenatidin tehoa ja turvallisuutta vähintään 70-vuotiailla tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Tutkimuksesta suljettiin pois heikkokuntoiset potilaat, mukaan lukien potilaat, joilla oli vajaaravitsemuksen riski, potilaat, joilla oli ollut äskettäin kardiovaskulaaritapahtuma, ja potilaat, joilla oli todettu kohtalainen tai vaikea kognitiivinen heikentyminen. Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 350 (satunnaistamissuhde 1:1). Yhteensä 37 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita (N = 131) ja 31 %:lla potilaista oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (N = 107). Potilaat saivat vakaina annoksina tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä ja/tai perusinsuliinia taustahoitona. Taustahoitona ei käytetty sulfonyyliureoita tai glinideja perusinsuliinin kanssa.

Liksisenatidi paransi HbA_{1c}-arvoja merkittävästi (muutos -0,64 % lumelääkkeeseen verrattuna; 95 %:n luottamusväli: -0,810 – -0,464 %; p < 0,0001) keskimääräisestä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvosta 8,0 %.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Lyxumia-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tyypin 2 diabeetikkojen ihon alle annettu liksisenatidi imeytyy nopeasti. Imeytymisnopeus ei riipu annetusta annoksesta. Tyypin 2 diabeetikoilla t_{max}-ajan mediaani on 1–3,5 h annoksesta riippumatta ja samaa luokkaa sekä kerta-annosten että toistuvien annosten jälkeen. Imeytymisnopeudessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja, kun liksisenatidi annostellaan vatsan, reiden tai käsivarren ihon alle.

Jakautuminen

Liksisenatidi sitoutuu kohtalaisessa määrin (55 %) ihmisen proteiineihin.

Ihon alle annetun liksisenatidin näennäinen jakautumistilavuus (V_z/F) on noin 100 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Liksisenatidi on peptidi ja eliminoituu siis suodattamalla glomeruluksista, minkä jälkeen seuraa takaisinimeytyminen tubuluksista. Takaisinimeytymisen jälkeen se hajoaa metabolisesti pienemmiksi peptideiksi ja aminohapoiksi, jotka palaavat proteiini-metaboliaan.

Kun valmistetta annettiin toistuvina annoksina tyyppin 2 diabeetikoille, terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli noin 3 h ja näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo noin 35 l/h.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Lievää (Cockcroft–Gaultin kaavalla laskettu kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min), keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvot suurensivat 46 %, 51 % ja 87 %.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Liksisenatidi eliminoituu lähinnä munuaisteitse, joten sen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu akuuttia eikä kroonista maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Maksan toimintahäiriö ei todennäköisesti vaikuta liksisenatidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta liksisenatidin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta

Etninen tausta ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi liksisenatidin farmakokinetiikkaan valkoihoisilla, japanilaisilla ja kiinalaisilla tutkimushenkilöillä tehdyissä farmakokinetiikan tutkimuksissa.

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta liksisenatidin farmakokinetiikkaan. Iäkkäillä ei-diabeetikoilla tehdyssä farmakokinetiikan tutkimuksessa liksisenatidin (20 mikrog) anto tuotti iäkkäillä potilailla (11 iältään 65–74-vuotiaista ja 7 iältään ≥ 75 -vuotiaista tutkimushenkilöä) keskimäärin 29 % suuremman liksisenatidin AUC-arvon kuin 18:lla 18–45-vuotiaalla tutkimushenkilöllä. Tämä liittyy todennäköisesti iäkkäämpien potilaiden huonompaan munuaistoimintaan.

Paino

Paino ei vaikuta kliinisesti merkittävässä määrin liksisenatidin AUC-arvoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toksikologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

2 vuoden pituisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin ihon alle, rotalla ja hiirellä havaittiin kuolemaan johtamattomia kilpirauhasen C-solukasvaimia. Niiden arvellaan johtuvan ei-geenitoksisesta GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. C-solujen hyperplasiaa ja adenomia havaittiin rotalla kaikilla annostasoilla, ja annostasoa, jolla haittavaikutuksia ei havaita (NOAEL), ei pystytty määrittämään. Hiirellä näitä löydöksiä esiintyi, kun altistus oli yli 9,3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksilla. Hiirillä ei havaittu C-solukarsinoomaa. Rotilla esiintyi C-solukarsinoomaa, kun altistus oli noin 900-kertainen verrattuna ihmisen hoitoannosaltistukseen. 2 vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin hiiren ihon alle, keskisuuren annoksen ryhmässä todettiin 3 endometriumien adenokarsinoomatapausta. Tapausten lisääntyminen oli tilastollisesti merkitsevää ja altistus vastasi kyseisessä ryhmässä 97-kertaista altistusta. Hoitoon liittyviä vaikutuksia ei osoitettu.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

Liksisenatidia saaneilla koirilla havaittiin korjautuvia kives- ja lisäkivesmuutoksia. Terveillä miehillä ei havaittu näitä vastaavaa vaikutusta spermatogeneesiin. Alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa havaittiin epämuodostumia, kasvun hidastumista, luutumisen hidastumista ja luustumuutoksia kaikilla rotalla käytetyillä annoksilla (5-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen) ja suuria liksisenatidiannoksia saaneilla kaneilla (32-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen). Molemmilla lajeilla todettiin lievää emoon kohdistuvaa toksisuutta, joka ilmeni vähäisenä syömisenä ja painon laskuna. Suurille liksisenatidiannoksille tiineyden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana altistuneiden urosrottien neonataalikauden kasvu oli tavallista vähäisempää, ja poikaskuolleisuuden havaittiin olevan hieman suurentunut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli 85 %
Natriumasetaattitrihydraatti
Metioniini
Metakresoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)
Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätelyyn)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen: 14 vrk

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Ei saa säilyttää pakastelokeron vieressä.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.
Kynässä ei saa olla neulaa säilytyksen aikana. Pidä kynänsuojus paikoillaan. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I lasista valmistettu sylinteriampulli, jossa (bromobutyli)kumimäntä ja siivekkeellinen (alumiini)korkki, jossa laminoitu sinettilevy (bromobutylikumi sisäpuolella ja polyisopreeni ulkopuolella). Sylinteriampulli on asennettu kertakäyttöiseen kynään.

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos

Yksi vihreä esitäytetty kynä sisältää 3 ml liuosta, josta voidaan ottaa 14 kpl 10 mikrogramman annoksia.

Pakkauksessa on 1 vihreä esitäytetty kynä.

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos

Yksi violetti esitötetty kynä sisältää 3 ml liuosta, josta voidaan ottaa 14 kpl 20 mikrogramman annoksia.

Pakkauksissa on 1, 2 tai 6 violetta esitötettyä kynää.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää, jos se on jätynyt.

Lyxumia-valmisteen antoon voidaan käyttää kertakäyttöisiä 29–32 G kynäneuloja. Kynän mukana ei toimiteta neuloja.

Potilasta on kehotettava hävittämään neula paikallisten vaatimusten mukaisesti kunkin käyttökerran jälkeen ja säilyttämään kynä niin, että siihen ei ole kiinnitetty neulaa. Tämä ehkäisee kontaminaatiota ja neulan tukkeutumista. Kynä on tarkoitettu vain yhden potilaan käyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos
EU/1/12/811/001 (1 esitötetty kynä)

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos
EU/1/12/811/002 (1 esitötetty kynä)
EU/1/12/811/003 (2 esitötettyä kynää)
EU/1/12/811/004 (6 esitötettyä kynää)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. helmikuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hoidon aloituspakkaus

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneeste, liuos

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneeste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneeste, liuos

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 mikrogrammaa (mikrog) liksisenatidia (50 mikrog/ml).

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneeste, liuos

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 20 mikrogrammaa (mikrog) liksisenatidia (100 mikrog/ml).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annos sisältää 540 mikrogrammaa metakresolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneeste, liuos (injektioneeste).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lyxumia on tarkoitettu aikuisten tyypin 2 diabetespotilaiden hoitoon hyvän hoitotasapainon saavuttamiseksi yhdessä tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai perusinsuliinin kanssa, jos kyseisillä hoidoilla sekä ruokavalioidolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävän hyvää hoitotasapainoa (saatavilla olevat tiedot eri yhdistelmistä, ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos: aloitusannos on 10 mikrog liksisenatidia kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan.

Ylläpitoannos: kiinteän ylläpitoannoksen (20 mikrog liksisenatidia kerran vuorokaudessa) käyttö aloitetaan päivänä 15.

Kun Lyxumia-valmistetta käytetään aiemman metformiinihoidon lisänä, aiemman metformiiniannoksen käyttöä voidaan jatkaa ilman annosmuutoksia.

Kun Lyxumia-valmistetta käytetään aiemman sulfonyyliureahoidon tai perusinsuliinihoidon lisänä, voidaan harkita sulfonyyliurea- tai perusinsuliiniannoksen pienentämistä hypoglykemiariskin pienentämiseksi. Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon kanssa, sillä hypoglykemiariski on tällöin suurentunut (ks. kohta 4.4).

Lyxumia-valmisteen käyttö ei edellytä erityistä verensokeriarvojen seuranta. Jos valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai perusinsuliinin kanssa, verensokeriarvojen seuranta tai verensokerin kotimittaukset voivat kuitenkin olla tarpeen, jotta sulfonyyliurea- tai perusinsuliiniannosta pystytään muuttamaan.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole kokemusta, joten liksisenatidin käyttö ei ole suositeltavaa tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Liksisenatidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lyxumia pistetään reiden, vatsan tai olkaparren ihon alle. Lyxumia-valmistetta ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Lyxumia annostellaan kerran vuorokaudessa, tunnin sisällä ennen mitä tahansa päivän ateriaa. On suositeltavaa, että Lyxumia-ateriapistos otetaan päivittäin saman aterian yhteydessä, kun annostelulle sopivin päivän ateria on valittu. Jos Lyxumia-annos jää väliin, se pistetään tunnin sisällä ennen seuraavaa ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Liksisenatidin käytöstä tyypin 1 diabetespotilaiden hoitoon ei ole kokemusta, eikä valmistetta pidä käyttää tässä potilasryhmässä. Liksisenatidia ei pidä käyttää diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Akuutti haimatulehdus

Glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (GLP-1) reseptoriagonistien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Liksisenatidin käytön yhteydessä on raportoitu joitakin akuutteja haimatulehdistapauksia, mutta syy-yhteyttä ei ole vahvistettu. Potilaalle on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista eli pitkittyvästä, vaikeasta vatsakivusta. Jos haimatulehdistusta epäillään, liksisenatidihoito on lopetettava. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, liksisenatidihoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on anamneesissa haimatulehdus.

Vaikea ruoansulatuskanavan sairaus

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön voi liittyä ruoansulatuskanavan häirtavaikutuksia. Liksisenatidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ruoansulatuskanavan sairaus, esim. vaikea gastropareesi. Liksisenatidin käyttö ei siis ole suositeltavaa tässä potilasryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole kokemusta. Käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypoglykemia

Hypoglykemiariski voi olla suurentunut, jos potilas käyttää Lyxumia-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean kanssa tai yhdessä perusinsuliinin kanssa. Sulfonyyliurea- tai perusinsuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.2). Liksisenatidia ei pidä käyttää yhdessä perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon kanssa, sillä hypoglykemiariski on tällöin suurentunut.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Liksisenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä, mikä voi hidastaa suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymistä. Liksisenatidin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää suun kautta otettavia lääkevalmisteita, joiden nopea imeytyminen ruoansulatuskanavasta on tarpeen, jotka edellyttävät huolellista kliinistä seurantaa tai joiden terapeuttinen leveys on kapea. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttöä koskevia spesifisiä ohjeita esitetään kohdassa 4.5.

Potilasryhmät, joilla liksisenatidin käyttöä ei ole tutkittu

Liksisenatidin käyttöä yhdessä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjien kanssa ei ole tutkittu.

Nestehukka

Liksisenatidia käyttävälle potilaalle on kerrottava ruoansulatuskanavan haittavaikutuksiin liittyvästä nestehukkariskistä, ja potilasta on kehoitettava ryhtymään varotoimiin nestehukan välttämiseksi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää metakresolia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Liksisenatidi on peptidi eikä metaboloitu CYP450-välitteisesti. *In vitro* -kokeissa liksisenatidi ei vaikuttanut tutkittujen CYP450-isoentsyymien eikä tutkittujen ihmisen kuljettajaproteiinien toimintaan.

Mahan tyhjenemisen hidastuminen liksisenatidihoidon aikana voi hidastaa suun kautta annettavien lääkevalmisteiden imeytymistä. Jos potilas käyttää lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen leveys on kapea tai jotka edellyttävät huolellista kliinistä seurantaa, tiivis seuranta on tarpeen etenkin liksisenatidihoitoa aloitettaessa. Nämä lääkevalmisteet on otettava aina samaan tapaan suhteessa liksisenatidiin. Jos tällaisia lääkevalmisteita otetaan yhdessä ruoan kanssa, potilaita on kehoitettava ottamaan ne mahdollisuuksien mukaan aterialla, jonka yhteydessä ei oteta liksisenatidia.

Jos kyseessä on suun kautta otettava lääkevalmiste, jonka teho riippuu erityisen suuresti kynnyispitoisuuksien saavuttamisesta (esim. antibiootit), potilasta kehoitetaan ottamaan kyseinen lääkevalmiste vähintään 1 tunti ennen liksisenatidi-injektiota tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen. Mahassa helposti hajoavia aineita sisältävät enterovalmisteet on otettava 1 tunti ennen liksisenatidi-injektiota tai 4 tuntia sen jälkeen.

Parasetamoli

Parasetamolia käytettiin mallilääkkeenä arvioitaessa liksisenatidin vaikutusta mahan tyhjenemiseen. 1 000 mg parasetamolikerta-annoksen annon jälkeen parasetamolin AUC- ja $t_{1/2}$ -arvot pysyivät ennallaan parasetamolin ottoajankohdasta riippumatta (ennen liksisenatidi-injektiota tai injektion jälkeen). Kun parasetamoli otettiin 1 tunnin kuluttua 10 mikrogramman liksisenatidiannoksesta, parasetamolin C_{max} -arvo pieneni 29 % ja t_{max} -ajan mediaani piteni 2,0 h. Kun parasetamoli otettiin 4 tunnin kuluttua vastaavasta liksisenatidiannoksesta, C_{max} -arvo pieneni 31 % ja t_{max} -ajan mediaani piteni 1,75 h. 20 mikrogramman ylläpitoannoksen on arvioitu pidentävän parasetamolin t_{max} -aikaa ja pienentävän sen C_{max} -arvoja tätäkin enemmän.

Parasetamolin C_{max} - ja t_{max} -arvoissa ei havaittu muutoksia, kun parasetamoli annettiin 1 tunti ennen liksisenatidia.

Näiden tulosten perusteella parasetamoliannosta ei tarvitse muuttaa. Jos hoidon teho kuitenkin edellyttää vaikutuksen nopeaa alkamista, on otettava huomioon, että parasetamolin t_{max} -ajan on havaittu pitenevän, kun parasetamoli otetaan 1–4 tuntia liksisenatidin jälkeen.

Ehkäisytabletit

Kun ehkäisytablettikerta-annos (0,03 mg etinyyliestradiolia / 0,15 mg levonorgestreelia) otettiin 1 tunti ennen 10 mikrogramman liksisenatidiannosta tai 11 tuntia sen jälkeen, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin C_{max} -, AUC-, $t_{1/2}$ - ja t_{max} -arvot pysyivät ennallaan.

Ehkäisytabletin anto 1 tuntia ennen liksisenatidia tai 4 tuntia liksisenatidin jälkeen ei vaikuttanut etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin AUC- eikä $t_{1/2}$ -arvoihin. Etinyyliestradiolin C_{max} kuitenkin pieneni 52 % ja 39 % ja levonorgestreelin C_{max} pieneni 46 % ja 20 %, ja t_{max} -arvojen mediaani piteni 1–3 h.

C_{max} -arvon pienenemisellä on vain rajallinen kliininen merkitys, eikä ehkäisytablettiannosta tarvitse muuttaa.

Atorvastatiini

Kun liksisenatidia (20 mikrog) ja atorvastatiinia (40 mg) otettiin yhtä aikaa aamuisin 6 päivän ajan, atorvastatiinialtistus ei muuttunut, mutta atorvastatiinin C_{max} pieneni 31 % ja t_{max} piteni 3,25 h.

Kun taas atorvastatiinia otettiin iltaisin ja liksisenatidia aamuisin, t_{max} -arvoissa ei havaittu vastaavaa pitenemistä, mutta atorvastatiinin AUC-arvo suureni 27 % ja sen C_{max} -arvo 66 %.

Näillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä, joten atorvastatiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan yhtä aikaa liksisenatidin kanssa.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Kun varfariinia annettiin 25 mg:n annoksina ja samanaikaisesti annettiin toistuvasti 20 mikrogramman liksisenatidiannoksia, AUC-arvo ja INR-arvo (International Normalised Ratio) pysyivät ennallaan, mutta C_{max} pieneni 19 % ja t_{max} piteni 7 h.

Näiden tulosten perusteella varfariiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti liksisenatidin kanssa. On kuitenkin suositeltavaa, että varfariinia ja/tai kumariinijohdoksia käyttävien potilaiden INR-arvoa seurataan usein liksisenatidihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Digoksiini

Digoksiinin AUC-arvo ei muuttunut, kun liksisenatidia (20 mikrog) ja digoksiinia (0,25 mg) käytettiin yhtä aikaa vakaassa tilassa. Digoksiinin t_{max} piteni 1,5 h ja sen C_{max} pieneni 26 %.

Näiden tulosten perusteella digoksiiniannosta ei tarvitse muuttaa liksisenatidin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ramipriili

Kun liksisenatidia (20 mikrog) ja ramipriilia (5 mg) otettiin yhtä aikaa 6 päivän ajan, ramipriilin AUC-arvo suureni 21 % ja sen C_{max} pieneni 63 %. Aktiivisen metaboliitin (ramipriilaatti) AUC ja C_{max} pysyivät ennallaan. Ramipriilin ja ramipriilaatin t_{max} -ajat pitenevät noin 2,5 h.

Näiden tulosten perusteella ramipriiliannosta ei tarvitse muuttaa liksisenatidin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Lyxumia-hoitoa ei suositella, jos potilas on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä ehkäisyä.

Raskaus

Lyxumia-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tarkkoja tietoja. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Valmisteen käytön sijasta suositellaan insuliinihoitoa. Lyxumia-hoito on lopetettava, jos potilas toivoo raskautta tai tulee raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Lyxumia ihmisen rintamaitoon. Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Liksisenatidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai perusinsuliinin kanssa, potilasta tulee kehottaa ryhtymään varotoimiin, jotta hypoglykemialta vältytään auton ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yli 2 600 potilasta on saanut Lyxumia-hoitoa joko ainoana hoitona tai yhdessä metformiinin, jonkin sulfonyyliurean (ja mahdollisesti myös metformiinin) tai jonkin perusinsuliinin (ja mahdollisesti myös metformiinin ja/tai jonkin sulfonyyliurean) kanssa 8 suuressa lume- tai aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Nämä reaktiot olivat enimmäkseen lieviä ja ohimeneviä.

Lisäksi ilmeni hypoglykemiaa (kun Lyxumia-valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja/tai perusinsuliinin kanssa) ja päänsärkyä.

Allergisia reaktioita on ilmoitettu 0,4 %:lla Lyxumia-hoitoa saaneista.

Haittavaikutustaulukko

Lume- ja aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksissa koko hoitovaiheen aikana ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 1. Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli > 5 %, mikäli niiden esiintymistiheys oli Lyxumia-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin kaikkia vertailuvalmisteita saaneilla. Taulukossa ilmoitetaan myös haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli Lyxumia-ryhmässä ≥ 1 %, mikäli esiintymistiheys oli yli 2 kertaa niin suuri kuin kaikkien vertailuvalmisteiden ryhmässä havaittu esiintymistiheys.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset: $\geq 1/10$, yleiset: $\geq 1/100$, < 1/10, melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, < 1/100, harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000, hyvin harvinaiset: < 1/10 000.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lume- ja aktiivikontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa koko hoitovaiheen aikana ilmoitetut haittavaikutukset (kattaa myös 24 viikon pituisen päähoitovaiheen ylittävän ajan tutkimuksissa, joiden kokonaishoitoaika oli ≥ 76 viikkoa)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinainen
Infektiot		Influenssa Ylähengitystieinfektio Virtsarakkotulehdus Virusinfektio		
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (kun valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja/tai perusinsuliinin kanssa)	Hypoglykemia (kun valmistetta käytettiin yhdessä pelkän metformiinin kanssa)		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Uneliaisuus		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli	Dyspepsia		Mahalaukun viivästynyt tyhjeneminen
Iho ja ihonalainen kudος			Nokkosihottuma	
Maksa ja sappi			Sappikivitauti Sappirakko-tulehdus	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan kutina		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin ainoana hoitona, oireista hypoglykemiaa ilmeni 1,7 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 1,6 %:lla lumelääkettä saaneista. Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin pelkän metformiinin lisänä, oireista hypoglykemiaa ilmeni koko hoitovaiheen aikana 7,0 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 4,8 %:lla lumelääkettä saaneista.

Jos Lyxumia-valmistetta käytettiin sulfonyyliurean ja metformiinin lisänä, oireista hypoglykemiaa esiintyi 22,0 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 18,4 %:lla lumeryhmän potilaista koko hoitovaiheen aikana (absoluuttinen ero 3,6 %). Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin yhdessä perusinsuliinin ja mahdollisesti myös metformiinin kanssa, oireista hypoglykemiaa esiintyi 42,1 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 38,9 %:lla lumeryhmän potilaista koko hoitovaiheen aikana (absoluuttinen ero 3,2 %).

Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin pelkän sulfonyyliurean kanssa, oireista hypoglykemiaa ilmeni koko hoitovaiheen aikana 22,7 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 15,2 %:lla lumeryhmän potilaista (absoluuttinen ero 7,5 %). Kun Lyxumia-valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja

perusinsuliinin kanssa, oireista hypoglykemiaa ilmeni 47,2 %:lla liksisenatidihoitoa saaneista ja 21,6 %:lla lumehoitoa saaneista (absoluuttinen ero 25,6 %).

Vaikea, oireinen hypoglykemia oli yleisesti ottaen melko harvinaista (ilmaantuvuus 0,4 % liksisenatidiryhmässä ja 0,2 % lumeryhmässä) vaiheen III lumekontrolloitujen tutkimusten koko hoitovaiheen aikana.

Ruoansulatuselimistö

Yleisimpiä 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi ja oksentelu. Pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä suurempi (26,1 %) kuin lumeryhmässä (6,2 %). Myös oksentelun ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä suurempi (10,5 %) kuin lumeryhmässä (1,8 %). Nämä reaktiot olivat useimmiten lieviä ja ohimeneviä, ja niitä ilmeni useimmiten 3 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen ne vähenivät vähitellen seuraavien viikkojen kuluessa.

Pistoskohdan reaktiot

24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana pistoskohdan reaktioita ilmoitettiin esiintyneen 3,9 %:lla Lyxumia-ryhmän potilaista ja 1,4 %:lla lumeryhmän potilaista. Valtaosa reaktioista oli lieviä, eivätkä ne yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen.

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävät lääkevalmisteet voivat olla immunogeenisiä. Potilaille voi siis kehittyä Lyxumia-hoidon jälkeen liksisenatidivasta-aineita. Lumekontrolloitujen tutkimusten 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa 69,8 % liksisenatidiryhmän potilaista oli vasta-ainepositiivisia. Vasta-ainepositiivisten potilaiden prosenttiosuus oli samaa luokkaa koko 76 viikon pituisen hoitovaiheen lopussa. 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa vasta-ainepitoisuudet ylittivät kvantifikaatiokynnyksen 32,2 %:lla vasta-ainepositiivisista potilaista, ja koko 76 viikon pituisen hoitovaiheen lopussa vasta-ainepitoisuudet ylittivät kvantifikaatiokynnyksen 44,7 %:lla potilaista. Hoidon lopettamisen jälkeen joitakin harvoja vasta-ainepositiivisia potilaita seurattiin vasta-ainestatuksen suhteen. Heidän prosenttiosuutensa pieneni ja oli 3 kuukauden kohdalla noin 90 % ja 6 kuukauden kohdalla tai tämän jälkeen 30 %.

HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko potilas vasta-ainepositiivinen vai -negatiivinen.

79,3 % liksisenatidiryhmän potilaista, joiden HbA_{1c}-arvo oli saatavilla, oli vasta-ainenegatiivisia tai heidän vasta-ainepitoisuutensa alitti kvantifikaatiokynnyksen. Vasta-ainepitoisuudet olivat kvantifioitavissa 20,7 %:lla potilaista. Suurimpien vasta-ainepitoisuuksien alaryhmässä (5,2 %)

HbA_{1c}-arvon kohenemisen keskiarvo oli viikoilla 24 ja 76 kliinisesti merkitsevää, mutta hoitotasapainovaste vaihteli ja 1,9 %:lla potilaista HbA_{1c}-arvo ei pienentynyt lainkaan.

Vasta-ainestatus (vasta-ainepositiivisuus tai -negatiivisuus) ei ennustanut yksittäisten potilaiden HbA_{1c}-arvon alenemista.

Kokonaisturvallisuusprofiilissa ei ollut eroja eri vasta-ainestatusryhmien välillä. Poikkeuksena oli pistoskohdan reaktioiden suurempi ilmaantuvuus (4,7 % vasta-ainepositiivisilla potilailla ja 2,5 % vasta-ainenegatiivisilla potilailla koko hoitovaiheen aikana). Valtaosa pistoskohdan reaktioista oli lieviä vasta-ainestuksesta riippumatta.

Ristireaktioita elimistön oman glukagonin tai endogeenisen GLP-1:n kanssa ei esiintynyt.

Allergiset reaktiot

Mahdollisesti liksisenatidiin liittyneitä allergisia reaktioita (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema ja nokkosihottuma) ilmoitettiin esiintyneen 0,4 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista, kun taas lumeryhmässä hoitoon mahdollisesti liittyneitä allergisia reaktioita esiintyi alle 0,1 %:lla potilaista 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana. Anafylaktisia reaktioita ilmoitettiin 0,2 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista eikä kenelläkään lumeryhmän potilaista. Useimmat ilmoitetuista allergisista reaktioista olivat lieviä.

Kliinisissä liksisenatiditutkimuksissa ilmoitettiin yksi anafylaktoidi reaktio.

Syketiheys

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin sykkeen ohimenevää nopeutumista 20 mikrog licksisenatidiannoksen jälkeen. Licksisenatidiryhmässä ilmoitettiin enemmän sydämen rytmihäiriöitä, etenkin takykardiaa (0,8 % ja < 0,1 %) ja sydämentykytystä (1,5 % ja 0,8 %), kuin lumeryhmässä.

Hoidon lopettaminen

Haittapaatumista johtuvan hoidon lopettamisen ilmaantuvuus 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana oli Lyxumia-ryhmässä 7,4 % ja lumeryhmässä 3,2 %. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat licksisenatidiryhmässä pahoinvointi (3,1 %) ja oksentelu (1,2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa eräässä 13 viikon pituisessa tutkimuksessa tyyppin 2 diabeetikoille annettiin enintään 30 mikrogramman licksisenatidiannoksia kahdesti vuorokaudessa. Ruoansulatuskanavan haittojen ilmaantuvuuden havaittiin suurentuneen.

Yliannostustapauksessa aloitetaan potilaan kliinisten oireiden ja löydösten mukainen, asianmukainen elintoimintoja tukeva hoito, ja licksisenatidiannos pienennetään lääkemääräyksen mukaiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit, ATC-koodi: A10BJ03

Vaikutusmekanismi

Licksisenatidi on selektiivinen GLP-1-reseptoriagonisti. GLP-1-reseptori on elimistön oman GLP-1:n kohdereseptori. GLP-1 on endogeeninen inkretiinihormoni, joka tehostaa haiman beetasolujen glukoosiriippuvaista insuliinieritystä.

Licksisenatidin vaikutus välittyy GLP-1-reseptoreihin kohdistuvan spesifisen interaktion kautta. Kyseinen interaktio johtaa syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) solunsisäisen pitoisuuden suurenemiseen. Licksisenatidi stimuloi insuliinieritystä veren glukoosipitoisuuden ollessa suurentunut, mutta ei normoglykemian aikana. Tämä pienentää hypoglykemiariskiä. Myös glukagonieritys heikkenee. Hypoglykemian korjausmekanismina toimiva glukagonieritys säilyy.

Licksisenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä ja siten myös aterioista saatavan glukoosin siirtymistä verenkiertoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerran vuorokaudessa annettu licksisenatidi parantaa glukoositasapainoa alentamalla tyyppin 2 diabetespotilaiden aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia ja paastoglukoosipitoisuuksia sekä välittömästi että pidempikestoisesti.

Aterianjälkeisiin glukoosipitoisuuksiin kohdistuva vaikutus vahvistettiin 4 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa valmistetta verrattiin liraglutidin (1,8 mg kerran vuorokaudessa) ja metformiinin yhdistelmään. Koeaterian jälkeen mitattu plasman glukoosin $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$ -arvo pieni lähtötilanteeseen nähden $-12,61\text{ h}^*\text{mmol/l}$ ($-227,25\text{ h}^*\text{mg/dl}$) licksisenatidiryhmässä ja $-4,04\text{ h}^*\text{mmol/l}$ ($-72,83\text{ h}^*\text{mg/dl}$) liraglutidiryhmässä. Tämä vahvistettiin myös 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa valmistetta verrattiin ennen aamiaista annettuun liraglutidiin yhdessä glargininsuliinin ja metformiinin kanssa tai pelkän glargininsuliinin kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lyxumia-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdeksässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 4 508 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes (2 869 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia, 47,5 % osallistujista oli miehiä ja 52,5 % naisia, ja 517 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita).

Lyxumia-valmisteen tehoa arvioitiin myös kahdessa satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (verrattuna eksenatidiin tai glulisinsuliiniin) ja ateriatutkimuksessa (yhteensä 1 067 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia).

Lyxumia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yli 70-vuotiailla potilailla erityisesti suunnitellussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (176 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia; näistä 62 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita).

Lisäksi kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun kardiovaskulaarisia tuloksia arvioivaan tutkimukseen (ELIXA) osallistui 6 068 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja joilla oli aiemmin ollut akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä (3 034 potilasta satunnaistettiin saamaan liksisenatidia; näistä 198 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita ja 655 potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta).

Päätyneissä vaiheen III tutkimuksissa todettiin, että noin 90 % potilaista pystyi jatkamaan kerran vuorokaudessa otettavan 20 mikrogramman Lyxumia-ylläpitoannoksen käyttöä 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa.

- Glukoositasapaino

Yhdistelmähoitona tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden lisänä

Lyxumia-valmisteen käyttö yhdessä metformiinin, sulfonyyliurean, pioglitatsonin tai näiden yhdistelmän kanssa pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA_{1c}-arvoja, plasman paastoglukoosipitoisuuksia ja 2 tunnin kuluttua koeateriasta mitattuja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia 24 viikon pituisen päähoitovaiheen lopussa verrattuna lumehoitoon (taulukot 2 ja 3). HbA_{1c}-arvot pienenivät merkitsevästi, kun valmistetta otettiin kerran vuorokaudessa, riippumatta siitä, otettiin se aamuisin vai iltaisin.

HbA_{1c}-arvon muutos säilyi enintään 76 viikkoa kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Pelkän metformiinihoidon lisänä

Taulukko 2: Lumekontrolloidut tutkimukset valmisteen käytöstä yhdessä metformiinin kanssa (24 viikon tulokset)

	Metformiini taustahoitona				
	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 160)	Lume (N = 159)	Liksisenatidi, 20 mikrog		Lume (N = 170)
			Aamu (N = 255)	Ilta (N = 255)	
HbA_{1c}, keskiarvo (%)					
Lähtötilanne	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
HbA_{1c} < 7,0 %, % potilaista	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Paino, keskiarvo (kg)					
Lähtötilanne	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Keskimuutos					

lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64
----------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että Lyxumia-valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa alensi HbA_{1c}-arvoja -0,79 %, kun taas kahdesti vuorokaudessa käytetty eksenatidi alensi niitä -0,96 % 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä. Hoitojen keskiero oli 0,17 % (95 % luottamusväli 0,033–0,297). HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden prosenttiosuus oli liksisenatidiryhmässä (48,5 %) samaa luokkaa kuin eksenatidiryhmässä (49,8 %).

Pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä 24,5 % ja eksenatidia kahdesti vuorokaudessa käyttäneillä 35,1 %, ja 24 viikon pituisen päähoitovaiheen aikana ilmenneen oireisen hypoglykemiaan ilmaantuvuus oli Lyxumia-ryhmässä 2,5 % ja eksenatidiryhmässä 7,9 %.

Avoimessa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ennen päivän pääateriaa annosteltu liksisenatidi oli vertailukelpoinen (non-inferior) ennen aamiaista annostellun liksisenatidin kanssa arvioituna HbA_{1c}-arvon pienenemisenä (keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma: -0,65 % vs. -0,74 %).

Samanlaista HbA_{1c}-arvon pienenemistä havaittiin riippumatta siitä, mikä ateria oli päivän pääateria (aamiainen, lounas tai päivällinen). Tutkimuksen lopussa 43,6 % (pääateriaryhmä) ja 42,8 % (aamiaisryhmä) potilaista saavutti HbA_{1c}-arvon < 7 %. Pahoinvointia ilmoitettiin 14,7 %:lla pääateriaryhmän potilaista ja 15,5 %:lla aamiaisryhmän potilaista, ja oireista hypoglykemiaa ilmoitettiin 5,8 %:lla pääateriaryhmän potilaista ja 2,2 %:lla aamiaisryhmän potilaista.

Pelkän sulfonyyliureahoidon tai sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmähoidon lisänä

Taulukko 3: Lumekontrolloitu tutkimus valmisteen käytöstä yhdessä sulfonyyliurean kanssa (24 viikon tulokset)

	Sulfonyyliurea taustahoitona (käytössä mahdollisesti myös metformiini)	
	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 570)	Lume (N = 286)
HbA_{1c}, keskiarvo (%)		
Lähtötilanne	8,28	8,22
Keskimuutos		
lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,85	-0,10
HbA_{1c} < 7,0 %, % potilaista	36,4	13,5
Paino, keskiarvo (kg)		
Lähtötilanne	82,58	84,52
Keskimuutos		
lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-1,76	-0,93

Pelkän pioglitatsonin tai pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmän lisänä

Eräessä kliinisessä tutkimuksessa liksisenatidin lisääminen pioglitatsonihoitoon (jonka lisänä saatettiin käyttää metformiinia) potilaille, jotka eivät pioglitatsonilla olleet saavuttaneet hyvää hoitotasapainoa, pienensi HbA_{1c}-arvoja 0,90 % lähtöarvoista, kun taas lumeryhmässä arvo pieneni 0,34 % lähtöarvoista 24 viikon päähoitovaiheen aikana. 24 viikon päähoitovaiheen lopussa HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli liksisenatidiryhmässä 52,3 % ja lumeryhmässä 26,4 %. 24 viikon päähoitovaiheen aikana pahoinvointia ilmoitettiin 23,5 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 10,6 %:lla lumeryhmän potilaista, ja oireista hypoglykemiaa ilmoitettiin 3,4 %:lla liksisenatidiryhmän potilaista ja 1,2 %:lla lumeryhmän potilaista.

Yhdistelmähoitona perusinsuliinin lisänä

Lyxumia-valmisteen käyttö yhdessä pelkän perusinsuliinin kanssa tai perusinsuliinin ja metformiinin yhdistelmähoidon kanssa tai perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon kanssa pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA_{1c}-arvoja ja 2 tunnin kuluttua koeateriasta mitattuja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia verrattuna lumehoitoon.

Taulukko 4: Lumekontrolloidut tutkimukset valmisteen käytöstä yhdessä perusinsuliinin kanssa (24 viikon tulokset)

	Perusinsuliini taustahoitona Joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä metformiinin kanssa		Perusinsuliini taustahoitona Joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä sulfonyyliurean kanssa*	
	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 327)	Lume (N = 166)	Liksisenatidi, 20 mikrog (N = 154)	Lume (N = 157)
HbA_{1c}, keskiarvo (%)				
Lähtötilanne	8,39	8,38	8,53	8,53
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
HbA_{1c} < 7,0 %, % potilaista	28,3	12,0	35,6	5,2
Perusinsuliinihoidon keskiesto lähtötilanteessa (v)	3,06	3,2	2,94	3,01
Perusinsuliiniannoksen keskimuutos (yks.)				
Lähtötilanne	53,62	57,65	24,87	24,11
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Paino, keskiarvo (kg)				
Lähtötilanne	87,39	89,11	65,99	65,60
Keskimuutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* arvioitu aasialaisilla potilailla

Eräiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui potilaita, jotka eivät olleet käyttäneet aiemmin insuliinia ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä. Kyseiseen tutkimukseen kuului 12 viikon aloitusvaihe, jonka aikana aloitettiin glargininsuliinihoito ja titrattiin sen annos, sekä 24 viikon hoitovaihe, jonka aikana potilaat käyttivät joko liksisenatidia tai lumetta yhdessä glargininsuliinin, metformiinin ja mahdollisesti myös tiatsolidiinidionin kanssa. Glargininsuliiniannosta titrattiin jatkuvasti tämän vaiheen aikana.

12 viikon aloitusvaiheen aikana glargininsuliinin lisääminen hoitoon ja sen annoksen titraaminen johti HbA_{1c}-arvon pienenemiseen noin 1 %. Liksisenatidin lisääminen hoitoon johti HbA_{1c}-arvon pienenemiseen liksisenatidiryhmässä 0,71 % eli merkitsevästi enemmän kuin lumeryhmässä, jossa vastaava muutos oli 0,40 %. 24 viikon hoitovaiheen lopussa HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus oli liksisenatidiryhmässä 56,3 % ja lumeryhmässä 38,5 %.

24 viikon hoitovaiheen aikana 22,4 % liksisenatidiryhmän potilaista ja 13,5 % lumeryhmän potilaista ilmoitti vähintään yhdestä oireisesta hypoglykemia-epäilystä. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli liksisenatidiryhmässä suurentunut lähinnä ensimmäisten 6 hoitoviikon aikana ja tämän jälkeen samaa luokkaa kuin lumeryhmässä.

Avoimeen, satunnaistettuun tutkimukseen insuliinihoidon tehostamiseksi osallistui tyyppin 2 diabetespotilaita, jotka käyttivät perusinsuliinia yhdistettynä 1–3:een suun kautta otettavaan diabeteslääkkeeseen. Optimaalisen 12 viikon glargininsuliinin titrausvaiheen jälkeen (metformiinin

kanssa tai ilman metformiinia) riittämättömässä hoitotasapainossa olevat potilaat satunnaistettiin saamaan lisäksi kerta-annos liksisenatidia tai kerta-annos (kerran vuorokaudessa) glulisinsuliinia (molemmat ennen päivän suurinta ateriaa) tai glulisinsuliinia 3 kertaa vuorokaudessa 26 viikon ajan.

HbA_{1c}-arvon lasku oli verrannollinen eri ryhmien välillä (taulukko 5).

Molemmista glulisinsuliiniryhmistä poiketen liksisenatidi laski painoa (taulukko 5).

Oireisten hypoglykemia tapahtumien määrä oli pienempi liksisenatidilla (36 %) verrattuna kerran vuorokaudessa ja kolmesti vuorokaudessa annosteltuun glulisinsuliiniin (47 % ja 52 %).

Taulukko 5: Aktiivikontrolloitu tutkimus valmisteen käytöstä yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman metformiinia (26 viikon tulokset) – (mITT) ja turvallisuuspopulaatio

	Liksisenatidi	Glulisinsuliini kerran vuorokaudessa	Glulisinsuliini kolmesti vuorokaudessa
HbA_{1c}, keskiarvo (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Muutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,63	-0,58	-0,84
Keskimmääinen ero, pienin neliösumma (keskivirhe), liksisenatidi vs.		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % luottamusväli		(-0,170–0,064)	(0,095–0,328)
Paino, keskiarvo (kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Muutos lähtötilanteesta, pienin neliösumma	-0,63	+1,03	+1,37
Keskimmääinen ero, pienin neliösumma (keskivirhe), liksisenatidi vs.		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % luottamusväli		(-2,257–1,062)	(-2,593–1,396)*

*p < 0,0001

- Plasman paastoglukoosi

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa Lyxumia-hoito pienensi plasman paastoglukoosipitoisuuksia 0,42–1,19 mmol/l (7,6–21,4 mg/dl) lähtötilanteesta 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä.

- Aterianjälkeiset glukoosipitoisuudet

Lyxumia-hoito pienensi 2 tunnin kuluttua koeateriasta mitattuja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke potilaan taustahoidosta riippumatta.

Lyxumia-hoito pienensi pitoisuuksia 4,51–7,96 mmol/l (81,2–143,3 mg/dl) lähtötilanteesta 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä kaikissa tutkimuksissa, joissa aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia mitattiin. 2 tunnin kuluttua ateriasta mitatut glukoosipitoisuudet olivat alle 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl) 26,2–46,8 %:lla potilaista.

- Paino

Lyxumia-valmisteen käyttö yhdessä metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa johti painon pitkäkestoiseen laskuun lähtötilanteeseen nähden kaikissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Painon muutos oli vähintään -1,76 kg ja enintään -2,96 kg 24 viikon pituisen päähoitovaiheen loppuun mennessä.

Painon todettiin myös muuttuneen lähtötilanteesta vähintään -0,38 kg ja enintään -1,80 kg liksisenatidiryhmän potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti joko pelkkää vakaa-annoksista perusinsuliinia tai vakaa-annoksista perusinsuliinia yhdessä metformiinin tai sulfonyyliurean kanssa. Insuliinihoidon äskettäin aloittaneiden potilaiden paino pysyi liksisenatidiryhmässä lähes ennallaan, kun taas lumeryhmäläisten paino suureni.

Painon lasku säilyi enintään 76 viikkoa kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Painon lasku ei riipu pahoinvoinnista ja oksentelusta.

- Beetasolujen toiminta

Kliiniset Lyxumia-tutkimukset viittaavat siihen, että beetasolutoiminta paranee, kun mittarina käytetään beetasolutoiminnan homeostaasimallia (HOMA- β).

Kun tyypin 2 diabeetikoille (n = 20) annettiin glukoosibolus laskimoon, todettiin, että insuliinierityksen ensimmäinen vaihe palautui ja toisen vaiheen insuliinieritys parani Lyxumia-kerta-annoksen jälkeen.

- Kardiovaskulaariarvioinnit

Tyypin 2 diabeetikkojen syketiheyden keskiarvo ei suurentunut missään lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa.

Lumekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa systolisen verenpaineen keskiarvo pieneni enintään 2,1 mmHg ja diastolisen verenpaineen keskiarvo enintään 1,5 mmHg.

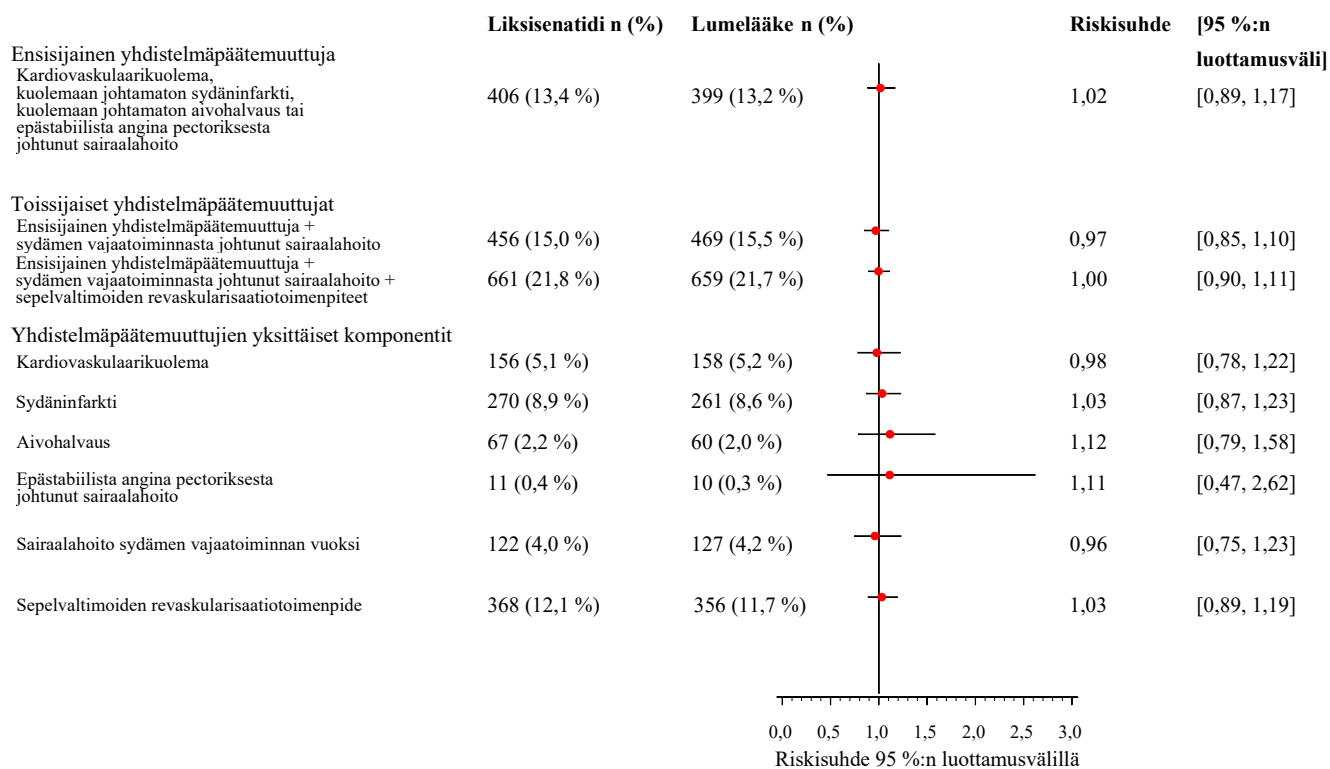
ELIXA-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, monikansallinen tutkimus, jossa arvioitiin kardiovaskulaarisia tuloksia liksisenatidihoidon aikana tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli ollut äskettäin akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä.

Yhteensä 6 068 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko lumelääkettä tai liksisenatidia 20 mikrogramman annoksena (ensimmäisten 2 viikon aikana annetun 10 mikrogramman aloitusannoksen jälkeen).

Molempien hoitoryhmien potilaista 96 % jatkoi tutkimuksen loppuun tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkimuksen lopussa 99,0 %:sta liksisenatidiryhmän ja 98,6 %:sta lumeryhmän potilaista oli saatavissa tiedot. Hoidon keston mediaani oli 22,4 kuukautta liksisenatidiryhmässä ja 23,3 kuukautta lumeryhmässä. Seurannan keston mediaani tutkimuksessa oli liksisenatidiryhmässä 25,8 kuukautta ja lumeryhmässä 25,7 kuukautta. Keskimääräinen HbA_{1c}-arvo (\pm keskihajonta) oli lähtötilanteessa liksisenatidiryhmässä 7,72 (\pm 1,32) % ja lumeryhmässä 7,64 (\pm 1,28) % ja 24 kuukauden kohdalla liksisenatidiryhmässä 7,46 (\pm 1,51) % ja lumeryhmässä 7,61 (\pm 1,48) %.

Ensisijaisten ja toissijaisten tehoa mittaavien yhdistelmäpäätemuuttujien tulokset ja yhdistelmäpäätemuuttujien kaikkien yksittäisten komponenttien tulokset on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1: Forest-kuvaaja: yksittäisten kardiovaskulaaristen tapahtumien analyysit – hoitoaiepopulaatio (ITT)



Läkkäät

Vähintään 70-vuotiaat henkilöt

24 viikon mittaisessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin liksisenatidin tehoa ja turvallisuutta vähintään 70-vuotiailla tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Tutkimuksesta suljettiin pois heikkokuntoiset potilaat, mukaan lukien potilaat, joilla oli vajaaravitsemuksen riski, potilaat, joilla oli ollut äskettäin kardiovaskulaaritapahtuma, ja potilaat, joilla oli todettu kohtalainen tai vaikea kognitiivinen heikentyminen. Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 350 (satunnaistamissuhde 1:1). Yhteensä 37 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita (N = 131) ja 31 %:lla potilaista oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (N = 107). Potilaat saivat vakaina annoksina tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä ja/tai perusinsuliinia taustahoitona. Taustahoitona ei käytetty sulfonyyliureoita tai glinideja perusinsuliinin kanssa.

Liksisenatidi paransi HbA_{1c}-arvoja merkittävästi (muutos -0,64 % lumelääkkeeseen verrattuna; 95 %:n luottamusväli: -0,810 – -0,464 %; p < 0,0001) keskimääräisestä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvosta 8,0 %.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Lyxumia-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tyypin 2 diabeetikkojen ihon alle annettu liksisenatidi imeytyy nopeasti. Imeytymisnopeus ei riipu annetusta annoksesta. Tyypin 2 diabeetikoilla t_{max}-ajan mediaani on 1–3,5 h annoksesta riippumatta ja samaa luokkaa sekä kerta-annosten että toistuvien annosten jälkeen. Imeytymisnopeudessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja, kun liksisenatidi annostellaan vatsan, reiden tai käsivarren ihon alle.

Jakautuminen

Liksisenatidi sitoutuu kohtalaisessa määrin (55 %) ihmisen proteiineihin.

Ihon alle annetun liksisenatidin näennäinen jakautumistilavuus (V_Z/F) on noin 100 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Liksisenatidi on peptidi ja eliminoituu siis suodattamalla glomeruluksista, minkä jälkeen seuraa takaisinimeytyminen tubuluksista. Takaisinimeytymisen jälkeen se hajoaa metabolisesti pienemmiksi peptideiksi ja aminohapoiksi, jotka palaavat proteiinimetaboliaan.

Kun valmistetta annettiin toistuvina annoksina tyyppin 2 diabeetikoille, terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli noin 3 h ja näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo noin 35 l/h.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Lievää (Cockcroft–Gaultin kaavalla laskettu kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min), keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvot suurensivat 46 %, 51 % ja 87 %.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Liksisenatidi eliminoituu lähinnä munuaisteitse, joten sen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu akuuttia eikä kroonista maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Maksan toimintahäiriö ei todennäköisesti vaikuta liksisenatidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta liksisenatidin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta

Etninen tausta ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi liksisenatidin farmakokinetiikkaan valkoihoisilla, japanilaisilla ja kiinalaisilla tutkimushenkilöillä tehdyissä farmakokinetiikan tutkimuksissa.

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta liksisenatidin farmakokinetiikkaan. Iäkkäillä ei-diabeetikoilla tehdyssä farmakokinetiikan tutkimuksessa liksisenatidin (20 mikrog) anto tuotti iäkkäillä potilailla (11 iältään 65–74-vuotiaasta ja 7 iältään \geq 75-vuotiaasta tutkimushenkilöä) keskimäärin 29 % suuremman liksisenatidin AUC-arvon kuin 18:lla 18–45-vuotiaalla tutkimushenkilöllä. Tämä liittyy todennäköisesti iäkkäämpien potilaiden huonompaan munuaistoimintaan.

Paino

Paino ei vaikuta kliinisesti merkittävässä määrin liksisenatidin AUC-arvoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toksikologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

2 vuoden pituisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin ihon alle, rotalla ja hiirellä havaittiin kuolemaan johtamattomia kilpirauhasen C-solukasvaimia. Niiden arvellaan johtuvan ei-geenitoksisesta GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. C-solujen hyperplasiaa ja adenomia havaittiin rotalla kaikilla annostasoilla, ja annostasoa, jolla haittavaikutuksia ei havaita (NOAEL), ei pystytty määrittämään. Hiirellä näitä löydöksiä esiintyi, kun altistus oli yli 9,3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksilla. Hiirillä ei havaittu C-solukarsinoomaa. Rotilla esiintyi C-solukarsinoomaa, kun altistus oli noin 900-kertainen verrattuna ihmisen hoitoannosaltistukseen. 2 vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin hiiren ihon alle, keskisuuren annoksen ryhmässä todettiin 3 endometriumin adenokarsinomatapausta. Tapausten lisääntyminen oli tilastollisesti merkitsevää ja altistus vastasi kyseisessä ryhmässä 97-kertaista altistusta. Hoitoon liittyviä vaikutuksia ei osoitettu.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

Liksisenatidia saaneilla koirilla havaittiin korjautuvia kives- ja lisäkivesmuutoksia. Terveillä miehillä ei havaittu näitä vastaavaa vaikutusta spermatogeneesiin. Alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa havaittiin epämuodostumia, kasvun hidastumista, luutumisen hidastumista ja

luostomuutoksia kaikilla rotalla käytetyillä annoksilla (5-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen) ja suuria liksisenatidiannoksia saaneilla kaneilla (32-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen). Molemmilla lajeilla todettiin lievää emoon kohdistuvaa toksisuutta, joka ilmeni vähäisenä syömisenä ja painon laskuna. Suurille liksisenatidiannoksille tiineyden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana altistuneiden urosrottien neonataalikauden kasvu oli tavallista vähäisempää, ja poikaskuolleisuuden havaittiin olevan hieman suurentunut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli 85 %
Natriumasetaattitrihydraatti
Metioniini
Metakresoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)
Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätelyyn)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen: 14 vrk

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäättyä.
Ei saa säilyttää pakastelokeron vieressä.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäättyä.
Kynässä ei saa olla neulaa säilytyksen aikana. Pidä kynänsuojus paikoillaan. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hoidon aloituspakkaus

Tyypin I lasista valmistettu sylinteriampulli, jossa (bromobutyli)kumimäntä ja siivekkeellinen (alumiini)korkki, jossa laminoitu sinettilevy (bromobutylikumi sisäpuolella ja polyisopreeni ulkopuolella). Sylinteriampulli on asennettu kertakäyttöiseen kynään.

Pakkauksessa on 1 vihreä esitäytetty kynä (Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos) ja 1 violetti esitäytetty kynä (Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos).
Yksi vihreä esitäytetty kynä sisältää 3 ml liuosta, josta voidaan ottaa 14 kpl 10 mikrogramman annoksia.
Yksi violetti esitäytetty kynä sisältää 3 ml liuosta, josta voidaan ottaa 14 kpl 20 mikrogramman annoksia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää, jos se on jäänyt.

Lyxumia-valmisteen antoon voidaan käyttää kertakäyttöisiä 29–32 G kynäneuloja. Kynän mukana ei toimiteta neuloja.

Potilasta on kehotettava hävittämään neula paikallisten vaatimusten mukaisesti kunkin käyttökerran jälkeen ja säilyttämään kynä niin, että siihen ei ole kiinnitetty neulaa. Tämä ehkäisee kontaminaatiota ja neulan tukkeutumista. Kynä on tarkoitettu vain yhden potilaan käyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/811/005 (1 esitötetty kynä + 1 esitötetty kynä)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. helmikuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (ALOITUSPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos
liksisenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 mikrogrammaa liksisenatidia (50 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glyseroli 85 %, natriumasetaatitrihydraatti, metioniini, metakresoli (lisätiedot, ks. pakkausseloste), kloorivetyhappo ja natriumhydroksidiliuos (pH:n säätelyyn), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä à 3 ml (14 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitä kynä 14 päivän kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEETEnnen ensimmäistä käyttökertaa

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Ei saa säilyttää pakastelokeron vieressä.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Pidä kynänsuojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Kynässä ei saa olla neulaa säilytyksen aikana.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/811/001 - 1 kynä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lyxumia 10

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (YLLÄPITOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos
liksisenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 20 mikrogrammaa liksisenatidia (100 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glyseroli 85 %, natriumasetaatitrihydraatti, metioniini, metakresoli (lisätiedot, ks. pakkausseloste), kloorivetyhappo ja natriumhydroksidiliuos (pH:n säätelyyn), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä à 3 ml (14 annosta)
2 esitäytettyä kynää à 3 ml (2 x 14 annosta)
6 esitäytettyä kynää à 3 ml (6 x 14 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitä kynä 14 päivän kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ennen ensimmäistä käyttökertaa

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Ei saa säilyttää pakastelokeron vieressä.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Pidä kynänsuojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Kynässä ei saa olla neulaa säilytyksen aikana.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/811/002 - 1 kynä

EU/1/12/811/003 - 2 kynää

EU/1/12/811/004 - 6 kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lyxumia 20

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (28 PÄIVÄKSI RIITTÄVÄ HOIDON ALOITUSPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos
Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos
liksisenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 tai 20 mikrogrammaa liksisenatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glyseroli 85 %, natriumasetaatitrihydraatti, metioniini, metakresoli (lisätiedot, ks. pakkausseloste), kloorivetyhappo ja natriumhydroksidiliuos (pH:n säätelyyn), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Hoidon aloituspakkaus

Yhdessä 4 viikon hoitajaksoa varten tarkoitettussa 2 esitäytetyn kynän pakkauksessa on:

1 esitäytetty kynä à 3 ml, jossa 14 kpl 10 mikrogramman annoksia

1 esitäytetty kynä à 3 ml, jossa 14 kpl 20 mikrogramman annoksia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Sisäpuolelle painettuna:

Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen Lyxumia-kynän käyttöä.

Hoito aloitetaan aina vihreällä Lyxumia 10 mikrogrammaa -kynällä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitä kynä 14 päivän kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ennen ensimmäistä käyttökertaa

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Ei saa säilyttää pakastelokeron vieressä.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Pidä kynänsuojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Kynässä ei saa olla neulaa säilytyksen aikana.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/811/005 - 2 kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lyxumia

10

20

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lyxumia 10 mikrog injektioneste
liksisenatidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml (14 annosta)

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lyxumia 20 mikrog injektioneste
liksisenatidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml (14 annosta)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneste, liuos

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos

liksisenatidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lyxumia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lyxumia-valmistetta
3. Miten Lyxumia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lyxumia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lyxumia on ja mihin sitä käytetään

Lyxumia-valmisteen vaikuttava aine on liksisenatidi.

Kyseessä on pistettävä lääke, joka tasapainottaa verensokeriarvoja, jos verensokeri on liian korkea. Sitä käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuisille.

Lyxumia-valmistetta käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, jos muut diabeteslääkkeet eivät riitä pitämään verensokeritasapainoa hyvänä. Näitä muita lääkkeitä voivat olla:

- tablettimuotoiset diabeteslääkkeet (kuten metformiini, pioglitatsoni, sulfonyyliurealääkkeet) ja/tai
- perusinsuliini eli läpi vuorokauden vaikuttava insuliini.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lyxumia-valmistetta

Älä käytä Lyxumia-valmistetta

- jos olet allerginen liksisenatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Lyxumia-valmistetta

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes tai diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, joka kehittyy, kun elimistö ei pysty pilkkomaan glukoosia insuliinin puutteen vuoksi), sillä tämä lääke ei sovi sinulle
- jos sinulla on tai on ollut haimatulehdus
- jos sinulla on vaikea maha- tai suolisairaus, esimerkiksi gastropareesi eli mahalaukun veltostuminen, joka hidastaa mahan tyhjenemistä

- jos sinulla on vaikea munuaistauti tai saat dialyysihoitoa, sillä tämän lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa
- jos käytät myös sulfonyyliureaa tai perusinsuliinia. Tällöin voi ilmaantua liiallista verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Lääkäri tarkistaa ehkä verensokeriarvosi ja päättää ehkä pienentää perusinsuliinin tai sulfonyyliurean annosta. Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmän kanssa.
- jos käytät muita lääkkeitä, esimerkiksi antibiootteja tai enterotabletteja tai -kapseleita, jotka eivät saa viipyä mahalaukussa liian pitkään (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Lyxumia)
- jos sinulla on nestehukkaa, esimerkiksi oksentelun, pahoinvoinnin tai ripulin yhteydessä. Etenkin Lyxumia-hoidon alussa on tärkeää juoda runsaasti, jotta nestehukalta vältytään.
- jos sinulla on sydänvaivoja, jotka voivat aiheuttaa hengästymistä tai nilkkojen turvotusta, sillä tämän potilasryhmän hoidosta Lyxumia-valmisteella on vähän kokemusta.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten Lyxumia-hoidosta ei ole kokemusta, joten Lyxumia-hoitoa ei suositella tähän ikäryhmään kuuluville.

Muut lääkevalmisteet ja Lyxumia

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lyxumia saattaa vaikuttaa joidenkin suun kautta otettavien lääkkeiden tehoon. Tietyt lääkkeet, kuten antibiootit tai enterotabletit tai -kapselit, jotka eivät saa viipyä mahalaukussa liian pitkään, on ehkä otettava viimeistään tunti ennen Lyxumia-pistosta tai aikaisintaan 4 tuntia pistoksen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Ei tiedetä, voiko Lyxumia aiheuttaa haittaa sikiölle.

Lyxumia-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö Lyxumia rintamaitoon. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos käytät Lyxumia-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean tai perusinsuliinin kanssa, sinulla voi ilmetä verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Se voi aiheuttaa keskittymisvaikeuksia, huimausta tai unisuutta. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä työkaluja äläkä koneita.

Tärkeää tietoa Lyxumia-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annosta kohti eli se on käytännössä natriumiton. Tämä lääke sisältää metakresolia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Lyxumia-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Pistettävä annos

- Aloitusannos on 10 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa ensimmäisten 14 päivän ajan. Tämä annos pistetään **vihreällä** kynällä.
- Tämän jälkeen annos on 20 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, ja se pistetään **violetilla** kynällä.

Pistosajankohta

Lyxumia pistetään tunnin sisällä ennen mitä tahansa päivän ateriala. Pistä Lyxumia joka päivä mieluiten saman aterian yhteydessä, kun olet valinnut pistokselle sopivimman päivän aterian.

Pistoskohdat

Lyxumia pistetään vatsan, reiden tai olkavarren ihon alle.

Esitötettyjen kynien käytön opettelu

Ennen kynän ensimmäistä käyttökertaa lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, miten Lyxumia pistetään.

- **Lue aina pakkauksessa olevat käyttöohjeet.**
- **Käytä kynää aina käyttöohjeiden mukaisesti.**

Muuta tärkeää tietoa esitötettyjen kynien käytöstä

Käyttöohjeissa kerrotaan tarkemmin kynien käytöstä. Tärkeimpiä seikkoja ovat seuraavat:

- Jokaisen pistoksen yhteydessä on aina käytettävä uutta neulaa. Neulat on hävitettävä kunkin käyttökerran jälkeen viiltävän jätteen säiliöön paikallisten ohjeiden mukaisesti. Keskustele terävien esineiden hävittämisestä lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa.
- Käytä vain Lyxumia-kynän kanssa yhteensopivia neuvoja (katso käyttöohjeet).
- **Lyxumia-kynä on aktivoitava itse ennen ensimmäistä käyttökertaa.** Näin varmistetaan, että kynä toimii oikein ja ensimmäisen pistoksen yhteydessä saatava annos on oikea.
- Jos epäilet, että Lyxumia-kynä on rikkoutunut, sitä ei saa käyttää. Hanki uusi kynä. Älä yritä korjata kynää.

Jos käytät enemmän Lyxumia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Lyxumia-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin. Liian suuri Lyxumia-annos voi aiheuttaa pahoinvointia tai oksentelua.

Jos unohdat käyttää Lyxumia-valmistetta

Jos Lyxumia-annos unohtuu, sen voi pistää seuraavaa ateriala edeltävän tunnin aikana. Älä ota kahta annosta yhtä aikaa korvataksesi unohtamasi pistoksen.

Jos lopetat Lyxumia-valmisteen käytön

Älä lopeta Lyxumia-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Lyxumia-hoidon, verensokeriarvosasi saattavat suurentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lyxumia-valmistetta käytävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen melko harvoin vaikeita allergisia reaktioita (kuten anafylaksiaa). Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla on esimerkiksi kasvojen, kielen tai kurkun turvotusta, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia.

Lopeta Lyxumia-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- vaikea, pitkittyvä vatskipu, joka voi säteillä selkään, tai pahoinvointi ja oksentelu, sillä nämä voivat olla haimatulehduksen oireita.

Yleisimpiä Lyxumia-hoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä (hyvin yleiset haittavaikutukset), olivat pahoinvointi ja oksentelu. Ne olivat useimmiten lieviä ja menevät yleensä ohi ajan mittaan.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset: yli 1 potilaalle 10:stä

- ripuli
- päänsärky
- verensokerin liiallinen lasku (hypoglykemia), varsinkin jos Lyxumia-valmistetta käytetään insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa.

Verensokerin liiallisen laskun varoitusmerkkejä voivat olla kylmä hiki, ihon viileys ja kalpeus, päänsärky, tokkuraisuus, heikotus, huimaus, sekavuus tai ärtyisyys, nälän tunne, sydämen nopea syke ja hermostuneisuus. Lääkäri kertoo, miten verensokerin liiallisen laskun yhteydessä toimitaan.

Verensokerin liiallista laskua esiintyy useammin niillä, jotka käyttävät myös sulfonyyliureaa tai perus-insuliinia. Lääkäri saattaa pienentää näiden lääkkeiden annosta ennen Lyxumia-hoidon aloittamista.

Yleiset haittavaikutukset: enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- influenssa
- nuhakuume (ylähengitystietulehdus)
- huimaus
- ruoansulatusvaivat (ylävatsavaivat)
- selkäkipu
- virtsarakkotulehdus
- virusinfektio
- verensokerin lasku (kun Lyxumia-valmistetta käytetään metformiinin kanssa)
- uneliaisuus
- pistoskohdan reaktiot (kuten kutina).

Melko harvinaiset haittavaikutukset: enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- nokkosihottuma
- sappikivitauti
- sappirakkotulehdus.

Harvinainen haittavaikutus: voi ilmetä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- mahalaukun viivästynyt tyhjeneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaus-selosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lyxumia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kynän etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen ensimmäistä käyttökertaa

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Ei saa säilyttää pakastelokeron vieressä.

Kynän käytön aikana

Kynää voidaan käyttää 14 päivän ajan, mikäli säilytyslämpötila on alle 30 °C. Ei saa jäätyä. Kynässä ei saa olla neulaa säilytyksen aikana. Kun kynää ei käytetä, kynänsuojus on pantava paikoilleen, sillä kynä on herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lyxumia sisältää

- Vaikuttava aine on liksisenatidi.
- Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneeste, liuos: Yksi annos sisältää 10 mikrogrammaa liksisenatidia (50 mikrogrammaa/ml).
- Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneeste, liuos: Yksi annos sisältää 20 mikrogrammaa liksisenatidia (100 mikrogrammaa/ml).
- Muut aineet ovat glyseroli 85 %, natriumasetaattitrihydraatti, metioniini, metakresoli, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidiliuos (pH:n säätelyyn) sekä injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lyxumia on kirkas, väritön injektioneeste, liuos (injektioneeste), joka on pakattu lasiseen sylinteri-ampulliin ja sylinteriampulli vuorostaan esitätettyyn kynään.

Yksi vihreä kynä (Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneeste, liuos) sisältää 3 ml liuosta, ja siitä voidaan ottaa 14 kpl 10 mikrogramman annoksia. Pakkauskoko: 1 esitätetty kynä.

Yksi violetti kynä (Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneeste, liuos) sisältää 3 ml liuosta, ja siitä voidaan ottaa 14 kpl 20 mikrogramman annoksia. Pakkauskoot: 1, 2 ja 6 esitätettyä kynää. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Ensimmäisten 28 hoitopäivän ajaksi on saatavilla myös hoidon aloituspakkaus. Hoidon aloituspakkauksessa on yksi vihreä kynä (Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneeste, liuos) ja yksi violetti kynä (Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneeste, liuos).

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Magyarország

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

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneite, liuos

liksisenatidi

KÄYTTÖOHJEET

Yksi esitäytetty kynä sisältää 14 annosta, ja kukin annos sisältää **10 mikrogrammaa** lääkettä **0,2 ml:ssa** liuosta.

Osa 1 – TÄRKEÄÄ TIETOA

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Lyxumia-kynää.

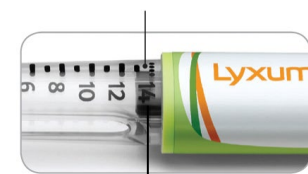
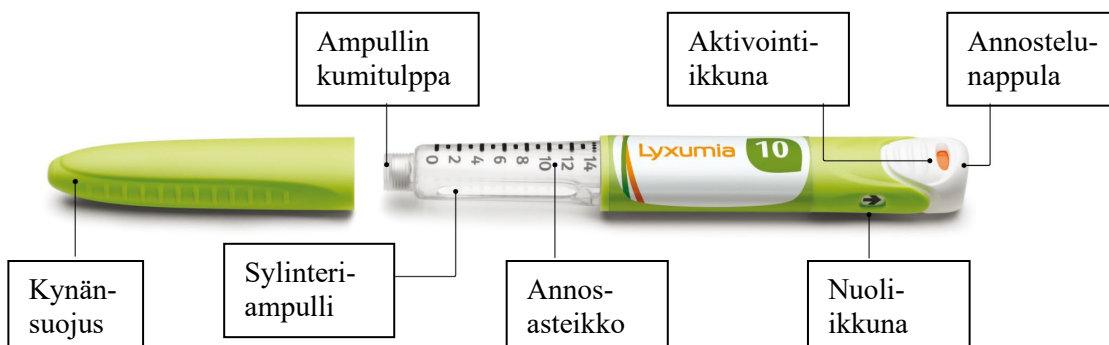
Säilytä tämä käyttöohje. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Lyxumia-kynän tiedot

Lyxumia on esitäytetty injektioykynä.

- **Pistä vain yksi annos vuorokaudessa.**
- Yksi Lyxumia-kynä sisältää 14 valmiiksi asetettua annosta. Annoksia ei tarvitse valita yksitellen.
- Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa oikeasta pistostekniikasta ennen kynän käyttöä.
- Jos et pysty noudattamaan kaikkia ohjeita omin avuin tai et pysty käsittelemään kynää (esimerkiksi näköongelmien vuoksi), käytä kynää vain, jos saat apua.

Tietoa Lyxumia-kynästä

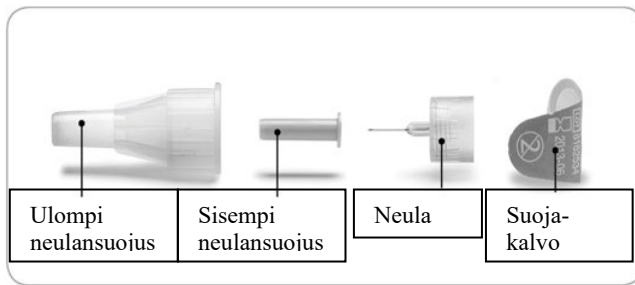


Musta mäntä
Mäntä siirtyy annosasteikolla jokaisen pistoksen jälkeen. Esimerkkikuvan annosikkunasta nähdään, että jäljellä on 13 annosta.

- Kynä on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön. Sitä ei saa antaa muiden käyttöön.
- Tarkista aina etiketistä, että sinulla on oikea Lyxumia-kynä. Tarkista myös, että viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole vielä mennyt. Väärän lääkkeen käytöstä voi olla haittaa terveydelle.

- Älä yritä vetää sylinteriampullissa olevaa nestettä ruiskuun.

Tietoa neulasta (toimitetaan erikseen)



- Käytä vain neuloja, jotka on hyväksytty käytettäväksi Lyxumia-kynien kanssa. Käytä Lyxumia-kynän kanssa kertakäyttöisiä 29–32 G neuloja. Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, mikä paksuinen ja pituinen neula on sinulle sopivin.
- Jos toinen henkilö antaa pistoksen, hänen on varottava pistämästä ketään vahingossa neulalla. Tämä voisi johtaa mahdollisten infektioiden tarttumiseen.
- Jokaisen pistoksen yhteydessä on aina käytettävä uutta neulaa. Näin lääkkeeseen ei pääse epäpuhtauksia eikä neula tukkeudu (yhtä helposti).

Osa 2 – NÄIN ALOITAT

- **Aktivoi kynä käyttöön samana päivänä, jolloin otat ensimmäisen pistoksen**

Aloita aktivoimalla uusi kynä

- **Ennen annoksen pistämistä** – poista ylimääräinen neste uudesta kynästä ennen pistämistä. Tämä ns. aktivointi tehdään vain kerran. Ohjeet kuvataan tarkemmin jäljempänä vaiheiden 1–5 kohdalla.
- Kynän aktivoinnilla varmistetaan, että kynä toimii asianmukaisesti ja ensimmäisen pistoksen yhteydessä saatava annos on oikea.
- **Älä aktivoi samaa kynää uudelleen**, sillä tällöin et saa kynästä 14 Lyxumia-annosta.

Seuraavissa kuvissa esitetään, miten kynän annostelunappulan aktivointi-ikkuna muuttuu kynän käyttöönaktivoinnin jälkeen.

Uusi kynä

(oranssi ikkuna)



Käyttövalmis kynä

(valkoinen ikkuna)



Kynä on aktivoitu käyttöön ja valmis annosten pistämiseen. Aktivoinnin jälkeen ikkuna pysyy valkoisena.

Uuden Lyxumia-kynän aktivointi käyttöön

Vaihe 1 Poista kynänsuojus ja tarkasta kynä



Tarkista neste. Sen kuuluu olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä kynää. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Tarkista, että aktivointi-ikkuna on oranssi.

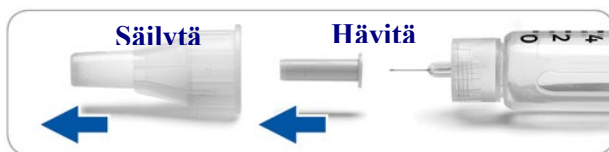
Vaihe 2 Kiinnitä neula ja poista neulansuojukset



Käytä uuden kynän käyttöönoton yhteydessä aina **uutta neulaa**.

Poista ulomman neulansuojuksen suojakalvo.

Aseta neula kynän suuntaisesti. Pidä neula samassa linjassa kynän kanssa, kun kierrät neulan kiinni kynään.



Varo, ettet pistä itseäsi vahingossa, kun neula on ilman suojuksia.

Vedä ulompi ja sisempi neulansuojus pois. Säilytä ulompi neulansuojus. Sitä tarvitaan neulan poistoon myöhemmin.

Vaihe 3 Vedä annostelunappula ulos



Vedä annostelunappula napakasti ulos, kunnes se pysähtyy.



Nuoli osoittaa nyt neulaan päin.

Vaihe 4 Poista ylimääräinen neste painamalla annostelunappula pohjaan ja pitämällä sitä pohjassa



Pidä kynää niin, että neula osoittaa sopivaan keräysastiaan (esim. paperimukiin tai kankaaseen), josta neste voidaan heittää pois.

Paina annostelunappula pohjaan. Saatat tuntea tai kuulla naksahduksen.

Pidä annostelunappula pohjaan painettuna ja laske hitaasti viiteen, jotta koko nestemäärä poistuu kynästä.



Jos kynästä ei tule nestettä, ks. osio Usein kysytyä.
Tarkista, että kynän aktivointi-ikkuna on nyt valkoinen.

Vaihe 5 Kynä on nyt aktivoitu käyttöön.

Älä aktivoi samaa kynää uudelleen.

Neulaa **ei** tarvitse vaihtaa aktivoinnin jälkeen ennen ensimmäistä pistokertaa.

Ensimmäisen pistoksen ottaminen, ks. osa 3, vaihe C.

Käännä

Osa 3 – KYNÄN PÄIVITTÄINEN KÄYTTÖ

Noudata tämän osan ohjeita vain, jos kynän aktivointi-ikkuna on valkoinen.
Pistä vain yksi annos päivässä.



Vaihe A. Poista kynänsuojus ja tarkasta kynä



Tarkista neste. Sen kuuluu olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä kynää.

Jos kynässä on ilmakuplia, ks. osio Usein kysyttyä.

Tarkista, kuinka monta annosta kynässä on jäljellä. Mustan männän sijainti annosasteikolla osoittaa jäljellä olevien annosten määrän.

Tarkista, että kynän aktivointi-ikkuna on valkoinen. Jos se on oranssi, siirry osaan 2.

Tarkista kynän etiketistä, että kyseessä on oikea lääke.

Vaihe B. Kiinnitä uusi neula ja poista neulansuojukset



Käytä jokaiseen pistokseen aina **uutta neulaa**.

Poista ulomman neulansuojuksen suojakalvo.

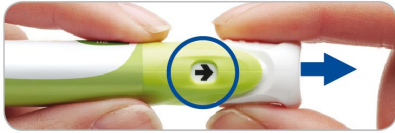
Aseta neula kynän suuntaisesti. Pidä neula samassa linjassa kynän kanssa, kun kierrät neulan kiinni kynään.



Varo, ettet pistä itseäsi vahingossa, kun neula on ilman suojuksia.

Vedä ulompi ja sisempi neulansuojus pois. Säilytä ulompi neulansuojus. Sitä tarvitaan neulan poistoon myöhemmin.

Vaihe C. Vedä annostelunappula ulos

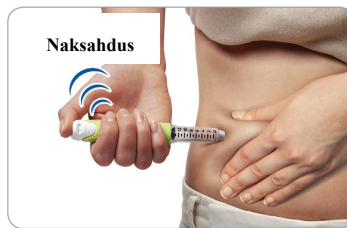


Vedä annostelunappula napakasti ulos, kunnes se pysähtyy.



Nuoli osoittaa nyt neulaan päin.

Vaihe D. Pistä annos painamalla annostelunappula pohjaan ja pidä sitä pohjassa



Nosta iho poimulle ja vie neula kudokseen (sopivat pistoskohdat, ks. kohta Pistoskohdat).

Paina annostelunappula pohjaan. Saatat tuntea tai kuulla naksahduksen.

Pidä annostelunappula pohjaan painettuna ja laske hitaasti viiteen, jotta saat koko lääkeannoksen.

Lääkeannos on nyt pistetty. Vedä neula pois ihosta.

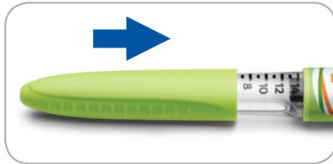
Vaihe E. Poista ja hävitä neula jokaisen pistoskerran jälkeen



Nosta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle. Vie neula ulompaan neulansuojukseen. Aseta ulompi neulansuojus uudelleen paikoilleen.



Purista ulompaa neulansuojusta, jotta saat otteen neulasta, ja kierrä neula suojuksen avulla pois kynästä.



Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten käytetyt neulat hävitetään. Pane kynänsuojus takaisin paikoilleen.

Vaihe F. Toista kaikki osan 3 vaiheet jokaisen pistoskerran yhteydessä.

Hävitä kynä, kun sen käyttöönaktivoinnista on kulunut 14 päivää. Hävitä kynä, vaikka siinä olisi edelleen lääkettä.

Käyttöönotto- ja hävitystaulukko

Kirjoita taulukkoon kynän käyttöönottopäivä ja 14 päivää myöhemmin oleva hävittämispäivä.

Kynä	Käyttöönottopäivä	Hävittämispäivä
1		

Säilytys

Yleistä tietoa

- Säilytä Lyxumia-kynät turvallisessa paikassa poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Suojaa Lyxumia-kynät pölyltä ja liialta.
- Pane kynänsuojus paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen, sillä valmiste on herkkä valolle.
- Älä käytä Lyxumia-valmistetta etiketissä ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen kynän aktivointia:

- Säilytä käyttämättömät Lyxumia-kynät jääkaapissa 2 °C–8 °C lämpötilassa.
- Lyxumia-kynä ei saa jäättyä. Läkettä ei saa käyttää, jos se on päässyt jäätymään.
- Anna kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Kynän aktivoinnin jälkeen:

- Säilytä käytössä oleva Lyxumia-kynä alle 30 °C. Käytössä oleva Lyxumia-kynä ei saa jäättyä.
- Neulaa ei saa jättää kiinni Lyxumia-kynään säilytyksen ajaksi. Jos kynässä on neula, kynään voi päästä epäpuhtauksia tai ilmaa. Tämä voi vaikuttaa annostarkkuuteen.
- Lyxumia-kynää voidaan käyttää enintään 14 päivän ajan käyttöönaktivoinnin jälkeen. Hävitä käytetty Lyxumia-kynä 14 päivän jälkeen. Hävitä kynä, vaikka siinä olisi edelleen lääkettä.

Hävittäminen

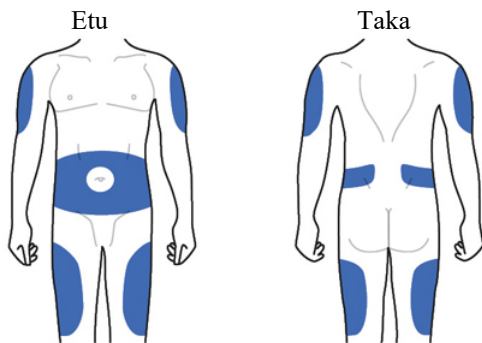
- Pane kynänsuojus paikalleen ennen kuin hävität Lyxumia-kynän.
- Hävitä Lyxumia-kynä. Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten käytetyt lääkkeet hävitetään.

Huolto

- Käsittele Lyxumia-kynää varoen.

- Lyxumia-kynän ulkopinta voidaan puhdistaa pyyhkimällä se kostealla liinalla.
- Lyxumia-kynää ei saa liottaa, pestä, kostuttaa eikä voidella, jottei se rikkoudu.
- Jos epäilet, että Lyxumia-kynä on rikkoutunut, sitä ei saa käyttää. Älä yritä korjata kynää.

Pistoskohdat



Lyxumia pistetään ihon alle. Se voidaan pistää mille tahansa kuvan sinisistä alueista eli reiteen, vatsaan tai olkavarteen. Pyydä lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ohjeita lääkkeen pistämisestä oikein.

Usein kysyttyä

Entä jos unohtan aktivoida Lyxumia-kynän tai pistän lääkettä ennen kynän aktivoitua?

Jos olet pistänyt lääkettä ennen kuin olet aktivoinut kynän käyttöön, älä ota uutta pistosta korjataksesi tilanteen. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan ja pyydä neuvoja verensokerin mittaamisesta.

Entä jos säiliössä on ilmakuplia?

On normaalia, että säiliössä on pieniä ilmakuplia. Niistä ei ole haittaa. Kynä antaa oikean annoksen, ja voit noudattaa ohjeita tavanomaiseen tapaan. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos tarvitset apua.

Entä jos kynästä ei tule nestettä aktivoinnin yhteydessä?

Neula voi olla tukossa tai sitä ei ole kierretty kunnolla kiinni. Irrota neula kynästä, kiinnitä kynään uusi neula ja toista vain vaiheet 4 ja 5. Jos kynästä ei vielääkään tule nestettä, Lyxumia-kynä voi olla rikki. Kyseistä Lyxumia-pakkausta ei saa käyttää. Pyydä apua lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Entä jos annostelunappulaa on vaikeaa painaa pohjaan?

Neula voi olla tukossa tai sitä ei ole kierretty kunnolla kiinni. Vedä neula pois ihosta ja irrota neula kynästä. Kiinnitä uusi neula ja toista vain vaiheet D ja E. Jos annostelunappulaa on edelleen vaikeaa painaa, Lyxumia-kynä voi olla rikki. Kyseistä Lyxumia-pakkausta ei saa käyttää. Pyydä apua lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos sinulla on kysyttävää Lyxumia-valmisteesta tai diabeteksestä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen tai ota yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan, joka on mainittu kynäpakkauksessa olevassa pakkausselosteessa.

Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos

liksisenatidi

KÄYTTÖOHJEET

Yksi esitäytetty kynä sisältää 14 annosta, ja kukin annos sisältää **20 mikrogrammaa** lääkettä **0,2 ml:ssa** liuosta.

Osa 1 – TÄRKEÄÄ TIETOA

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Lyxumia-kynää.

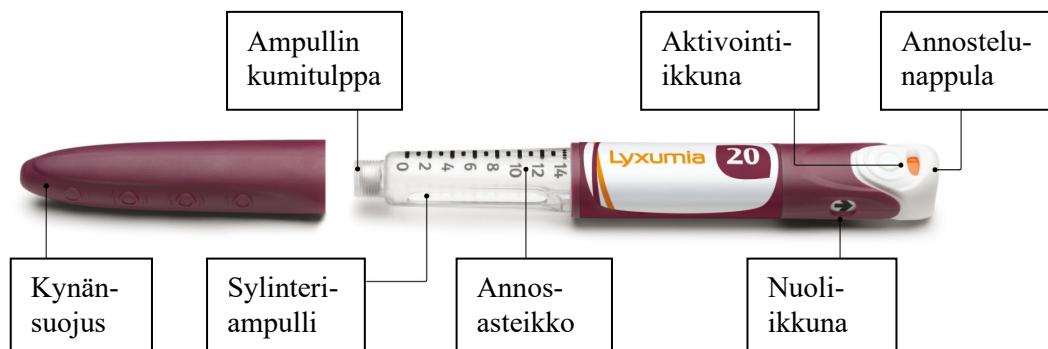
Säilytä tämä käyttöohje. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Lyxumia-kynän tiedot

Lyxumia on esitäytetty injektioykynä.

- **Pistä vain yksi annos vuorokaudessa.**
- Yksi Lyxumia-kynä sisältää 14 valmiiksi asetettua annosta. Annoksia ei tarvitse valita yksitellen.
- Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa oikeasta pistostekniikasta ennen kynän käyttöä.
- Jos et pysty noudattamaan kaikkia ohjeita omin avuin tai et pysty käsittelemään kynää (esimerkiksi näköongelmien vuoksi), käytä kynää vain, jos saat apua.

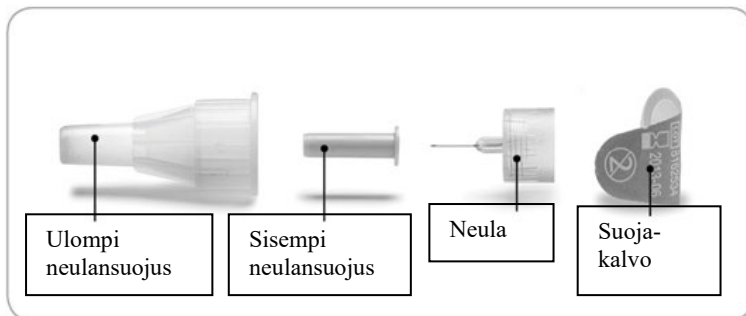
Tietoa Lyxumia-kynästä



Musta mäntä
Mäntä siirtyy annosasteikolla jokaisen pistoksen jälkeen. Esimerkkikuvan annosikkunasta nähdään, että jäljellä on 13 annosta.

- Kynä on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön. Sitä ei saa antaa muiden käyttöön.
- Tarkista aina etiketistä, että sinulla on oikea Lyxumia-kynä. Tarkista myös, että viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole vielä mennyt. Väärän lääkkeen käytöstä voi olla haittaa terveydelle.
- Älä yritä vetää sylinteriampullissa olevaa nestettä ruiskuun.

Tietoa neulasta (toimitetaan erikseen)



- Käytä vain neuloja, jotka on hyväksytty käytettäväksi Lyxumia-kynien kanssa. Käytä Lyxumia-kynän kanssa kertakäyttöisiä 29–32 G neuloja. Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, minkä paksuinen ja pituinen neula on sinulle sopivin.
- Jos toinen henkilö antaa pistoksen, hänen on varottava pistämästä ketään vahingossa neulalla. Tämä voisi johtaa mahdollisten infektioiden tarttumiseen.
- Jokaisen pistoksen yhteydessä on aina käytettävä uutta neulaa. Näin lääkkeeseen ei pääse epäpuhtauksia eikä neula tukkeudu (yhtä helposti).

Osa 2 – NÄIN ALOITAT

- **Aktivoi kynä käyttöön samana päivänä, jolloin otat ensimmäisen pistoksen**

Aloita aktivoimalla uusi kynä

- **Ennen annoksen pistämistä** – poista ylimääräinen neste uudesta kynästä ennen pistämistä. Tämä ns. aktivointi tehdään vain kerran. Ohjeet kuvataan tarkemmin jäljempänä vaiheiden 1–5 kohdalla.
- Kynän aktivoinnilla varmistetaan, että kynä toimii asianmukaisesti ja ensimmäisen pistoksen yhteydessä saatava annos on oikea.
- **Älä aktivoi samaa kynää uudelleen**, sillä tällöin et saa kynästä 14 Lyxumia-annosta.

Seuraavissa kuvissa esitetään, miten kynän annostelunappulan aktivointi-ikkuna muuttuu kynän käyttöönaktivoinnin jälkeen.

Uusi kynä

(oranssi ikkuna)



Käyttövalmis kynä

(valkoinen ikkuna)



Kynä on aktivoitu käyttöön ja valmis annosten pistämiseen. Aktivoinnin jälkeen ikkuna pysyy valkoisena.

Uuden Lyxumia-kynän aktivointi käyttöön

Vaihe 1 Poista kynänsuojus ja tarkasta kynä



Tarkista neste. Sen kuuluu olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä kynää. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Tarkista, että aktivointi-ikkuna on oranssi.

Vaihe 2 Kiinnitä neula ja poista neulansuojukset



Käytä uuden kynän käyttöönoton yhteydessä aina **uutta neulaa**.

Poista ulomman neulansuojuksen suojakalvo.

Aseta neula kynän suuntaisesti. Pidä neula samassa linjassa kynän kanssa, kun kierrät neulan kiinni kynään.



Varo, ettet pistä itseäsi vahingossa, kun neula on ilman suojuksia.

Vedä ulompi ja sisempi neulansuojus pois. Säilytä ulompi neulansuojus. Sitä tarvitaan neulan poistoon myöhemmin.

Vaihe 3 Vedä annostelunappula ulos



Vedä annostelunappula napakasti ulos, kunnes se pysähtyy.



Nuoli osoittaa nyt neulaan päin.

Vaihe 4 Poista ylimääräinen neste painamalla annostelunappula pohjaan ja pitämällä sitä pohjassa



Pidä kynää niin, että neula osoittaa sopivaan keräysastiaan (esim. paperimukiin tai kankaaseen), josta neste voidaan heittää pois.

Paina annostelunappula pohjaan. Saatat tuntea tai kuulla naksahduksen.

Pidä annostelunappula pohjaan painettuna ja laske hitaasti viiteen, jotta koko nestemäärä poistuu kynästä.



Jos kynästä ei tule nestettä, ks. osio Usein kysyttyä.
Tarkista, että kynän aktivointi-ikkuna on nyt valkoinen.

Vaihe 5 Kynä on nyt aktivoitu käyttöön.

Älä aktivoi samaa kynää uudelleen.

Neulaa ei tarvitse vaihtaa aktivoinnin jälkeen ennen ensimmäistä pistoskertaa.

Ensimmäisen pistoksen ottaminen, ks. osa 3, vaihe C.

Käännä

Osa 3 – KYNÄN PÄIVITTÄINEN KÄYTTÖ

Noudata tämän osan ohjeita vain, jos kynän aktivointi-ikkuna on valkoinen.
Pistä vain yksi annos päivässä.



Vaihe A. Poista kynänsuojus ja tarkasta kynä



Tarkista neste. Sen kuuluu olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä kynää.

Jos kynässä on ilmakuplia, ks. osio Usein kysyttyä.

Tarkista, kuinka monta annosta kynässä on jäljellä. Mustan männän sijainti annosasteikolla osoittaa jäljellä olevien annosten määrän.

Tarkista, että kynän aktivointi-ikkuna on valkoinen. Jos se on oranssi, siirry osaan 2.

Tarkista kynän etiketistä, että kyseessä on oikea lääke.

Vaihe B. Kiinnitä uusi neula ja poista neulansuojukset



Käytä jokaiseen pistokseen aina **uutta neulaa**.

Poista ulomman neulansuojuksen suojakalvo.

Aseta neula kynän suuntaisesti. Pidä neula samassa linjassa kynän kanssa, kun kierrät neulan kiinni kynään.



Varo, ettet pistä itseäsi vahingossa, kun neula on ilman suojuksia.

Vedä ulompi ja sisempi neulansuojus pois. Säilytä ulompi neulansuojus. Sitä tarvitaan neulan poistoon myöhemmin.

Vaihe C. Vedä annostelunappula ulos



Vedä annostelunappula napakasti ulos, kunnes se pysähtyy.



Nuoli osoittaa nyt neulaan päin.

Vaihe D. Pistä annos painamalla annostelunappula pohjaan ja pidä sitä pohjassa



Nosta iho poimulle ja vie neula kudokseen (sopivat pistoskohdat, ks. kohta Pistoskohdat).

Paina annostelunappula pohjaan. Saatat tuntea tai kuulla naksahduksen.

Pidä annostelunappula pohjaan painettuna ja laske hitaasti viiteen, jotta saat koko lääkeannoksen.

Lääkeannos on nyt pistetty. Vedä neula pois ihosta.

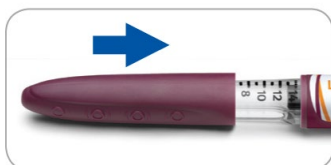
Vaihe E. Poista ja hävitä neula jokaisen pistokerran jälkeen



Nosta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle. Vie neula ulompaan neulansuojukseen. Aseta ulompi neulansuojus uudelleen paikoilleen.



Purista ulompaa neulansuojusta, jotta saat otteen neulasta, ja kierrä neula suojuksen avulla pois kynästä.



Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten käytetyt neulat hävitetään. Pane kynänsuojus takaisin paikoilleen.

Vaihe F. Toista kaikki osan 3 vaiheet jokaisen pistoskerran yhteydessä.

Hävitä kynä, kun sen käyttöönaktivoinnista on kulunut 14 päivää. Hävitä kynä, vaikka siinä olisi edelleen lääkettä.

Käyttöönotto- ja hävitystaulukko

Kirjoita taulukkoon kynän käyttöönottopäivä ja 14 päivää myöhemmin oleva hävittämispäivä.

Kynä	Käyttöönottopäivä	Hävittämispäivä
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Säilytys

Yleistä tietoa

- Säilytä Lyxumia-kynät turvallisessa paikassa poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Suojaa Lyxumia-kynät pölyltä ja lialta.
- Pane kynänsuojus paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen, sillä valmiste on herkkä valolle.
- Älä käytä Lyxumia-valmistetta etiketissä ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen kynän aktivointia:

- Säilytä käyttämättömät Lyxumia-kynät jääkaapissa 2 °C–8 °C lämpötilassa.
- Lyxumia-kynä ei saa jäättyä. Läkettä ei saa käyttää, jos se on päässyt jäätymään.
- Anna kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Kynän aktivoinnin jälkeen:

- Säilytä käytössä oleva Lyxumia-kynä alle 30 °C. Käytössä oleva Lyxumia-kynä ei saa jäättyä.
- Neulaa ei saa jättää kiinni Lyxumia-kynään säilytyksen ajaksi. Jos kynässä on neula, kynään voi päästä epäpuhtauksia tai ilmaa. Tämä voi vaikuttaa annostarkkuuteen.
- Lyxumia-kynää voidaan käyttää enintään 14 päivän ajan käyttöönaktivoinnin jälkeen. Hävitä käytetty Lyxumia-kynä 14 päivän jälkeen. Hävitä kynä, vaikka siinä olisi edelleen lääkettä.

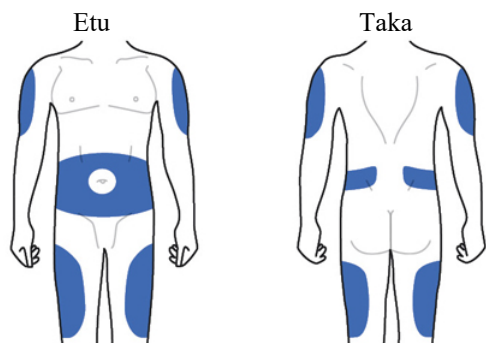
Hävittäminen

- Pane kynänsuojus paikalleen ennen kuin hävität Lyxumia-kynän.
- Hävitä Lyxumia-kynä. Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten käytetyt lääkkeet hävitetään.

Huolto

- Käsittele Lyxumia-kynää varoen.
- Lyxumia-kynän ulkopinta voidaan puhdistaa pyyhkimällä se kostealla liinalla.
- Lyxumia-kynää ei saa liottaa, pestä, kostuttaa eikä voidella, jottei se rikkoudu.
- Jos epäilet, että Lyxumia-kynä on rikkoutunut, sitä ei saa käyttää. Älä yritä korjata kynää.

Pistoskohdat



Lyxumia pistetään ihon alle. Se voidaan pistää mille tahansa kuvan sinisistä alueista eli reiteen, vatsaan tai olkavarteen. Pyydä lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ohjeita lääkkeen pistämisestä oikein.

Usein kysyttyä

Entä jos unohtan aktivoida Lyxumia-kynän tai pistän lääkettä ennen kynän aktivointia?

Jos olet pistänyt lääkettä ennen kuin olet aktivoinut kynän käyttöön, älä ota uutta pistosta korjataksesi tilanteen. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan ja pyydä neuvoja verensokerin mittaamisesta.

Entä jos säiliössä on ilmakuplia?

On normaalia, että säiliössä on pieniä ilmakuplia. Niistä ei ole haittaa. Kynä antaa oikean annoksen, ja voit noudattaa ohjeita tavanomaiseen tapaan. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos tarvitset apua.

Entä jos kynästä ei tule nestettä aktivoinnin yhteydessä?

Neula voi olla tukossa tai sitä ei ole kierretty kunnolla kiinni. Irrota neula kynästä, kiinnitä kynään uusi neula ja toista vain vaiheet 4 ja 5. Jos kynästä ei vielääkään tule nestettä, Lyxumia-kynä voi olla rikki. Kyseistä Lyxumia-pakkausta ei saa käyttää. Pyydä apua lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Entä jos annostelunappulaa on vaikeaa painaa pohjaan?

Neula voi olla tukossa tai sitä ei ole kierretty kunnolla kiinni. Vedä neula pois ihosta ja irrota neula kynästä. Kiinnitä uusi neula ja toista vain vaiheet D ja E. Jos annostelunappulaa on edelleen vaikeaa painaa, Lyxumia-kynä voi olla rikki. Kyseistä Lyxumia-pakkausta ei saa käyttää. Pyydä apua lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos sinulla on kysyttävää Lyxumia-valmisteesta tai diabeteksestä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen tai ota yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan, joka on mainittu kynäpakkauksessa olevassa pakkausselosteessa.

Lyxumia

liksisenatidi

KÄYTTÖOHJEET

Hoidon aloituspakkaus – Sisältää kaksi esitäytettyä kynää, joissa on kummassakin **14** annosta.

Yksi vihreä **10 mikrogramman** kynä (Lyxumia 10 mikrogrammaa injektioneeste, liuos), jossa kukin annos sisältää **10 mikrogrammaa** lääkettä **0,2 ml:ssa** liuosta.

Yksi violetti **20 mikrogramman** kynä (Lyxumia 20 mikrogrammaa injektioneeste, liuos), jossa kukin annos sisältää **20 mikrogrammaa** lääkettä **0,2 ml:ssa** liuosta.

Osa 1 – TÄRKEÄÄ TIETOA

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Lyxumia-kyniä.

Säilytä tämä käyttöohje. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Lyxumia-kynän tiedot

- **Pistä vain yksi annos vuorokaudessa.**
- Yksi Lyxumia-kynä sisältää 14 valmiiksi asetettua annosta. Annoksia ei tarvitse valita yksitellen.
- Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa oikeasta pistostekniikasta ennen kynän käyttöä.
- Jos et pysty noudattamaan kaikkia ohjeita omin avuin tai et pysty käsittelemään kynää (esimerkiksi näköongelmien vuoksi), käytä kynää vain, jos saat apua.

Tietoa hoidon aloituspakkauksesta

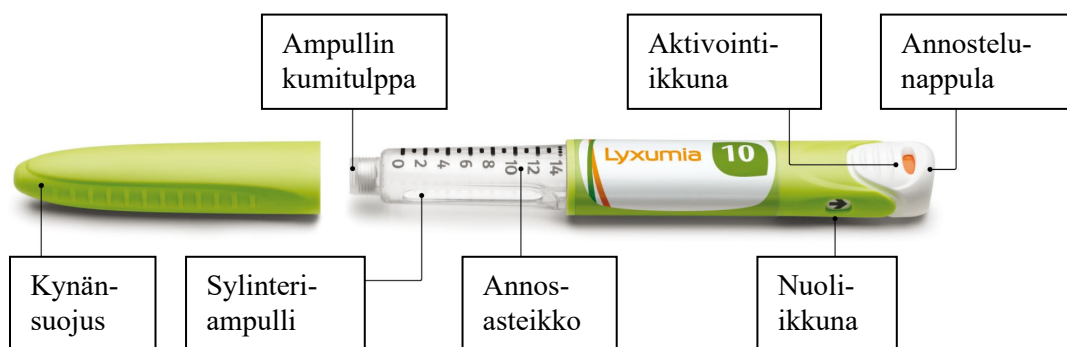
Lyxumia-hoidon aloituspakkauksessa on kaksi eriväristä kynää. Kynät sisältävät eri Lyxumia-vahvuuksia. Molempia kyniä käytetään samalla tavalla.

- Vihreä kynä sisältää 14 valmiiksi asetettua annosta, ja kukin annos sisältää 10 mikrogrammaa Lyxumia-valmistetta.
- Violetti kynä sisältää 14 valmiiksi asetettua annosta, ja kukin annos sisältää 20 mikrogrammaa Lyxumia-valmistetta.

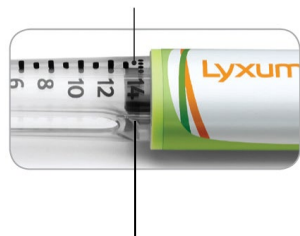
Aloita hoito vihreällä 10 mikrogramman Lyxumia-kynällä. Käytä ensin kaikki tämän kynän 14 annosta. Käytä sitten violettiä 20 mikrogramman Lyxumia-kynää.

Tietoa Lyxumia-kynistä

Vihreä 10 mikrogramman Lyxumia-kynä



Violetti 20 mikrogramman Lyxumia-kynä

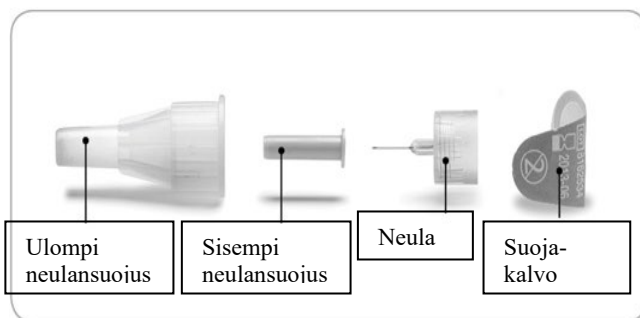


Musta mäntä

Mäntä siirtyy annosasteikolla jokaisen pistoksen jälkeen. Esimerkkikuvan annosikkunasta nähdään, että jäljellä on 13 annosta.

- Kynät on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön. Niitä ei saa antaa muiden käyttöön.
- Tarkista aina etiketistä, että sinulla on oikea Lyxumia-kynä. Tarkista myös, että viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole vielä mennyt. Väärän lääkkeen käytöstä voi olla haittaa terveydelle.
- Älä yritä vetää sylinteriampullissa olevaa nestettä ruiskuun.

Tietoa neulasta (toimitetaan erikseen)



- Käytä vain neuloja, jotka on hyväksytty käytettäväksi Lyxumia-kynien kanssa. Käytä Lyxumia-kynän kanssa kertakäyttöisiä 29–32 G neuloja. Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, minkä paksuinen ja pituinen neula on sinulle sopivin.
- Jos toinen henkilö antaa pistoksen, hänen on varottava pistämästä ketään vahingossa neulalla. Tämä voisi johtaa mahdollisten infektioiden tarttumiseen.
- Jokaisen pistoksen yhteydessä on aina käytettävä uutta neulaa. Näin lääkkeeseen ei pääse epäpuhtauksia eikä neula tukkeudu (yhtä helposti).

Osa 2 – NÄIN ALOITAT

Aloita vihreällä 10 mikrogramman Lyxumia-kynällä.

- Aktivoi violetti 20 mikrogramman Lyxumia-kynä käyttöön vasta, kun vihreä kynä on käytetty loppuun.
- Aktivoi kynä käyttöön samana päivänä, jolloin otat ensimmäisen pistoksen.

Aloita aktivoimalla uusi kynä

- **Ennen annoksen pistämistä** – poista ylimääräinen neste uudesta kynästä ennen pistämistä. Tämä ns. aktivointi tehdään vain kerran. Ohjeet kuvataan tarkemmin jäljempänä vaiheiden 1–5 kohdalla.
- Kynän aktivoinnilla varmistetaan, että kynä toimii asianmukaisesti ja ensimmäisen pistoksen yhteydessä saatava annos on oikea.
- **Älä aktivoi samaa kynää uudelleen**, sillä tällöin et saa kynästä 14 Lyxumia-annosta.

Seuraavissa kuvissa esitetään, miten kynän annostelunappulan aktivointi-ikkuna muuttuu kynän käyttöönaktivoinnin jälkeen.

Uusi kynä
(oranssi ikkuna)



Käyttövalmis kynä
(valkoinen ikkuna)



Kynä on aktivoitu käyttöön ja valmis annosten pistämiseen. Aktivoinnin jälkeen ikkuna pysyy valkoisena.

Uuden Lyxumia-kynän aktivointi käyttöön

Vaihe 1 Poista kynänsuojus ja tarkasta kynä



Tarkista neste. Sen kuuluu olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä tätä hoidon aloituspakkausta. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Tarkista, että aktivointi-ikkuna on oranssi.

Vaihe 2 Kiinnitä neula ja poista neulansuojukset



Käytä uuden kynän käyttöönaktivoinnin yhteydessä aina **uutta neulaa**.

Poista ulomman neulansuojuksen suojakalvo.

Aseta neula kynän suuntaisesti. Pidä neula samassa linjassa kynän kanssa, kun kierrät neulan kiinni kynään.



Varo, ettet pistä itseäsi vahingossa, kun neula on ilman suojuksia.
Vedä ulompi ja sisempi neulansuojus pois. Säilytä ulompi neulansuojus. Sitä tarvitaan neulan poistoon myöhemmin.

Vaihe 3 Vedä annostelunappula ulos



Vedä annostelunappula napakasti ulos, kunnes se pysähtyy.



Nuoli osoittaa nyt neulaan päin.

Vaihe 4 Poista ylimääräinen neste painamalla annostelunappula pohjaan ja pitämällä sitä pohjassa



Pidä kynää niin, että neula osoittaa sopivaan keräysastiaan (esim. paperimukiin tai kankaaseen), josta neste voidaan heittää pois.

Paina annostelunappula pohjaan. Saatat tuntea tai kuulla naksahduksen.

Pidä annostelunappula pohjaan painettuna ja laske hitaasti viiteen, jotta koko nestemäärä poistuu kynästä.



Jos kynästä ei tule nestettä, ks. osio Usein kysyttyä.
Tarkista, että kynän aktivointi-ikkuna on nyt valkoinen.

Vaihe 5 Kynä on nyt aktivoitu käyttöön.

Älä aktivoi samaa kynää uudelleen.

Neulaa **ei** tarvitse vaihtaa aktivoinnin jälkeen ennen ensimmäistä pistoskertaa.

Ensimmäisen pistoksen ottaminen, ks. osa 3, vaihe C.

Käännä

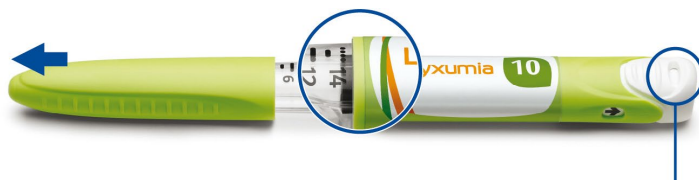
Osa 3 – KYNÄN PÄIVITTÄINEN KÄYTTÖ

Noudata tämän osan ohjeita vain, jos kynän aktivointi-ikkuna on valkoinen.

Pistä vain yksi annos päivässä.



Vaihe A. Poista kynänsuojus ja tarkasta kynä



Tarkista neste. Sen kuuluu olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos näin ei ole, älä käytä tätä hoidon aloituspakkausta.

Jos kynässä on ilmakuplia, ks. osio Usein kysyttyä.

Tarkista, kuinka monta annosta kynässä on jäljellä. Mustan männän sijainti annosasteikolla osoittaa jäljellä olevien annosten määrän.

Tarkista, että kynän aktivointi-ikkuna on valkoinen. Jos se on oranssi, siirry osaan 2.

Tarkista kynän etiketistä, että kyseessä on oikea lääke.

Vaihe B. Kiinnitä uusi neula ja poista neulansuojukset



Käytä jokaiseen pistokseen aina **uutta neulaa**.

Poista ulomman neulansuojuksen suojakalvo.

Aseta neula kynän suuntaisesti. Pidä neula samassa linjassa kynän kanssa, kun kierrät neulan kiinni kynään.



Varo, ettet pistä itseäsi vahingossa, kun neula on ilman suojuksia.

Vedä ulompi ja sisempi neulansuojus pois. Säilytä ulompi neulansuojus. Sitä tarvitaan neulan poistoon myöhemmin.

Vaihe C. Vedä annostelunappula ulos

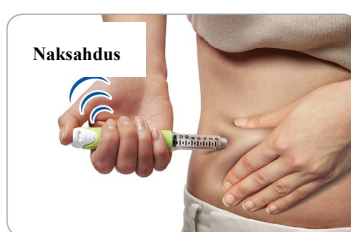


Vedä annostelunappula napakasti ulos, kunnes se pysähtyy.



Nuoli osoittaa nyt neulaan päin.

Vaihe D. Pistä annos painamalla annostelunappula pohjaan ja pidä sitä pohjassa



Nosta iho poimulle ja vie neula kudokseen (sopivat pistoskohdat, ks. kohta Pistoskohdat).

Paina annostelunappula pohjaan. Saatat tuntea tai kuulla naksahduksen.

Pidä annostelunappula pohjaan painettuna ja laske hitaasti viiteen, jotta saat koko lääkeannoksen.

Lääkeannos on nyt pistetty. Vedä neula pois ihosta.

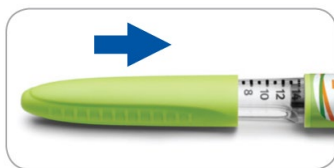
Vaihe E. Poista ja hävitä neula jokaisen pistokerran jälkeen



Nosta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle. Vie neula ulompaan neulansuojukseen. Aseta ulompi neulansuojus uudelleen paikoilleen.



Purista ulompaa neulansuojusta, jotta saat otteen neulasta, ja kierrä neula suojuksen avulla pois kynästä.



Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten käytetyt neulat hävitetään. Pane kynänsuojus takaisin paikoilleen.

Vaihe F. Toista kaikki osan 3 vaiheet jokaisen pistokerran yhteydessä.

Hävitä kynä, kun sen käyttöönaktivoinnista on kulunut 14 päivää. Hävitä kynä, vaikka siinä olisi edelleen lääkettä.

Kun olet hävittänyt vihreän kynän, siirry **osaan 4** ja aloita violetin kynän käyttö.

Osa 4 – VIOLETIN KYNÄN KÄYTTÖNOTTO

Vihreä 10 mikrogramman kynä on käytetty loppuun



Vihreä 10 mikrogramman Lyxumia-kynä on tyhjä, kun musta mäntä on siirtynyt annosasteikon numeron 0 kohdalle eikä annostelunappulaa voi vetää kokonaan ulos.

Kun vihreä 10 mikrogramman Lyxumia-kynä on tyhjä, hoitoa jatketaan ottamalla seuraava pistos tavanomaisena aikana violetilla 20 mikrogramman Lyxumia-kynällä. Sitä käytetään täsmälleen samaan tapaan.

Violetin 20 mikrogramman kynän käyttö



Violetin 20 mikrogramman kynän aktivointi käyttöön

Myös violetti 20 mikrogramman Lyxumia-kynä on aktivoitava ennen käyttöä. Tee kaikki osassa 2 esitetyt vaiheet.

Violetin 20 mikrogramman kynän käyttö

Pistä 20 mikrogramman Lyxumia-kynästä lääkeannos tekemällä kaikki osassa 3 esitetyt vaiheet. Ota päivittäisiä pistoksia osan 3 ohjeiden mukaisesti, kunnes kynä on tyhjä.

Käyttöönotto- ja hävitystaulukko

Kirjoita taulukkoon kynän käyttöönottopäivä ja 14 päivää myöhemmin oleva hävittämispäivä.

Kynä	Käyttöönottopäivä	Hävittämispäivä
10 mikrogrammaa	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrogrammaa	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Säilytys

Yleistä tietoa

- Säilytä Lyxumia-kynät turvallisessa paikassa poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Suojaa Lyxumia-kynät pölyltä ja liialta.
- Pane kynänsuojus paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen, sillä valmiste on herkkä valolle.
- Älä käytä Lyxumia-valmistetta etiketissä ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen kynän aktivointia:

- Säilytä käyttämättömät Lyxumia-kynät jääkaapissa 2 °C–8 °C lämpötilassa.
- Lyxumia-kynä ei saa jäättyä. Lääkettä ei saa käyttää, jos se on päässyt jäätymään.
- Anna kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Kynän aktivoinnin jälkeen:

- Säilytä käytössä oleva Lyxumia-kynä alle 30 °C. Käytössä oleva Lyxumia-kynä ei saa jäättyä.
- Neulaa ei saa jättää kiinni Lyxumia-kynään säilytyksen ajaksi. Jos kynässä on neula, kynään voi päästä epäpuhtauksia tai ilmaa. Tämä voi vaikuttaa annostarkkuuteen.
- Lyxumia-kynää voidaan käyttää enintään 14 päivän ajan käyttöönottoaktivoinnin jälkeen. Hävitä käytetty Lyxumia-kynä 14 päivän jälkeen. Hävitä kynä, vaikka siinä olisi edelleen lääkettä.

Hävittäminen

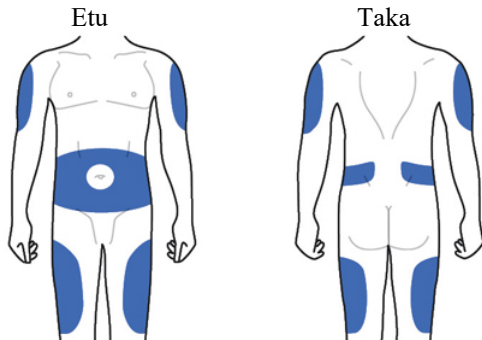
- Pane kynänsuojus paikalleen ennen kuin hävität Lyxumia-kynän.
- Hävitä Lyxumia-kynä. Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten käytetyt lääkkeet hävitetään.

Huolto

- Käsittele Lyxumia-kynää varoen.
- Lyxumia-kynän ulkopinta voidaan puhdistaa pyyhkimällä se kostealla liinalla.
- Lyxumia-kynää ei saa liottaa, pestä, kostuttaa eikä voidella, jottei se rikkoudu.

- Jos epäilet, että Lyxumia-kynä on rikkoutunut, sitä ei saa käyttää. Hanki uusi kynä. Älä yritä korjata kynää.

Pistoskohdat



Lyxumia pistetään ihon alle. Se voidaan pistää mille tahansa kuvan sinisistä alueista eli reiteen, vatsaan tai olkavarteen. Pyydä lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ohjeita lääkkeen pistämisestä oikein.

Usein kysyttyä

Entä jos unohtan aktivoida Lyxumia-kynän tai pistän lääkettä ennen kynän aktivointia?

Jos olet pistänyt lääkettä ennen kuin olet aktivoinut kynän käyttöön, älä ota uutta pistosta korjataksesi tilanteen. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan ja pyydä neuvoja verensokerin mittaamisesta.

Entä jos säiliössä on ilmakuplia?

On normaalia, että säiliössä on pieniä ilmakuplia. Niistä ei ole haittaa. Kynä antaa oikean annoksen, ja voit noudattaa ohjeita tavanomaiseen tapaan. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos tarvitset apua.

Entä jos kynästä ei tule nestettä aktivoinnin yhteydessä?

Neula voi olla tukossa tai sitä ei ole kierretty kunnolla kiinni. Irrota neula kynästä, kiinnitä kynään uusi neula ja toista vain vaiheet 4 ja 5. Jos kynästä ei vielääkään tule nestettä, Lyxumia-kynä voi olla rikki. Kyseistä Lyxumia-hoidon aloituspakkausta ei saa käyttää. Pyydä apua lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Entä jos annostelunappulaa on vaikeaa painaa pohjaan?

Neula voi olla tukossa tai sitä ei ole kierretty kunnolla kiinni. Vedä neula pois ihosta ja irrota neula kynästä. Kiinnitä uusi neula ja toista vain vaiheet D ja E. Jos annostelunappulaa on edelleen vaikeaa painaa, Lyxumia-kynä voi olla rikki. Kyseistä Lyxumia-hoidon aloituspakkausta ei saa käyttää. Pyydä apua lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos sinulla on kysyttävää Lyxumia-valmisteesta tai diabeteksestä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen tai ota yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan, joka on mainittu kynäpakkauksessa olevassa pakkausselosteessa.