

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju  
Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) liksisenatida (50  $\mu\text{g}$  po ml).

Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 20 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) liksisenatida (100  $\mu\text{g}$  po ml).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna doza sadrži 540 mikrograma metakrezola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).  
Bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lyxumia je indicirana za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 za postizanje kontrole glikemije u kombinaciji s oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi i/ili bazalnim inzulinom kada ti lijekovi u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza: doziranje počinje s 10  $\mu\text{g}$  liksisenatida jedanput na dan tijekom 14 dana.

Doza održavanja: fiksna doza održavanja od 20  $\mu\text{g}$  liksisenatida jedanput na dan počinje se primjenjivati 15.-og dana.

Za početnu je dozu dostupna Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju.

Za dozu održavanja dostupna je Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju.

Kada se Lyxumia dodaje postojećoj terapiji metforminom, dotadašnja doza metformina ne mora se mijenjati.

Kada se Lyxumia dodaje postojećoj terapiji sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili bazalnog inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Lyxumia se ne smije primjenjivati u kombinaciji s bazalnim inzulinom i sulfonilurejom zbog povećanog rizika od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka Lyxumia ne zahtijeva posebno praćenje razine glukoze u krvi. Međutim, kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, praćenje ili samopraćenje razine glukoze u krvi može biti potrebno radi prilagodbe doza sulfonilureje ili bazalnog inzulina.

### Posebne populacije bolesnika

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ni u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti pa se stoga u toj populaciji ne preporučuje primjena liksisenatida (vidjeti dio 5.2).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost primjene i djelotvornost liksisenatida u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljeni (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Lyxumia se injicira supkutano u bedro, abdomen ili nadlakticu. Lyxumia se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Injekcija se primjenjuje jedanput na dan, unutar sat vremena prije bilo kojeg dnevnog obroka. Kad se odabere najprikladniji obrok, poželjno je da se prandijalna injekcija lijeka Lyxumia primjeni prije tog istog obroka svaki dan. Ako bolesnik propusti dozu lijeka Lyxumia, propuštenu dozu mora injicirati unutar sat vremena prije sljedećeg obroka.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nema terapijskog iskustva s liksisenatidom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Liksisenatid se ne smije primjenjivati za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

### Akutni pankreatitis

Primjena agonista receptora peptida nalik glukagonu-1 (GLP-1) bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Prijavljeno je nekoliko slučajeva akutnog pankreatitisa prilikom primjene liksisenatida iako uzročna veza nije utvrđena. Bolesnike treba informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa: jaka bol u abdomenu koja ne prestaje. Posumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu liksisenatida. Ako se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje liksisenatidom ne smije se ponovno započinjati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

### Teška gastrointestinalna bolest

Primjena agonista receptora GLP-1 može biti povezana s gastrointestinalnim nuspojavama. Liksisenatid nije ispitan u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući tešku gastroparezu, pa se stoga primjena liksisenatida u tih bolesnika ne preporučuje.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ni u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Hipoglikemija

U bolesnika koji lijek Lyxumia primaju sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom može postojati povećan rizik od hipoglikemije. Može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili bazalnog inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2). Liksisenatid se ne smije primjenjivati u kombinaciji s bazalnim inzulinom i sulfonilurejom zbog povećanog rizika od hipoglikemije.

### Istodobna primjena drugih lijekova

Liksisenatid odgađa pražnjenje želuca, što može smanjiti brzinu apsorpcije peroralno primijenjenih lijekova. Liksisenatid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju peroralne lijekove koji zahtijevaju brzu gastrointestinalnu apsorpciju, pomno kliničko praćenje ili koji imaju uzak terapijski indeks. Posebne preporuke o uzimanju takvih lijekova navedene su u dijelu 4.5.

### Populacije u kojima lijek nije ispitivan

Liksisenatid nije ispitivan u kombinaciji s inhibitorima dipeptil-peptidaze 4 (DPP-4).

### Dehidracija

Bolesnike liječene liksisenatidom treba upozoriti na potencijalni rizik od dehidracije povezan s gastrointestinalnim nuspojavama te im savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži metakrezol, koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Liksisenatid je peptid koji se ne metabolizira citokromom P450. U ispitivanjima *in vitro* liksisenatid nije utjecao na aktivnost ispitivanih izoenzima citokroma P450 ni humanih transportera.

Liksisenatid odgađa pražnjenje želuca, što može smanjiti brzinu apsorpcije peroralno primijenjenih lijekova. Bolesnike koji primaju lijekove koji imaju uzak terapijski indeks ili lijekove koji zahtijevaju pomno kliničko praćenje mora se pažljivo pratiti, osobito u vrijeme započinjanja liječenja liksisenatidom. Navedene lijekove treba uzimati na uobičajen način u odnosu na liksisenatid. Ako se takvi lijekovi moraju uzimati s hranom, bolesnicima treba savjetovati da ih po mogućnosti uzimaju uz onaj obrok uz koji ne primjenjuju liksisenatid.

Bolesnicima treba savjetovati da peroralne lijekove čija djelotvornost uvelike ovisi o graničnim koncentracijama, poput antibiotika, uzmu najmanje 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida. Želučanootporne formulacije koje sadrže tvari osjetljive na razgradnju u želucu moraju se primijeniti 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida.

### Paracetamol

Paracetamol je korišten kao model lijeka za ocjenu učinka liksisenatida na pražnjenje želuca. Nakon primjene jednokratne doze paracetamola od 1000 mg AUC i  $t_{1/2}$  paracetamola bili su nepromijenjeni, neovisno o vremenu primjene (prije ili nakon injekcije liksisenatida). Nakon primjene paracetamola 1 sat odnosno 4 sata nakon primjene 10  $\mu$ g liksisenatida,  $C_{\max}$  paracetamola smanjio se za 29% odnosno 31%, a medijan  $t_{\max}$  odgodio se za 2,0 odnosno 1,75 sati. Očekuje se daljnja odgoda  $t_{\max}$  i smanjeni  $C_{\max}$  paracetamola nakon primjene doze održavanja od 20  $\mu$ g.

Nisu opaženi učinci na  $C_{\max}$  ni  $t_{\max}$  paracetamola nakon njegove primjene 1 sat prije liksisenatida. Na temelju tih rezultata, nije potrebna prilagodba doze paracetamola, ali se odgođeni  $t_{\max}$  primijećen kod primjene paracetamola 1-4 sata nakon liksisenatida mora uzeti u obzir kada je za djelotvornost potreban brz početak djelovanja.

### Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jednokratne doze oralnog kontraceptivnog lijeka (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 sat prije ili 11 sati nakon primjene 10 µg liksisenatida,  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  i  $t_{max}$  etinilestradiola i levonorgestrela ostali su nepromijenjeni.

Primjena oralnog kontraceptiva 1 sat prije odnosno 4 sata nakon liksisenatida nije utjecala na AUC ni  $t_{1/2}$  etinilestradiola i levonorgestrela, ali je smanjila  $C_{max}$  etinilestradiola za 52% odnosno 39% te  $C_{max}$  levonorgestrela za 46% odnosno 20%, dok je medijan  $t_{max}$  bio odgođen za 1 do 3 sata.

Smanjenje vrijednosti  $C_{max}$  ima ograničen klinički značaj i ne zahtijeva prilagodbu doze oralnih kontraceptiva.

### Atorvastatin

Istodobna jutarnja primjena liksisenatida u dozi od 20 µg i atorvastatina u dozi od 40 mg tijekom 6 dana nije utjecala na izloženost atorvastatinu, ali je smanjila njegov  $C_{max}$  za 31% i odgodila  $t_{max}$  za 3,25 sati.

Takvo povećanje vrijednosti  $t_{max}$  nije primijećeno kada je atorvastatin primijenjen navečer, a liksisenatid ujutro, ali se AUC atorvastatina povećao za 27%, a  $C_{max}$  za 66%.

Te promjene nisu klinički značajne i stoga nije potrebna prilagodba doze atorvastatina pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom.

### Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nakon istodobne primjene varfarina u dozi od 25 mg i ponovljenih doza liksisenatida od 20 µg nije bilo učinaka na AUC ni INR (internacionalni normalizirani omjer), dok se  $C_{max}$  smanjio za 19%, a  $t_{max}$  odgodio za 7 sati.

Na temelju tih rezultata, nije potrebna prilagodba doze varfarina pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom, međutim, u bolesnika koji primaju varfarin i/ili kumarinske derivate preporučuje se često praćenje INR-a na početku i na završetku liječenja liksisenatidom.

### Digoksin

Istodobna primjena liksisenatida u dozi od 20 µg i digoksina u dozi od 0,25 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecala na AUC digoksina.  $t_{max}$  digoksina odgodio se za 1,5 sati, a  $C_{max}$  se smanjio za 26%.

Na temelju tih rezultata, nije potrebna prilagodba doze digoksina pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom.

### Ramipril

Nakon istodobne primjene liksisenatida u dozi od 20 µg i ramiprila u dozi od 5 mg tijekom 6 dana, AUC ramiprila povećao se za 21%, dok se  $C_{max}$  smanjio za 63%. Nije bilo utjecaja na AUC ni  $C_{max}$  aktivnog metabolita (ramiprilata). Postizanje  $t_{max}$  ramiprila i ramiprilata odgodilo se za približno 2,5 sata.

Na temelju tih rezultata, nije potrebno prilagođavati dozu ramiprila pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Lyxumia se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Lyxumia u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Lyxumia se ne smije primjenjivati u trudnoći. Umjesto toga se preporučuje primjena inzulina. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje lijekom Lyxumia.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Lyxumia u majčino mlijeko. Lyxumia se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

## Plodnost

Istraživanja na životinjama ne upućuju na izravne štetne učinke na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Liksisenatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Više od 2600 bolesnika primalo je lijek Lyxumia samostalno ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom (sa ili bez metformina) ili bazalnim inzulinom (sa ili bez metformina), ili sa ili bez sulfonilureje) u 8 velikih ispitivanja faze III kontroliranih placebom ili aktivnim kontrolnim lijekom.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su mučnina, povraćanje i proljev. Te su nuspojave uglavnom bile blage i prolazne.

Osim toga, javile su se hipoglikemija (kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili bazalnim inzulinom) i glavobolja.

Alergijske reakcije prijavljene su u 0,4% bolesnika liječenih lijekom Lyxumia.

#### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene tijekom cijeloga razdoblja liječenja u ispitivanjima faze III kontroliranim placebom ili aktivnim kontrolnim lijekom. Tablica prikazuje nuspojave koje su se javljale s incidencijom > 5%, ako je njihova učestalost bila viša među bolesnicima liječenim lijekom Lyxumia nego među onima koji su primali usporedne lijekove. Tablica također uključuje nuspojave s učestalošću  $\geq 1\%$  u skupini koja je primala lijek Lyxumia, ako je učestalost bila više od 2 puta veća od učestalosti u svim skupinama koje su primale usporedne lijekove.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često:  $\geq 1/10$ , često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ , manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ , rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ , vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 1: nuspojave prijavljene u ispitivanjima faze III kontroliranim placebom ili aktivnim kontrolnim lijekom tijekom cijelog razdoblja liječenja (uključujući razdoblje nakon osnovnog 24-tjednog liječenja u ispitivanjima u kojima je liječenje ukupno trajalo  $\geq 76$  tjedana).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost pojave			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
<b>Infekcije i infestacije</b>		influenca infekcija gornjeg respiratornog trakta cistitis virusna infekcija		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			anafilaktička reakcija	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	hipoglikemija (u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili bazalnim inzulinom)	hipoglikemija (u kombinaciji samo s metforminom)		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	omaglica somnia		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	mučnina povraćanje proljevanje	dispepsija		odgođeno pražnjenje želuca
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			kolelitijaza kolecistitis	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			urtikarija	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		svrbež na mjestu injekcije		

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Hipoglikemija*

U bolesnika koji su uzimali lijek Lyxumia kao monoterapiju simptomatska hipoglikemija javila se u 1,7% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 1,6% bolesnika koji su primali placebo. Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji samo s metforminom, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 7,0% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 4,8% bolesnika koji su primali placebo.

Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 22,0% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 18,4% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 3,6%). Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji s bazalnim inzulinom, sa ili bez metformina, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 42,1% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 38,9% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 3,2%).

Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji samo sa sulfonilurejom, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 22,7% bolesnika liječenih liksisenatidom i u

15,2% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 7,5%). Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji sa sulfonilurejom i bazalnim inzulinom, simptomatska hipoglikemija javila se u 47,2% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 21,6% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 25,6%).

Sveukupno je incidencija teške simptomatske hipoglikemije tijekom cijelog razdoblja liječenja u kontroliranim ispitivanjima faze III bila manje česta (0,4% u bolesnika liječenih liksisenatidom i 0,2% u bolesnika koji su primali placebo).

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Mučnina i povraćanje bile su najčešće prijavljene nuspojave tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja. Incidencija mučnine bila je viša u skupini na liksisenatidu (26,1%) nego u skupini koja je primala placebo (6,2%), a incidencija povraćanja bila je viša u skupini na liksisenatidu (10,5%) nego u skupini koja je primala placebo (1,8%). Navedene nuspojave uglavnom su bile blage i prolazne, a javljale su se tijekom prva 3 tjedna nakon početka liječenja. Nakon toga se njihova učestalost narednih tjedana progresivno smanjivala.

#### *Reakcije na mjestu injekcije*

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja reakcije na mjestu injekcije prijavljene su u 3,9% bolesnika liječenih lijekom Lyxumia i u 1,4% bolesnika koji su primali placebo. Većina reakcija bila je blagog intenziteta i obično nije rezultirala prekidom liječenja.

#### *Imunogenost*

Sukladno potencijalno imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, u bolesnika se nakon liječenja lijekom Lyxumia mogu razviti protutijela na liksisenatid, pa je do kraja osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u placebo kontroliranim ispitivanjima 69,8% bolesnika liječenih liksisenatidom bilo pozitivno na protutijela na liksisenatid. Postotak bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela bio je sličan i na kraju ukupnog 76-tjednog razdoblja liječenja. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u 32,2% bolesnika koji su imali pozitivan nalaz protutijela, koncentracija je bila iznad donje granice mjerljivosti, dok je na kraju ukupnog 76-tjednog razdoblja liječenja koncentraciju protutijela iznad donje granice mjerljivosti imalo 44,7% bolesnika. Nakon prekida liječenja u malog broja bolesnika pozitivnih na protutijela praćen je status protutijela. Postotak se smanjio na približno 90% unutar 3 mjeseca, a nakon 6 ili više mjeseci iznosio je 30%. Promjena HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početne vrijednosti bila je slična neovisno o statusu protutijela (pozitivan ili negativan).

Od bolesnika liječenih liksisenatidom u kojih je mjerena vrijednost HbA<sub>1c</sub>, njih 79,3% imalo je ili negativan status protutijela ili koncentraciju protutijela ispod donje granice mjerljivosti, dok je ostalih 20,7% bolesnika imalo mjerljivu koncentraciju protutijela. U podskupini bolesnika (5,2%) s najvišim koncentracijama protutijela, srednja vrijednost poboljšanja HbA<sub>1c</sub> u 24. tjednu i u 76. tjednu bila je u klinički značajnom rasponu, međutim, bilo je varijabilnosti u glikemijskom odgovoru, a u 1,9% bolesnika nije došlo do smanjenja HbA<sub>1c</sub>.

Smanjenje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u pojedinog bolesnika ne može se predvidjeti na temelju statusa protutijela (pozitivan ili negativan).

Nisu primijećene razlike među bolesnicima u ukupnom profilu sigurnosti primjene, neovisno o statusu protutijela, izuzevši povećanu incidenciju reakcija na mjestu injekcije (u 4,7% bolesnika s pozitivnim protutijelima u usporedbi s 2,5% bolesnika s negativnim protutijelima tijekom čitavog razdoblja liječenja). Većina reakcija na mjestu injekcije bila je blaga, neovisno o statusu protutijela.

Nije primijećena križna reaktivnost naspram prirodnog glukagona ili endogenog GLP-1.

#### *Alergijske reakcije*

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja alergijske reakcije moguće povezane s liksisenatidom (poput anafilaktičke reakcije, angioedema i urtikarije) prijavljene su u 0,4% bolesnika liječenih liksisenatidom, no u manje od 0,1% bolesnika koji su primali placebo. Anafilaktičke reakcije prijavljene su u 0,2% bolesnika liječenih liksisenatidom, naspram niti jednog bolesnika iz placebo skupine. Većina prijavljenih alergijskih reakcija bila je po težini blaga.



Tijekom kliničkih ispitivanja s liksisenatidom prijavljen je jedan slučaj anafilaktoidne reakcije.

#### *Srčana frekvencija*

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima opaženo je prolazno povećanje srčane frekvencije nakon primjene liksisenatida u dozi od 20 µg. U bolesnika liječenih liksisenatidom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo prijavljene su srčane aritmije, osobito tahikardija (0,8% naspram < 0,1%) i palpitacije (1,5% naspram 0,8%).

#### *Prekid liječenja*

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja incidencija prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 7,4% u skupini liječenoj lijekom Lyxumia u usporedbi s 3,2% u skupini koja je primala placebo. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u skupini na liksisenatidu bile su mučnina (3,1%) i povraćanje (1,2%).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Tijekom kliničkih ispitivanja liksisenatid u dozama do 30 µg dvaput na dan primjenjivan je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u sklopu 13-tjednog ispitivanja. Primijećena je povišena incidencija gastrointestinalnih poremećaja.

U slučaju predoziranja mora se uvesti odgovarajuće potpuno liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima te smanjiti dozu liksisenatida na propisanu dozu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ03

#### Mehanizam djelovanja

Liksisenatid je selektivni agonist GLP-1 receptora. GLP-1 receptor je ciljno mjesto za prirodni GLP-1, endogeni inkretinski hormon koji pojačava o glukozu ovisno lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Djelovanje liksisenatida je posredovano specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima, koja dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog cikličkog adenozinfosfata (cAMP). Liksisenatid potiče lučenje inzulina kada je povišena koncentracija glukoze u krvi, ali ne i u slučaju normoglikemije, što ograničava rizik od hipoglikemije. Istovremeno se suprimira lučenje glukagona. U slučaju hipoglikemije mehanizam spašavanja lučenjem glukagona ostaje očuvan. Liksisenatid usporava pražnjenje želuca i tako smanjuje brzinu kojom glukoza iz obroka dolazi u cirkulaciju.

#### Farmakodinamički učinci

Kada se primjenjuje jedanput na dan, liksisenatid poboljšava kontrolu glikemije kroz trenutne i održane učinke snižavanja koncentracija glukoze nakon obroka i natašte u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Učinak na glukozu nakon obroka potvrđen je u 4-tjednom ispitivanju u kojem je liksisenatid uspoređivan s liraglutidom u dozi od 1,8 mg jedanput na dan u kombinaciji s metforminom. Nakon testnog obroka smanjenje  $AUC_{0:30-4:30 h}$  glukoze u plazmi u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je: -12,61 h\*mmol/l (-227,25 h\*mg/dl) u skupini koja je primala liksisenatid te -4,04 h\*mmol/l (-72,83 h\*mg/dl) u skupini koja je primala liraglutid. Ovo je također potvrđeno u 8-tjednom

ispitivanju u kojem su se uspoređivali liksisenatid i liraglutid, primijenjeni prije doručka u kombinaciji s inzulinom glarginom, s ili bez metformina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Lyxumia procijenjene su u devet randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su uključila 4508 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (2869 bolesnika randomiziranih na liksisenatid, od kojih 47,5% muškaraca i 52,5% žena, te 517 u dobi od  $\geq 65$  godina).

Djelotvornost lijeka Lyxumia također je ocijenjena u dva randomizirana, otvorena, aktivno kontrolirana ispitivanja (naspram eksenatida ili naspram inzulina glulizina) te u jednom ispitivanju za vrijeme jela (ukupno 1067 bolesnika randomiziranih na liksisenatid).

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Lyxuma u bolesnika starijih od 70 godina bila je ispitivana u posebno namijenjenom placebom kontroliranom ispitivanju (176 bolesnika randomiziranih na liksisenatid, uključujući 62 bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina).

Dodatno, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje kardiovaskularnog ishoda (ELIXA) uključilo je 6068 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su ranije imali akutni koronarni sindrom (3034 randomiziranih na liksisenatid, uključujući 198 bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina i 655 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega).

U završenim ispitivanjima faze III opaženo je da je na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja otprilike 90% bolesnika moglo ostati na dozi održavanja lijeka Lyxumia od 20  $\mu$ g jedanput na dan.

- Kontrola glikemije

#### Dodatak kombiniranoj terapiji oralnim antidijabeticima

Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja Lyxumia je u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom, pioglitazonom ili kombinacijom tih lijekova dovela do statistički značajnih smanjenja HbA<sub>1c</sub>, glukoze u plazmi natašte i glukoze postprandijalno 2 sata nakon testnog obroka u usporedbi s placebom (Tablice 2 i 3). Smanjenje HbA<sub>1c</sub> bilo je značajno kod primjene lijeka jedanput na dan, neovisno o tome je li se primjenjivao ujutro ili navečer.

Takav se učinak na HbA<sub>1c</sub> u dugotrajnim ispitivanjima održao do 76. tjedna.

*Dodatak liječenju samo metforminom*

Tablica 2: Placebom kontrolirana ispitivanja u kombinaciji s metforminom (rezultati nakon 24 tjedna)

	Metformin kao osnovna terapija				
	liksisenatid 20 µg (N=160)	placebo (N=159)	liksisenatid 20 µg		placebo (N=170)
			ujutro (N=255)	navečer (N=255)	
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Početna vrijednost	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)</b>					
Početna vrijednost	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u ispitivanju kontroliranom aktivnim lijekom, Lyxumia primijenjena jedanput na dan dovela je do smanjenja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od -0,79% u usporedbi s -0,96% kod primjene eksenatida dvaput na dan, sa srednjom vrijednošću razlika između liječenja od 0,17% (95% CI: 0,033; 0,297), dok je vrijednost HbA<sub>1c</sub> manju od 7% postigao sličan postotak bolesnika i u skupini na liksisenatidu (48,5%) i u onoj na eksenatidu (49,8%). Incidencija mučnine bila je 24,5% u skupini na liksisenatidu u usporedbi s 35,1% u skupini na eksenatidu dvaput na dan, dok je incidencija simptomatske hipoglikemije tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja bila 2,5% kod primjene liksisenatida i 7,9% u skupini na eksenatidu.

U otvorenom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna, liksisenatid primijenjen prije glavnog dnevnog obroka bio je neinferioran u odnosu na liksisenatid primijenjen prije doručka u snižavanju vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata: -0,65% naspram -0,74%). Zabilježeno je slično smanjenje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> neovisno o tome koji je obrok bio glavni obrok (doručak, ručak ili večera). Na kraju ispitivanja, 43,6% (skupina s primjenom uz glavni obrok) i 42,8% (skupina s primjenom uz doručak) bolesnika postiglo je vrijednost HbA<sub>1c</sub> manju od 7%. Mučnina je zabilježena u 14,7% bolesnika u skupini s primjenom uz glavni obrok i u 15,5% bolesnika u skupini s primjenom uz doručak, a simptomatska hipoglikemija u 5,8% bolesnika u skupini s primjenom uz glavni obrok i u 2,2% bolesnika u skupini s primjenom uz doručak.

Dodatak liječenju samom sulfonilurejom ili u kombinaciji s metforminom

Tablica 3: Placebom kontrolirano ispitivanje u kombinaciji sa sulfonilurejom (rezultati nakon 24 tjedna)

	Sulfonilureja kao osnovna terapija sa ili bez metofrmina	
	liksisenatid 20 µg (N=570)	placebo (N=286)
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost	8,28	8,22
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata	-0,85	-0,10
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)</b>		
Početna vrijednost	82,58	84,52
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata	-1,76	-0,93

Dodatak liječenju samim pioglitazonom ili u kombinaciji s metforminom

Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u kliničkom ispitivanju dodatak liksisenatida pioglitazonu, sa ili bez metformina, u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani pioglitazonom rezultirao je smanjenjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 0,90% u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi sa smanjenjem od 0,34% u skupini na placebo. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u 52,3% bolesnika na liksisenatidu vrijednost HbA<sub>1c</sub> bila je manja od 7%, u usporedbi s 26,4% bolesnika na placebo.

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja mučnina je prijavljena u 23,5% bolesnika na liksisenatidu te u 10,6% bolesnika koji su primali placebo, a simptomatska hipoglikemija prijavljena je u 3,4% bolesnika na liksisenatidu u usporedbi s 1,2% bolesnika u skupini na placebo.

Dodatak kombiniranoj terapiji s bazalnim inzulinom

Kada se Lyxumia primjenjivala samo s bazalnim inzulinom ili u kombinaciji s bazalnim inzulinom i metforminom ili u kombinaciji s bazalnim inzulinom i sulfonilurejom, došlo je do statistički značajnog smanjenja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i glukoze postprandijalno 2 sata nakon testnog obroka u usporedbi s placebo.

Tablica 4: Placebom kontrolirana ispitivanja u kombinaciji s bazalnim inzulinom (rezultati nakon 24 tjedna)

	Bazalni inzulin kao osnovna terapija sam ili u kombinaciji s metforminom		Bazalni inzulin kao osnovna terapija sam ili u kombinaciji sa sulfonilurejom*	
	liksisenatid 20 µg (N=327)	placebo (N=166)	liksisenatid 20 µg (N=154)	placebo (N=157)
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Početna vrijednost	8,39	8,38	8,53	8,53
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Srednja vrijednost trajanja liječenja bazalnim inzulinom na početku ispitivanja (godine)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Srednja vrijednost promjene doze bazalnog inzulina (U)</b>				
Početna vrijednost	53,62	57,65	24,87	24,11
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Srednja vrijedost tjelesne težine (kg)</b>				
Početna vrijednost	87,39	89,11	65,99	65,60
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\*provedeno na populaciji azijskog podrijetla

Provedeno je kliničko ispitivanje s bolesnicima prethodno neliječenim inzulinom i koji su nedovoljno dobro kontrolirani oralnim antidijabeticima. To se ispitivanje sastojalo od 12-tjednog uvodnog razdoblja tijekom kojega je uveden i titriran inzulin glargin te od 24-tjednog razdoblja liječenja tijekom kojega su bolesnici primali ili liksisenatid ili placebo u kombinaciji s inzulinom glarginom i metforminom, s ili bez tiazolidindiona. U tom se razdoblju doza inzulina glargina neprekidno titrirala. Tijekom 12-tjednog uvodnog razdoblja dodatak i titriranje inzulina glargina rezultiralo je smanjenjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od približno 1%. Dodatak liksisenatida doveo je do značajno većeg smanjenja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 0,71% u skupini na liksisenatidu u usporedbi sa smanjenjem od 0,40% u skupini

na placebo. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja vrijednost HbA<sub>1c</sub> manju od 7% postiglo je 56,3% bolesnika na liksisenatidu u usporedbi s 38,5% bolesnika na placebo.

Tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja 22,4% bolesnika na liksisenatidu prijavilo je najmanje jedan simptomatski hipoglikemijski događaj, u usporedbi s 13,5% bolesnika na placebo. Incidencija hipoglikemije uglavnom je bila povećana u skupini na liksisenatidu tijekom prvih 6 tjedana liječenja, a nakon toga je bila slična incidenciji u skupini na placebo.

Bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji se liječe bazalnim inzulinom u kombinaciji s 1-3 oralna antidijabetika bili su uključeni u otvoreno randomizirano ispitivanje s ciljem intenziviranja inzulinske terapije. Nakon 12 tjedana titracije inzulina glargina do optimalne doze uz metformin ili bez njega, bolesnici s nezadovoljavajućom kontrolom bolesti randomizirani su kako bi im se dodala jedna doza dnevno liksisenatida ili jedna doza dnevno (QD) inzulina glulizina (u oba slučaja prije najvećeg obroka) ili inzulin glulizin primijenjen tri puta na dan (TID) tijekom 26 tjedana.

Vrijednosti smanjenja HbA<sub>1c</sub> bile su usporedive između skupina (tablica 5).

Za razliku od oba režima liječenja inzulinom glulizinom, liksisenatid je smanjio tjelesnu težinu (tablica 5).

Stopa simptomatskih hipoglikemijskih događaja bila je niža s liksisenatidom (36%) nego s inzulinom glulizinom QD i TID (47%, odnosno 52%).

Tablica 5: Aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje u kombinaciji s bazalnim inzulinom, s ili bez metformina (rezultati nakon 26 tjedana) – modificirana populacija koju se planiralo liječiti (mITT, engl. *modified intent-to-treat*) i sigurnosna populacija

	Liksisenatid	Inzulin glulizin QD	Inzulin glulizin TID
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Promjena od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,63	-0,58	-0,84
Srednja vrijednost razlike (standardna pogreška) liksisenatida naspram 95%-tnog intervala pouzdanosti, metodom najmanjih kvadrata		-0,05 (0,059) (-0,170 do 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 do 0,328)
<b>Srednja vrijednost tjelesne težine</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Promjena od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,63	+1,03	+1,37
Srednja vrijednost razlike (standardna pogreška) liksisenatida naspram 95%-tnog intervala pouzdanosti, metodom najmanjih kvadrata		-1,66 (0,305) (-2,257 do -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 do -1,396)*

\*p<0,0001

- Glukoza u plazmi natašte

Na kraju 24-tjednog osnovnog razdoblja liječenja u placebo kontroliranim ispitivanjima smanjenje koncentracije glukoze u plazmi natašte postignuto liječenjem lijekom Lyxumia kretalo se u rasponu od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 do 21,4 mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti.

- Glukoza nakon obroka

Liječenje lijekom Lyxumia rezultiralo je smanjenjem razine glukoze postprandijalno, 2 sata nakon testnog obroka, koje je bilo statistički superiorno u odnosu na placebo bez obzira na osnovno liječenje. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u svim ispitivanjima u kojima se mjerila razina glukoze nakon obroka, smanjenja postignuta lijekom Lyxumia kretala su se u rasponu od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 do 143,3 mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti: 26,2% do 46,8% bolesnika imalo je vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka ispod 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Tjelesna težina

Na kraju glavnog 24-tjednog razdoblja liječenja u svim kontroliranim ispitivanjima liječenje lijekom Lyxumia u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom rezultiralo je održanom promjenom tjelesne težine u odnosu na početne vrijednosti koja se kretala u rasponu od -1,76 kg do -2,96 kg. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u rasponu od -0,38 kg do -1,80 kg također je opažena i u bolesnika liječenih liksisenatidom koji su primali stabilnu dozu bazalnog inzulina samog ili u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom.

U bolesnika koji su po prvi puta započeli liječenje inzulinom tjelesna težina ostala je gotovo nepromijenjena u skupini na liksisenatidu, dok je u skupini na placebo primijećeno povećanje.

Smanjenje tjelesne težine u dugotrajnim se ispitivanjima održalo do 76. tjedna.

Smanjenje tjelesne težine neovisno je o pojavi mučnine i povraćanja.

- Funkcija beta stanica

Klinička ispitivanja lijeka Lyxumia upućuju na poboljšanje funkcije beta stanica mjerene procjenom modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA- $\beta$ ).

Obnova prve faze lučenja inzulina i poboljšana druga faza lučenja inzulina kao odgovor na intravensku bolusnu injekciju glukoze pokazane su u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n=20) nakon jednokratne doze lijeka Lyxumia.

- Kardiovaskularna procjena

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nije primijećen porast srednje vrijednosti srčane frekvencije.

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze III opažena su sniženja srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka do 2,1 mmHg te sniženje srednje vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka do 1,5 mmHg.

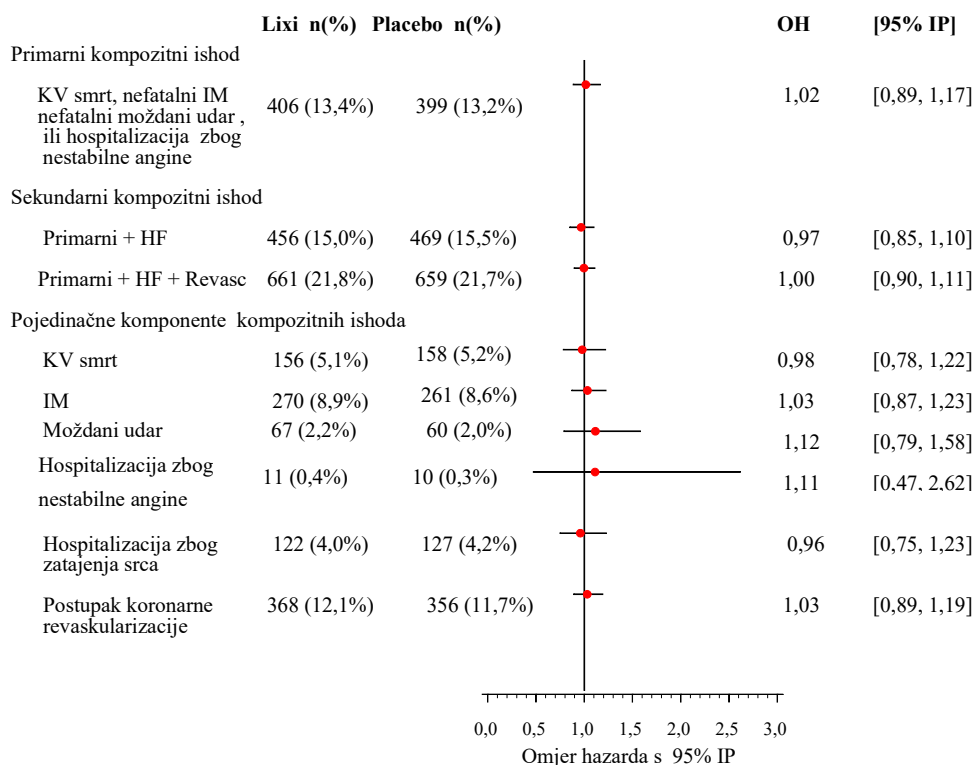
ELIXA ispitivanje bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multinacionalno ispitivanje koje je procijenilo kardiovaskularne (KV) ishode tijekom liječenja liksisenatidom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom.

Sveukupno, 6068 bolesnika bilo je randomizirano 1:1 na placebo ili liksisenatid 20  $\mu$ g (nakon početne doze od 10  $\mu$ g tijekom prva 2 tjedna).

Devedeset i šest posto bolesnika u obje liječene skupine završilo je ispitivanje u skladu s protokolom te je vitalni status na kraju ispitivanja bio poznat za 99,0% bolesnika u skupini s liksisenatidom i 98,6% bolesnika u placebo skupini. Medijan trajanja liječenja bio je 22,4 mjeseca za skupinu liječenu liksisenatidom i 23,3 mjeseca za placebo skupinu, a medijan trajanja ispitivanja praćenja bio je 25,8 mjeseci za skupinu liječenu s liksisenatidom i 25,7 mjeseci za placebo skupinu. Srednje vrijednosti HbA1c ( $\pm$ SD) u skupinama s liksisenatidom i placebo bile su 7,72 ( $\pm$ 1,32)% odnosno 7,64 ( $\pm$ 1,28)% na početku i 7,46 ( $\pm$ 1,51)% odnosno 7,61 ( $\pm$ 1,48) nakon 24 mjeseca.

Rezultati primarnog i sekundarnog kompozitnog ishoda djelotvornosti te rezultati svih pojedinih komponenti kompozitnih ishoda prikazani su na slici 1.

**Slika 1: Grafikon raspona pouzdanosti: analiza svakog pojedinačnog kardiovaskularnog događaja – u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT populacija)**



KV: kardiovaskularno, IM: infarkt miokarda, HF: hospitalizacija zbog zatajenja srca, Revasc: postupak koronarne revaskularizacije, OH: omjer hazarda, IP: interval pouzdanosti

### Starije osobe

#### *Osobe u dobi od $\geq 70$ godina*

Djelotvornost i sigurnost primjene liksisenatida u osoba u dobi od  $\geq 70$  godina sa šećernom bolešću tipa 2 procijenjene su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Slabiji bolesnici, uključujući bolesnike u riziku od malnutricije, bolesnike s nedavnim kardiovaskularnim događajima te bolesnike s umjerenim do teškim kognitivnim oštećenjem, bili su isključeni iz ispitivanja. Ukupno 350 bolesnika bilo je randomizirano (omjer randomizacije 1:1). Sveukupno, 37% bolesnika bilo je u dobi od  $\geq 75$  godina (N=131) i 31% bolesnika je imalo umjereno oštećenje bubrega (N=107). Bolesnici su primali stalnu dozu (doze) oralnih antidiijabetika i/ili bazalni inzulin kao osnovnu terapiju. Sulfonilureje ili glinidi nisu korišteni uz bazalni inzulin kao osnovna terapija.

Liksisenatid je doveo do značajnog poboljšanja HbA1c (-0,64% promjene u usporedbi s placebo; 95% IP: -0,810% do -0,464%;  $p < 0,0001$ ) u odnosu na srednje vrijednosti HbA1c od 8,0% na početku.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lyxumia u svim podskupinama pedijatrijske populacije u šećernoj bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 apsorpcija liksisenatida je brza, a na nju ne utječe visina primijenjene doze. Neovisno o dozi i o tome primjenjuje li se liksisenatid u obliku jedne ili više doza, medijan  $t_{max}$  u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 iznosi 1-3,5 sati. Nema klinički značajnih razlika u brzini apsorpcije kada se liksisenatid primjenjuje supkutano u abdomen, bedro ili ruku.

### Distribucija



Liksisenetid ima umjerenu razinu vezivanja (55%) za ljudske proteine. Pravidan volumen distribucije nakon supkutane primjene liksisenatida (Vz/F) iznosi približno 100 l.

#### Biotransformacija i eliminacija

Kao peptid, liksisenatid se eliminira glomerularnom filtracijom nakon čega slijedi tubularna reapsorpcija i zatim metabolička razgradnja, što rezultira nastankom manjih peptida i aminokiselina, koji ponovno ulaze u metabolizam proteina.

Nakon primjene višekratnih doza u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 srednja vrijednost terminalnog poluvijeka bila je približno 3 sata, a prividni srednji klirens (CL/F) približno 35 l/h.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

U ispitanika s blagim (klirens kreatinina 60-90 ml/min izračunat prema Cockcroft-Gaultovoj formuli), umjerenim (klirens kreatinina 30-60 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30 ml/min) AUC je bio povećan za 46%, 51% i 87%.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Budući da se klirens liksisenatida odvija prvenstveno kroz bubrege, nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s akutnim ili kroničnim oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da bi oštećenje funkcije jetre moglo utjecati na farmakokinetiku liksisenatida.

##### *Spol*

Spol nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku liksisenatida.

##### *Rasa*

S obzirom na rezultate farmakokinetičkih ispitivanja provedenih s ispitanicima bijele rase te japanskog i kineskog podrijetla, etničko podrijetlo nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku liksisenatida.

##### *Starije osobe*

Dob nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku liksisenatida. U farmakokinetičkom ispitivanju starijih osoba koje ne boluju od šećerne bolesti primjena liksisenatida u dozi od 20 µg dovela je do srednjeg povećanja AUC-a liksisenatida od 29% u starijoj populaciji (11 ispitanika u dobi od 65 do 74 godina i 7 ispitanika u dobi od ≥ 75 godina) u usporedbi s 18 ispitanika u dobi od 18 do 45 godina, što je vjerojatno povezano sa smanjenom funkcijom bubrega u starijoj dobnoj skupini.

##### *Tjelesna težina*

Tjelesna težina nema klinički značajan učinak na AUC liksisenatida.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne upućuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

U 2-godišnjim istraživanjima karcinogenosti nakon supkutane primjene u štakora i miševa primijećeni su nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače za koje se smatra da su uzrokovani negenotoksičnim mehanizmom posredovanim receptorom GLP-1, na koji su glodavci iznimno osjetljivi. U štakora su pri svim dozama opaženi hiperplazija C-stanica i adenom, a razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nije se mogla utvrditi. U miševa su se ti učinci javili kod razine izloženosti više od 9,3 puta veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene terapijske doze. Karcinom C-stanica nije opažen u miševa, a u štakora se javio kod razine izloženosti približno 900 puta veće od izloženosti u ljudi nakon primjene terapijske doze. U 2-godišnjem istraživanju karcinogenosti nakon supkutane primjene u miševa u skupini koja je primala srednju dozu opažena su 3 slučaja adenokarcinoma u endometriju, uz statistički značajan porast koji odgovara omjeru izloženosti 97 puta većem od onog u ljudi. Nisu opaženi učinci povezani s liječenjem.

Istraživanja na životinjama nisu pokazala izravne štetne učinke na plodnost u mužjaka i ženki štakora. U pasa liječenih liksisenatidom primijećene su reverzibilne lezije na testisima i epididimisu. U zdravih muškaraca nije primijećen s tim povezan učinak na spermatogenezu.

U istraživanjima embriofetalnog razvoja opažene su malformacije, zastoje u rastu, zakašnjelo okoštavanje i učinci na skeletu pri svim dozama u štakora (omjer izloženosti 5 puta veći od onog u ljudi) te pri visokim dozama u kunića (omjer izloženosti 32 puta veći od onog u ljudi). U obje je vrste primijećena blaga toksičnost za majku koja se manifestirala niskim unosom hrane i smanjenom tjelesnom težinom. Neonatalni rast bio je smanjen u mužjaka štakora izloženih visokim dozama liksisenatida tijekom kasne gestacije i laktacije, a opaženo je i blago povećanje smrtnosti mladunčadi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glicerol 85%  
natrijev acetat trihidrat  
metionin  
metakrezol  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
otopina natrijevog hidroksida (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

*Nakon prve primjene:* 14 dana

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).  
Ne zamrzavati.  
Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

*Nakon prve primjene*

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.  
Ne čuvati s pričvršćenom iglom. Držati zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Uložak od stakla tipa I s gumenim klipom (brombutil) te zatvaračem s rubnikom (aluminij) i umetnutim laminiranim zaštitnim pločicama (brombutilna guma sa strane okrenute prema unutra i poliizopren s vanjske strane). Svaki uložak ugrađen je u brizgalicu za jednokratnu uporabu.

#### Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

Jedna zelena napunjena brizgalica sadrži 3 ml otopine, za primjenu 14 doza od 10 µg.  
Pakiranje sadrži 1 zelenu napunjenu brizgalicu.

#### Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

Jedna ljubičasta napunjena brizgalica sadrži 3 ml otopine, za primjenu 14 doza od 20 µg.  
Pakiranje sadrži 1, 2 ili 6 ljubičastih napunjenih brizgalica.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lyxumia se ne smije upotrijebiti ako je bila zamrznuta.

Lyxumia se može primijeniti jednokratnom iglom za brizgalicu veličine 29 do 32 G. Pakiranje ne sadrži igle za brizgalicu.

Bolesnika treba uputiti da iglu nakon svake primjene zbrine sukladno lokalnim propisima te da brizgalicu čuva bez pričvršćene igle. Time se sprječava kontaminacija i moguće začepljenje igle. Brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju  
EU/1/12/811/001 (1 napunjena brizgalice)

Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju  
EU/1/12/811/002 (1 napunjena brizgalice)  
EU/1/12/811/003 (2 napunjene brizgalice)  
EU/1/12/811/004 (6 napunjenih brizgalica)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. veljače 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

### Pakiranje za početak liječenja

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) liksisenatida (50  $\mu\text{g}$  po ml).

Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 20 mikrograma ( $\mu\text{g}$ ) liksisenatida (100  $\mu\text{g}$  po ml).

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna doza sadrži 540 mikrograma metakrezola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lyxumia je indicirana za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 za postizanje kontrole glikemije u kombinaciji s oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi i/ili bazalnim inzulinom kada ti lijekovi u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Početna doza: doziranje počinje s 10  $\mu\text{g}$  liksisenatida jedanput na dan tijekom 14 dana.

Doza održavanja: fiksna doza održavanja od 20  $\mu\text{g}$  liksisenatida jedanput na dan počinje se primjenjivati 15.-og dana.

Kada se Lyxumia dodaje postojećoj terapiji metforminom, dotadašnja doza metformina ne mora se mijenjati.

Kada se Lyxumia dodaje postojećoj terapiji sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili bazalnog inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Lyxumia se ne smije primjenjivati u kombinaciji s bazalnim inzulinom i sulfonilurejom zbog povećanog rizika od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka Lyxumia ne zahtijeva posebno praćenje razine glukoze u krvi. Međutim, kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, praćenje ili samopraćenje razine glukoze u krvi može biti potrebno radi prilagodbe doza sulfonilureje ili bazalnog inzulina.

### Posebne populacije bolesnika

#### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ni u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti pa se stoga u toj populaciji ne preporučuje primjena liksisenatida (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost liksisenatida u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljeni (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Lyxumia se injicira supkutano u bedro, abdomen ili nadlakticu. Lyxumia se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Injekcija se primjenjuje jedanput na dan, unutar sat vremena prije bilo kojeg dnevnog obroka. Kad se odabere najprikladniji obrok, poželjno je da se prandijalna injekcija lijeka Lyxumia primjeni prije tog istog obroka svaki dan. Ako bolesnik propusti dozu lijeka Lyxumia, propuštenu dozu mora injicirati unutar sat vremena prije sljedećeg obroka.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nema terapijskog iskustva s liksisenatidom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Liksisenatid se ne smije primjenjivati za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

### Akutni pankreatitis

Primjena agonista receptora peptida nalik glukagonu-1 (GLP-1) bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Prijavljeno je nekoliko slučajeva akutnog pankreatitisa prilikom primjene liksisenatida iako uzročna veza nije utvrđena. Bolesnike treba informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa: jaka bol u abdomenu koja ne prestaje. Posumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu liksisenatida. Ako se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje liksisenatidom ne smije se ponovno započinjati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

### Teška gastrointestinalna bolest

Primjena agonista receptora GLP-1 može biti povezana s gastrointestinalnim nuspojavama. Liksisenatid nije ispitivan u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući tešku gastroparezu, pa se stoga primjena liksisenatida u tih bolesnika ne preporučuje.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega niti u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2).

### Hipoglikemija

U bolesnika koji lijek Lyxumia primaju sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom može postojati povećan rizik od hipoglikemije. Može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili bazalnog inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2). Liksisenatid se ne smije primjenjivati u kombinaciji s bazalnim inzulinom i sulfonilurejom zbog povećanog rizika od hipoglikemije.

#### Istodobna primjena drugih lijekova

Liksisenatid odgađa pražnjenje želuca, što može smanjiti brzinu apsorpcije peroralno primijenjenih lijekova. Liksisenatid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju peroralne lijekove koji zahtijevaju brzu gastrointestinalnu apsorpciju, pomno kliničko praćenje ili koji imaju uzak terapijski indeks. Posebne preporuke o uzimanju takvih lijekova navedene su u dijelu 4.5.

#### Populacije u kojima lijek nije ispitivan

Liksisenatid nije ispitivan u kombinaciji s inhibitorima dipeptil-peptidaze 4 (DPP-4).

#### Dehidracija

Bolesnike liječene liksisenatidom treba upozoriti na potencijalni rizik od dehidracije povezan s gastrointestinalnim nuspojavama te im savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži metakrezol, koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Liksisenatid je peptid koji se ne metabolizira citokromom P450. U ispitivanjima *in vitro* liksisenatid nije utjecao na aktivnost ispitivanih izoenzima citokroma P450 ni humanih transportera.

Liksisenatid odgađa pražnjenje želuca, što može smanjiti brzinu apsorpcije peroralno primijenjenih lijekova. Bolesnike koji primaju lijekove koji imaju uzak terapijski indeks ili lijekove koji zahtijevaju pomno kliničko praćenje mora se pažljivo pratiti, osobito u vrijeme započinjanja liječenja liksisenatidom. Navedene lijekove treba uzimati na uobičajen način u odnosu na liksisenatid. Ako se takvi lijekovi moraju uzimati s hranom, bolesnicima treba savjetovati da ih po mogućnosti uzimaju uz onaj obrok uz koji ne primjenjuju liksisenatid.

Bolesnicima treba savjetovati da peroralne lijekove čija djelotvornost uvelike ovisi o graničnim koncentracijama, poput antibiotika, uzmu najmanje 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida. Želučanootporne formulacije koje sadrže tvari osjetljive na razgradnju u želucu moraju se primijeniti 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida.

#### Paracetamol

Paracetamol je korišten kao model lijeka za ocjenu učinka liksisenatida na pražnjenje želuca. Nakon primjene jednokratne doze paracetamola od 1000 mg AUC i  $t_{1/2}$  paracetamola bili su nepromijenjeni, neovisno o vremenu primjene (prije ili nakon injekcije liksisenatida). Nakon primjene paracetamola 1 sat odnosno 4 sata nakon primjene 10  $\mu$ g liksisenatida,  $C_{max}$  paracetamola smanjio se za 29% odnosno 31%, a medijan  $t_{max}$  odgodio se za 2,0 odnosno 1,75 sati. Očekuje se daljnja odgoda  $t_{max}$  i smanjeni  $C_{max}$  paracetamola nakon primjene doze održavanja od 20  $\mu$ g.

Nisu opaženi učinci na  $C_{max}$  ni  $t_{max}$  paracetamola nakon njegove primjene 1 sat prije liksisenatida. Na temelju tih rezultata, nije potrebna prilagodba doze paracetamola, ali se odgođeni  $t_{max}$  primijećen kod primjene paracetamola 1-4 sata nakon liksisenatida mora uzeti u obzir kada je za djelotvornost potreban brz početak djelovanja.

#### Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jednokratne doze oralnog kontraceptivnog lijeka (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 sat prije ili 11 sati nakon primjene 10  $\mu$ g liksisenatida,  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  i  $t_{max}$  etinilestradiola i levonorgestrela ostali su nepromijenjeni.

Primjena oralnog kontraceptiva 1 sat prije odnosno 4 sata nakon liksisenatida nije utjecala na AUC ni  $t_{1/2}$  etinilestradiola i levonorgestrela, ali je smanjila  $C_{max}$  etinilestradiola za 52% odnosno 39% te  $C_{max}$  levonorgestrela za 46% odnosno 20%, dok je medijan  $t_{max}$  bio odgođen za 1 do 3 sata.

Smanjenje vrijednosti  $C_{max}$  ima ograničen klinički značaj i ne zahtijeva prilagodbu doze oralnih kontraceptiva.

#### Atorvastatin

Istodobna jutarnja primjena liksisenatida u dozi od 20  $\mu$ g i atorvastatina u dozi od 40 mg tijekom 6 dana nije utjecala na izloženost atorvastatinu, ali je smanjila njegov  $C_{max}$  za 31% i odgodila  $t_{max}$  za 3,25 sati.

Takvo povećanje vrijednosti  $t_{max}$  nije primijećeno kada je atorvastatin primijenjen navečer, a liksisenatid ujutro, ali se AUC atorvastatina povećao za 27%, a  $C_{max}$  za 66%.

Te promjene nisu klinički značajne i stoga nije potrebna prilagodba doze atorvastatina pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom.

#### Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nakon istodobne primjene varfarina u dozi od 25 mg i ponovljenih doza liksisenatida od 20  $\mu$ g nije bilo učinaka na AUC ni INR (internacionalni normalizirani omjer), dok se  $C_{max}$  smanjio za 19%, a  $t_{max}$  odgodio za 7 sati.

Na temelju tih rezultata, nije potrebna prilagodba doze varfarina pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom, međutim, u bolesnika koji primaju varfarin i/ili kumarinske derivate preporučuje se često praćenje INR-a na početku i na završetku liječenja liksisenatidom.

#### Digoksin

Istodobna primjena liksisenatida u dozi od 20  $\mu$ g i digoksina u dozi od 0,25 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecala na AUC digoksina.  $t_{max}$  digoksina odgodio se za 1,5 sati, a  $C_{max}$  se smanjio za 26%.

Na temelju tih rezultata, nije potrebna prilagodba doze digoksina pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom.

#### Ramipril

Nakon istodobne primjene liksisenatida u dozi od 20  $\mu$ g i ramiprila u dozi od 5 mg tijekom 6 dana, AUC ramiprila povećao se za 21%, dok se  $C_{max}$  se smanjio za 63%. Nije bilo utjecaja na AUC ni  $C_{max}$  aktivnog metabolita (ramiprilata). Postizanje  $t_{max}$  ramiprila i ramiprilata odgodilo se za približno 2,5 sata.

Na temelju tih rezultata, nije potrebno prilagođavati dozu ramiprila pri istodobnoj primjeni s liksisenatidom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Lyxumia se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Lyxumia u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Lyxumia se ne smije primjenjivati u trudnoći. Umjesto toga se preporučuje primjena inzulina. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje lijekom Lyxumia.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Lyxumia u majčino mlijeko. Lyxumia se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Istraživanja na životinjama ne upućuju na izravne štetne učinke na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Liksisenatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, bolesnicima treba

savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Više od 2600 bolesnika primalo je lijek Lyxumia samostalno ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom (sa ili bez metformina) ili bazalnim inzulinom (sa ili bez metformina, ili sa ili bez sulfonilureje) u 8 velikih ispitivanja faze III kontroliranih placebom ili aktivnim kontrolnim lijekom.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su mučnina, povraćanje i proljev. Te su nuspojave uglavnom bile blage i prolazne.

Osim toga, javile su se hipoglikemija (kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili bazalnim inzulinom) i glavobolja.

Alergijske reakcije prijavljene su u 0,4% bolesnika liječenih lijekom Lyxumia.

### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene tijekom cijeloga razdoblja liječenja u ispitivanjima faze III kontroliranim placebom ili aktivnim kontrolnim lijekom. Tablica prikazuje nuspojave koje su se javljale s incidencijom > 5% ako je njihova učestalost bila viša među bolesnicima liječenima lijekom Lyxumia nego među onima koji su primali usporedne lijekove. Tablica također uključuje nuspojave s učestalošću  $\geq 1\%$  u skupini koja je primala lijek Lyxumia, ako je učestalost bila više od 2 puta veća od učestalosti u svim skupinama koje su primale usporedne lijekove.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često:  $\geq 1/10$ , često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ , manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ , rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ , vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 1: nuspojave prijavljene u ispitivanjima faze III kontroliranim placebom ili aktivnim kontrolnim lijekom tijekom cijelog razdoblja liječenja (uključujući razdoblje nakon osnovnog 24-tjednog liječenja u ispitivanjima u kojima je liječenje ukupno trajalo  $\geq 76$  tjedana).



Klasifikacija organskih sustava	Učestalost pojave			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
<b>Infekcije i infestacije</b>		influenca infekcija gornjeg respiratornog trakta cistitis virusna infekcija		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			anafilaktička reakcija	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	hipoglikemija (u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili bazalnim inzulinom)	hipoglikemija (u kombinaciji samo s metforminom)		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	omaglica somnia		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	mučnina povraćanje  proljevanje	dispepsija		odgođeno pražnjenje želuca
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			kolelitijaza kolecistitis	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			urtikarija	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		svrbež na mjestu injekcije		

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Hipoglikemija*

U bolesnika koji su uzimali lijek Lyxumia kao monoterapiju simptomatska hipoglikemija javila se u 1,7% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 1,6% bolesnika koji su primali placebo. Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji samo s metforminom, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 7,0% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 4,8% bolesnika koji su primali placebo.

Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 22,0% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 18,4% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 3,6%). Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji s bazalnim inzulinom, sa ili bez metformina, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 42,1% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 38,9% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 3,2%).

Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji samo sa sulfonilurejom, simptomatska hipoglikemija se tijekom cijelog razdoblja liječenja javila u 22,7% bolesnika liječenih liksisenatidom i u

15,2% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 7,5%). Kada se Lyxumia primjenjivala u kombinaciji sa sulfonilurejom i bazalnim inzulinom, simptomatska hipoglikemija javila se u 47,2% bolesnika liječenih liksisenatidom i u 21,6% bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika 25,6%).

Sveukupno je incidencija teške simptomatske hipoglikemije tijekom cijelog razdoblja liječenja u kontroliranim ispitivanjima faze III bila manje česta (0,4% u bolesnika liječenih liksisenatidom i 0,2% u bolesnika koji su primali placebo).

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Mučnina i povraćanje bile su najčešće prijavljene nuspojave tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja. Incidencija mučnine bila je viša u skupini liječenoj liksisenatidom (26,1%) nego u skupini koja je primala placebo (6,2%), a incidencija povraćanja bila je viša u skupini liječenoj liksisenatidom (10,5%) nego u skupini koja je primala placebo (1,8%). Navedene nuspojave uglavnom su bile blage i prolazne, a javljale su se tijekom prva 3 tjedna nakon početka liječenja. Nakon toga se njihova učestalost narednih tjedana progresivno smanjivala.

#### *Reakcije na mjestu injekcije*

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja reakcije na mjestu injekcije prijavljene su u 3,9% bolesnika liječenih lijekom Lyxumia i u 1,4% bolesnika koji su primali placebo. Većina reakcija bila je blagog intenziteta i obično nije rezultirala prekidom liječenja.

#### *Imunogenost*

Sukladno potencijalno imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, u bolesnika se nakon liječenja lijekom Lyxumia mogu razviti protutijela na liksisenatid, pa je do kraja osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u placebo kontroliranim ispitivanjima 69,8% bolesnika liječenih liksisenatidom bilo pozitivno na protutijela na liksisenatid. Postotak bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela bio je sličan i na kraju ukupnog 76-tjednog razdoblja liječenja. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u 32,2% bolesnika koji su imali pozitivan nalaz protutijela, koncentracija je bila iznad donje granice mjerljivosti, dok je na kraju ukupnog 76-tjednog razdoblja liječenja koncentraciju protutijela iznad donje granice mjerljivosti imalo 44,7% bolesnika. Nakon prekida liječenja u malog broja bolesnika pozitivnih na protutijela praćen je status protutijela. Postotak se smanjio na približno 90% unutar 3 mjeseca, a nakon 6 ili više mjeseci iznosio je 30%. Promjena HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početne vrijednosti bila je slična neovisno o statusu protutijela (pozitivan ili negativan).

Od bolesnika liječenih liksisenatidom u kojih je mjerena vrijednost HbA<sub>1c</sub>, njih 79,3% imalo je ili negativan status protutijela ili koncentraciju protutijela ispod donje granice mjerljivosti, dok je ostalih 20,7% bolesnika imalo mjerljivu koncentraciju protutijela. U podskupini bolesnika (5,2%) s najvišim koncentracijama protutijela, srednja vrijednost poboljšanja HbA<sub>1c</sub> u 24. tjednu i u 76. tjednu bila je u klinički značajnom rasponu, međutim, bilo je varijabilnosti u glikemijskom odgovoru, a u 1,9% bolesnika nije došlo do smanjenja HbA<sub>1c</sub>.

Smanjenje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u pojedinog bolesnika ne može se predvidjeti na temelju statusa protutijela (pozitivan ili negativan).

Nisu primijećene razlike među bolesnicima u ukupnom profilu sigurnosti primjene, neovisno o statusu protutijela, izuzevši povećanu incidenciju reakcija na mjestu injekcije (u 4,7% bolesnika s pozitivnim protutijelima u usporedbi s 2,5% bolesnika s negativnim protutijelima tijekom čitavog razdoblja liječenja). Većina reakcija na mjestu injekcije bila je blaga, neovisno o statusu protutijela.

Nije primijećena križna reaktivnost naspram prirodnog glukagona ili endogenog GLP-1.

#### *Alergijske reakcije*

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja alergijske reakcije moguće povezane s liksisenatidom (poput anafilaktičke reakcije, angioedema i urtikarije) prijavljene su u 0,4% bolesnika liječenih liksisenatidom, no u manje od 0,1% bolesnika koji su primali placebo. Anafilaktičke reakcije prijavljene su u 0,2% bolesnika liječenih liksisenatidom, naspram niti jednog bolesnika iz placebo skupine. Većina prijavljenih alergijskih reakcija bila je po težini blaga.

Tijekom kliničkih ispitivanja s liksisenatidom prijavljen je jedan slučaj anafilaktoidne reakcije.

#### *Srčana frekvencija*

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima opaženo je prolazno povećanje srčane frekvencije nakon primjene liksisenatida u dozi od 20 µg. U bolesnika liječenih liksisenatidom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo prijavljene su srčane aritmije, osobito tahikardija (0,8% naspram < 0,1%) i palpitacije (1,5% naspram 0,8%).

#### *Prekid liječenja*

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja incidencija prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 7,4% u skupini liječenoj lijekom Lyxumia u usporedbi s 3,2% u skupini koja je primala placebo. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u skupini liječenoj liksisenatidom bile su mučnina (3,1%) i povraćanje (1,2%).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Tijekom kliničkih ispitivanja liksisenatid u dozama do 30 µg dvaput na dan primjenjivan je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u sklopu 13-tjednog ispitivanja. Primijećena je povišena incidencija gastrointestinalnih poremećaja.

U slučaju predoziranja mora se uvesti odgovarajuće potporno liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima te smanjiti dozu liksisenatida na propisanu dozu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ03.

#### Mehanizam djelovanja

Liksisenatid je selektivni agonist GLP-1 receptora. GLP-1 receptor je ciljno mjesto za prirodni GLP-1, endogeni inkretinski hormon koji pojačava o glukozu ovisno lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Djelovanje liksisenatida je posredovano specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima, koja dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog cikličkog adenozinfosfata (cAMP). Liksisenatid potiče lučenje inzulina kada je povišena koncentracija glukoze u krvi, ali ne i u slučaju normoglikemije, što ograničava rizik od hipoglikemije. Istovremeno se suprimira lučenje glukagona. U slučaju hipoglikemije mehanizam spašavanja lučenjem glukagona ostaje očuvan. Liksisenatid odgađa pražnjenje želuca i tako smanjuje brzinu kojom glukoza iz obroka dolazi u cirkulaciju.

#### Farmakodinamički učinci

Kada se primjenjuje jedanput na dan, liksisenatid poboljšava kontrolu glikemije kroz trenutne i održane učinke snižavanja koncentracija glukoze nakon obroka i natašte u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Učinak na glukozu nakon obroka potvrđen je u 4-tjednom ispitivanju u kojem je liksisenatid uspoređivan s liraglutidom u dozi od 1,8 mg jedanput na dan u kombinaciji s metforminom. Nakon testnog obroka smanjenje  $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$  glukoze u plazmi u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je:  $-12,61\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$  ( $-227,25\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$ ) u skupini koja je primala liksisenatid te  $-4,04\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$

(-72,83 h\*mg/dl) u skupini koja je primala liraglutid. Ovo je također potvrđeno u 8-tjednom ispitivanju u kojem su se uspoređivali liksisenatid i liraglutid, primijenjeni prije doručka u kombinaciji s inzulinom glarginom, s ili bez metformina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Lyxumia procijenjene su u devet randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su uključila 4508 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (2869 bolesnika randomiziranih na liksisenatid, od kojih 47,5% muškaraca i 52,5% žena te 517 u dobi od  $\geq 65$  godina).

Djelotvornost lijeka Lyxumia također je ocijenjena u dva randomizirana, otvorena, aktivno kontrolirana ispitivanja (naspram eksenatida ili naspram inzulina glulizina) te u jednom ispitivanju za vrijeme jela (ukupno 1067 bolesnika randomiziranih na liksisenatid).

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Lyxuma u bolesnika starijih od 70 godina bila je ispitivana u posebno namijenjenom placebo kontroliranom ispitivanju (176 bolesnika randomiziranih na liksisenatid, uključujući 62 bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina).

Dodatno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kardiovaskularnog ishoda (ELIXA) uključilo je 6068 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su ranije imali akutni koronarni sindrom (3034 randomiziranih na liksisenatid, uključujući 198 bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina i 655 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega).

U završenim ispitivanjima faze III opaženo je da je na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja otprilike 90% bolesnika moglo ostati na dozi održavanja lijeka Lyxumia od 20  $\mu\text{g}$  jedanput na dan.

- Kontrola glikemije

#### Dodatak kombiniranoj terapiji oralnim antidijabeticima

Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja Lyxumia je u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom, pioglitazonom ili kombinacijom tih lijekova dovela do statistički značajnih smanjenja HbA<sub>1c</sub>, glukoze u plazmi natašte i glukoze postprandijalno 2 sata nakon testnog obroka u usporedbi s placebo (Tablice 2 i 3). Smanjenje HbA<sub>1c</sub> bilo je značajno kod primjene lijeka jedanput na dan, neovisno o tome je li se primjenjivao ujutro ili navečer.

Takav se učinak na HbA<sub>1c</sub> u dugotrajnim ispitivanjima održao do 76. tjedna.

#### Dodatak liječenju samo metforminom

Tablica 2: Placebom kontrolirana ispitivanja u kombinaciji s metforminom (rezultati nakon 24 tjedna)

	Metformin kao osnovna terapija				
	liksisenatid 20 µg (N=160)	placebo (N=159)	liksisenatid 20 µg		placebo (N=170)
			ujutro (N=255)	navečer (N=255)	
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Početna vrijednost	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)</b>					
Početna vrijednost	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u ispitivanju kontroliranom aktivnim lijekom, Lyxumia primijenjena jedanput na dan dovela je do smanjenja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od -0,79% u usporedbi s -0,96% kod primjene eksenatida dvaput na dan, sa srednjom vrijednošću razlika između liječenja od 0,17% (95% CI: 0,033; 0,297), dok je vrijednost HbA<sub>1c</sub> manju od 7% postigao sličan postotak bolesnika i u skupini na liksisenatidu (48,5%) i u onoj na eksenatidu (49,8%). Incidencija mučnine bila je 24,5% u skupini na liksisenatidu u usporedbi s 35,1% u skupini na eksenatidu dvaput na dan, dok je incidencija simptomatske hipoglikemije tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja bila 2,5% kod primjene liksisenatida i 7,9% u skupini na eksenatidu.

U otvorenom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna, liksisenatid primijenjen prije glavnog dnevnog obroka bio je neinferioran u odnosu na liksisenatid primijenjen prije doručka u snižavanju vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata: -0,65% naspram -0,74%). Zabilježeno je slično smanjenje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> neovisno o tome koji je obrok bio glavni obrok (doručak, ručak ili večera). Na kraju ispitivanja, 43,6% (skupina s primjenom uz glavni obrok) i 42,8% (skupina s primjenom uz doručak) bolesnika postiglo je vrijednost HbA<sub>1c</sub> manju od 7%. Mučnina je zabilježena u 14,7% bolesnika u skupini s primjenom uz glavni obrok i u 15,5% bolesnika u skupini s primjenom uz doručak, a simptomatska hipoglikemija u 5,8% bolesnika u skupini s primjenom uz glavni obrok i u 2,2% bolesnika u skupini s primjenom uz doručak.

Dodatak liječenju samom sulfonilurejom ili u kombinaciji s metforminom

Tablica 3: Placebom kontrolirano ispitivanje u kombinaciji sa sulfonilurejom (rezultati nakon 24 tjedna)

	Sulfonilureja kao osnovna terapija sa ili bez metofrmina	
	liksisenatid 20 µg (N=570)	placebo (N=286)
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost	8,28	8,22
Srednja vrijednost promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata	-0,85	-0,10
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)</b>		
Početna vrijednost	82,58	84,52
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata	-1,76	-0,93

Dodatak liječenju samim pioglitazonom ili u kombinaciji s metforminom

Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u kliničkom ispitivanju dodatak liksisenatida pioglitazonu, sa ili bez metformina, u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani pioglitazonom rezultirao je smanjenjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 0,90% u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi sa smanjenjem od 0,34% u skupini na placebo. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u 52,3% bolesnika na liksisenatidu vrijednost HbA<sub>1c</sub> bila je manja od 7%, u usporedbi s 26,4% bolesnika na placebo.

Tijekom osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja mučnina je prijavljena u 23,5% bolesnika na liksisenatidu te u 10,6% bolesnika koji su primali placebo, a simptomatska hipoglikemija prijavljena je u 3,4% bolesnika na liksisenatidu u usporedbi s 1,2% bolesnika u skupini na placebo.

Dodatak kombiniranoj terapiji s bazalnim inzulinom

Kada se Lyxumia primjenjivala samo s bazalnim inzulinom ili u kombinaciji s bazalnim inzulinom i metforminom ili u kombinaciji s bazalnim inzulinom i sulfonilurejom, došlo je do statistički značajnog smanjenja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i glukoze postprandijalno 2 sata nakon testnog obroka u usporedbi s placeboom.

Tablica 4: Placebom kontrolirana ispitivanja u kombinaciji s bazalnim inzulinom (rezultati nakon 24 tjedna)

	Bazalni inzulin kao osnovna terapija sam ili u kombinaciji s metforminom		Bazalni inzulin kao osnovna terapija sam ili u kombinaciji sa sulfonilurejom *	
	liksisenatid 20 µg (N=327)	placebo (N=166)	liksisenatid 20 µg (N=154)	placebo (N=157)
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Početna vrijednost	8,39	8,38	8,53	8,53
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Srednja vrijednost trajanja liječenja bazalnim inzulinom na početku ispitivanja (godine)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Srednja vrijednost promjene doze bazalnog inzulina (U)</b>				
Početna vrijednost	53,62	57,65	24,87	24,11
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Srednja vrijedost tjelesne težine (kg)</b>				
Početna vrijednost	87,39	89,11	65,99	65,60
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\*provedeno na populaciji azijskog podrijetla

Provedeno je kliničko ispitivanje s bolesnicima prethodno neliječenim inzulinom i koji su nedovoljno dobro kontrolirani oralnim antidijabeticima. To se ispitivanje sastojalo od 12-tjednog uvodnog razdoblja tijekom kojega je uveden i titriran inzulin glargin te od 24-tjednog razdoblja liječenja tijekom kojega su bolesnici primali ili liksisenatid ili placebo u kombinaciji s inzulinom glarginom i metforminom, s ili bez tiazolidindiona. U tom se razdoblju doza inzulina glargina neprekidno titrirala. Tijekom 12-tjednog uvodnog razdoblja dodatak i titriranje inzulina glargina rezultiralo je smanjenjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od približno 1%. Dodatak liksisenatida doveo je do značajno većeg smanjenja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 0,71% u skupini na liksisenatidu u usporedbi sa smanjenjem od 0,40% u skupini

na placebo. Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja vrijednost HbA<sub>1c</sub> manju od 7% postiglo je 56,3% bolesnika na liksisenatidu u usporedbi s 38,5% bolesnika na placebo.

Tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja 22,4% bolesnika na liksisenatidu prijavilo je najmanje jedan simptomatski hipoglikemijski događaj, u usporedbi s 13,5% bolesnika na placebo. Incidencija hipoglikemije uglavnom je bila povećana u skupini na liksisenatidu tijekom prvih 6 tjedana liječenja, a nakon toga je bila slična incidenciji u skupini na placebo.

Bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji se liječe bazalnim inzulinom u kombinaciji s 1-3 oralna antidijabetika bili su uključeni u otvoreno randomizirano ispitivanje s ciljem intenziviranja inzulinske terapije. Nakon 12 tjedana titracije inzulina glargina do optimalne doze uz metformin ili bez njega, bolesnici s nezadovoljavajućom kontrolom bolesti randomizirani su kako bi im se dodala jedna doza dnevno liksisenatida ili jedna doza dnevno (QD) inzulina glulizina (u oba slučaja prije najvećeg obroka) ili inzulin glulizin primijenjen tri puta na dan (TID) tijekom 26 tjedana.

Vrijednosti smanjenja HbA<sub>1c</sub> bile su usporedive između skupina (tablica 5).

Za razliku od oba režima liječenja inzulinom glulizinom, liksisenatid je smanjio tjelesnu težinu (tablica 5).

Stopa simptomatskih hipoglikemijskih događaja bila je niža s liksisenatidom (36%) nego s inzulinom glulizinom QD i TID (47%, odnosno 52%).

Tablica 5: Aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje u kombinaciji s bazalnim inzulinom, s ili bez metformina (rezultati nakon 26 tjedana) – modificirana populacija koju se planiralo liječiti (mITT, engl. *modified intent-to-treat*) i sigurnosna populacija

	Liksisenatid	Inzulin glulizin QD	Inzulin glulizin TID
<b>Srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Promjena od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,63	-0,58	-0,84
Srednja vrijednost razlike (standardna pogreška) liksisenatida naspram 95%-tnog intervala pouzdanosti, metodom najmanjih kvadrata		-0,05 (0,059) (-0,170 do 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 do 0,328)
<b>Srednja vrijednost tjelesne težine</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Promjena od početne vrijednosti, metodom najmanjih kvadrata	-0,63	+1,03	+1,37
Srednja vrijednost razlike (standardna pogreška) liksisenatida naspram 95%-tnog intervala pouzdanosti, metodom najmanjih kvadrata		-1,66 (0,305) (-2,257 do -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 do -1,396)*

\*p<0,0001

- Glukoza u plazmi natašte

Na kraju 24-tjednog osnovnog razdoblja liječenja u placebo kontroliranim ispitivanjima smanjenje koncentracije glukoze u plazmi natašte postignuto liječenjem lijekom Lyxumia kretalo se u rasponu od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 do 21,4 mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti.

- Glukoza nakon obroka

Liječenje lijekom Lyxumia rezultiralo je smanjenjem razine glukoze postprandijalno, 2 sata nakon testnog obroka, koje je bilo statistički superiorno u odnosu na placebo bez obzira na osnovno liječenje.



Na kraju osnovnog 24-tjednog razdoblja liječenja u svim ispitivanjima u kojima se mjerila razina glukoze nakon obroka, smanjenja postignuta lijekom Lyxumia kretala su se u rasponu od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 do 143,3 mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti: 26,2% do 46,8% bolesnika imalo je vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka ispod 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Tjelesna težina

Na kraju glavnog 24-tjednog razdoblja liječenja u svim kontroliranim ispitivanjima liječenje lijekom Lyxumia u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom rezultiralo je održanom promjenom tjelesne težine u odnosu na početne vrijednosti koja se kretala u rasponu od -1,76 kg do -2,96 kg. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u rasponu od -0,38 kg do -1,80 kg također je opažena i u bolesnika liječenih liksisenatidom koji su primali stabilnu dozu bazalnog inzulina samog ili u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom.

U bolesnika koji su po prvi puta započeli liječenje inzulinom tjelesna težina ostala je gotovo nepromijenjena u skupini na liksisenatidu, dok je u skupini na placebo primijećeno povećanje.

Smanjenje tjelesne težine u dugotrajnim se ispitivanjima održalo do 76. tjedna.

Smanjenje tjelesne težine neovisno je o pojavi mučnine i povraćanja.

- Funkcija beta stanica

Klinička ispitivanja lijeka Lyxumia upućuju na poboljšanje funkcije beta stanica mjerene procjenom modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA-β).

Obnova prve faze lučenja inzulina i poboljšana druga faza lučenja inzulina kao odgovor na intravensku bolusnu injekciju glukoze pokazane su u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n=20) nakon jednokratne doze lijeka Lyxumia.

- Kardiovaskularna procjena

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nije primijećen porast vrijednosti srednje srčane frekvencije.

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III opažena susniženja srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka do 2,1 mmHg te sniženje srednje vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka do 1,5 mmHg.

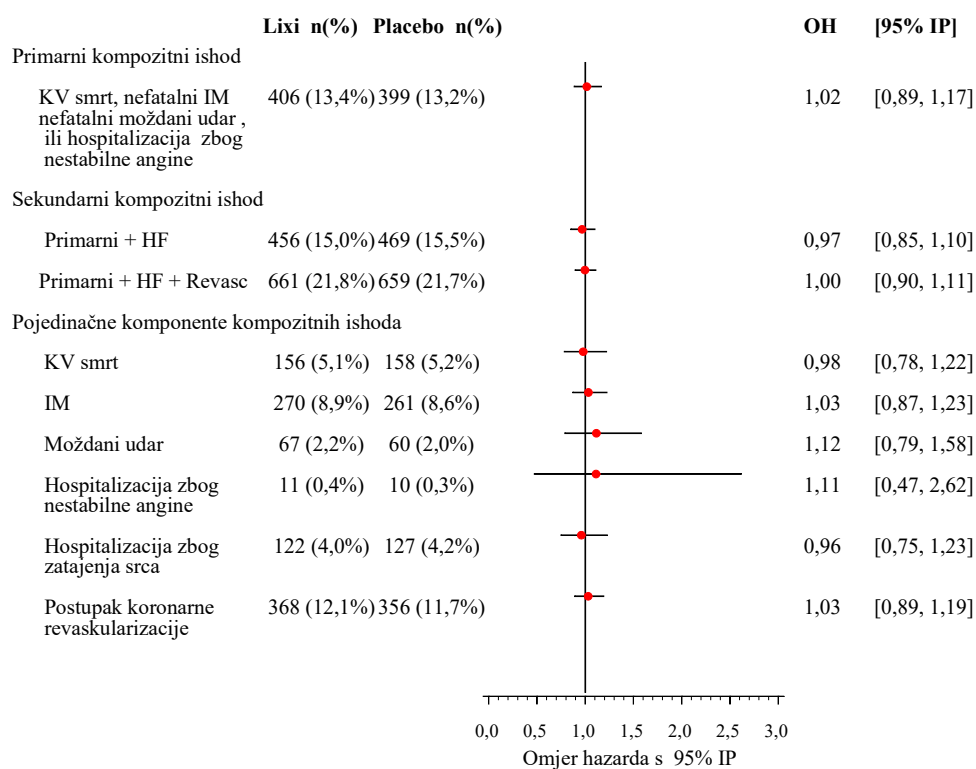
ELIXA ispitivanje bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multinacionalno ispitivanje koje je procijenilo kardiovaskularne (KV) ishode tijekom liječenja liksisenatidom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom.

Sveukupno, 6068 bolesnika bilo je randomizirano 1:1 na placebo ili liksisenatid 20 µg (nakon početne doze od 10 µg tijekom prva 2 tjedna).

Devedeset i šest posto bolesnika u obje liječene skupine završilo je ispitivanje u skladu s protokolom te je vitalni status na kraju ispitivanja bio poznat za 99,0% bolesnika u skupini s liksisenatidom i 98,6% bolesnika u placebo skupini. Medijan trajanja liječenja bio je 22,4 mjeseca za skupinu liječenu liksisenatidom i 23,3 mjeseca za placebo skupinu, a medijan trajanja ispitivanja praćenja bio je 25,8 mjeseci za skupinu liječenu s liksisenatidom i 25,7 mjeseci za placebo skupinu. Srednje vrijednosti HbA1c (±SD) u skupinama s liksisenatidom i placebom bile su 7,72 (±1,32)% odnosno 7,64 (±1,28)% na početku i 7,46 (±1,51)% odnosno 7,61 (±1,48) nakon 24 mjeseca.

Rezultati primarnog i sekundarnog kompozitnog ishoda djelotvornosti te rezultati svih pojedinih komponenti kompozitnih ishoda prikazani su na slici 1.

**Slika 1. Grafikon raspona pouzdanosti: analiza svakog pojedinačnog kardiovaskularnog događaja – u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT populacija)**



KV: kardiovaskularno, IM: infarkt miokarda, HF: hospitalizacija zbog zatajenja srca, Revasc: postupak koronarne revaskularizacije, OH: omjer rizika, IP: interval pouzdanosti

### Starije osobe

#### *Osobe u dobi od $\geq 70$ godina*

Djelotvornost i sigurnost primjene liksisenatida u osoba u dobi od  $\geq 70$  godina sa šećernom bolešću tipa 2 procijenjene su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Slabiji bolesnici, uključujući bolesnike u riziku od malnutricije, bolesnike s nedavnim kardiovaskularnim događajima te bolesnike s umjerenim do ozbiljnim kognitivnim oštećenjem, bili su isključeni iz ispitivanja. Ukupno 350 bolesnika bilo je randomizirano (omjer randomizacije 1:1). Sveukupno, 37% bolesnika bilo je u dobi od  $\geq 75$  godina (N=131) i 31% bolesnika je imalo umjereno oštećenje bubrega (N=107). Bolesnici su primali stalnu dozu (doze) oralnih antidijabetika i/ili bazalni inzulin kao osnovnu terapiju. Sulfonilureje ili glinidi nisu korišteni uz bazalni inzulin kao osnovna terapija.

Liksisenatid je doveo do značajnog poboljšanja HbA1c (-0,64% promjene u usporedbi s placebo; 95% IP: -0,810% do -0,464%;  $p < 0,0001$ ) u odnosu na srednje vrijednosti HbA1c od 8,0% na početku.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lyxumia u svim podskupinama pedijatrijske populacije u šećernoj bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 apsorpcija liksisenatida je brza, a na nju ne utječe visina primijenjene doze. Neovisno o dozi i o tome primjenjuje li se liksisenatid u obliku jedne ili više doza, medijan  $t_{max}$  u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 iznosi 1-3,5 sati. Nema klinički značajnih razlika u brzini apsorpcije kada se liksisenatid primjenjuje supkutano u abdomen, bedro ili ruku.

### Distribucija

Liksisenatid ima umjerenu razinu vezivanja (55%) za ljudske proteine.

Prividan volumen distribucije nakon supkutane primjene liksisenatida (Vz/F) iznosi približno 100 l.

#### Biotransformacija i eliminacija

Kao peptid, liksisenatid se eliminira glomerularnom filtracijom, nakon čega slijedi tubularna reapsorpcija i zatim metabolička razgradnja, što rezultira nastankom manjih peptida i aminokiselina, koji ponovno ulaze u metabolizam proteina.

Nakon primjene višekratnih doza u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 srednja vrijednost terminalnog poluvijeka bila je približno 3 sata, a prividni srednji klirens (CL/F) približno 35 l/h.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

U ispitanika s blagim (klirens kreatinina 60-90 ml/min izračunat prema Cockcroft-Gaultovoj formuli), umjerenim (klirens kreatinina 30-60 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30 ml/min) AUC je bio povećan za 46%, 51% i 87%.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Budući da se klirens liksisenatida odvija prvenstveno kroz bubrege, nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s akutnim ili kroničnim oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da bi oštećenje funkcije jetre moglo utjecati na farmakokinetiku liksisenatida.

##### *Spol*

Spol nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku liksisenatida.

##### *Rasa*

S obzirom na rezultate farmakokinetičkih ispitivanja provedenih s ispitanicima bijele rase te japanskog i kineskog podrijetla, etničko podrijetlo nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku liksisenatida.

##### *Starije osobe*

Dob nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku liksisenatida. U farmakokinetičkom ispitivanju starijih osoba koje ne boluju od šećerne bolesti primjena liksisenatida u dozi od 20 µg dovela je do srednjeg povećanja AUC-a liksisenatida od 29% u starijoj populaciji (11 ispitanika u dobi od 65 do 74 godina i 7 ispitanika u dobi od ≥ 75 godina) u usporedbi s 18 ispitanika u dobi od 18 do 45 godina, što je vjerojatno povezano sa smanjenom funkcijom bubrega u starijoj dobnoj skupini.

##### *Tjelesna težina*

Tjelesna težina nema klinički značajan učinak na AUC liksisenatida.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne upućuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

U 2-godišnjim istraživanjima karcinogenosti nakon supkutane primjene u štakora i miševa primijećeni su nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače za koje se smatra da su uzrokovani negenotoksičnim mehanizmom posredovanim receptorom GLP-1, na koji su glodavci iznimno osjetljivi. U štakora su pri svim dozama opaženi hiperplazija C-stanica i adenom, a razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nije se mogla utvrditi. U miševa su se ti učinci javili kod razine izloženosti više od 9,3 puta veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene terapijske doze. Karcinom C-stanica nije opažen u miševa, a u štakora se javio kod razine izloženosti približno 900 puta veće od izloženosti u ljudi nakon primjene terapijske doze. U 2-godišnjem istraživanju karcinogenosti nakon supkutane primjene u miševa u skupini koja je primala srednju dozu opažena su 3 slučaja adenokarcinoma u endometriju, uz statistički značajan porast koji odgovara omjeru izloženosti 97 puta većem od onog u ljudi. Nisu opaženi učinci povezani s liječenjem.

Istraživanja na životinjama nisu pokazala izravne štetne učinke na plodnost u mužjaka i ženki štakora.

U pasa liječenih liksisenatidom primijećene su reverzibilne lezije na testisima i epididimisu. U zdravih muškaraca nije primijećen s tim povezan učinak na spermatogenezu.

U istraživanjima embriofetalnog razvoja opažene su malformacije, zastoje u rastu, zakašnjelo okoštavanje i učinci na skeletu pri svim dozama u štakora omjer izloženosti 5 puta veći od onog u ljudi) te pri visokim dozama u kunića (omjer izloženosti 32 puta veći od onog u ljudi). U obje je vrste primijećena blaga toksičnost za majku koja se manifestirala niskim unosom hrane i smanjenom tjelesnom težinom. Neonatalni rast bio je smanjen u mužjaka štakora izloženih visokim dozama liksisenatida tijekom kasne gestacije i laktacije, a opaženo je i blago povećanje smrtnosti mladunčadi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glicerol 85%  
natrijev acetat trihidrat  
metionin  
metakrezol  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
otopina natrijevog hidroksida (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

*Nakon prve primjene:* 14 dana

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).  
Ne zamrzavati.  
Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

*Nakon prve primjene*

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.  
Ne čuvati s pričvršćenom iglom. Držati zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Pakiranje za početak liječenja

Uložak od stakla tipa I s gumenim klipom (brombutil) te zatvaračem s rubnikom (aluminij) i umetnutim laminiranim zaštitnim pločicama (brombutilna guma sa strane okrenute prema unutra i poliizopren s vanjske strane). Svaki uložak ugrađen je u brizgalicu za jednokratnu uporabu.

Pakiranje sadrži 1 zelenu napunjenu brizgalicu s lijekom Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju i 1 ljubičastu napunjenu brizgalicu s lijekom Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju. Jedna zelena napunjena brizgalica sadrži 3 ml otopine, za primjenu 14 doza od 10 µg. Jedna ljubičasta napunjena brizgalica sadrži 3 ml otopine, za primjenu 14 doza od 20 µg.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lyxumia se ne smije upotrijebiti ako je bila zamrznuta.

Lyxumia se može primijeniti jednokratnom iglom za brizgalicu veličine 29 do 32 G. Pakiranje ne sadrži igle za brizgalicu.

Bolesnika treba uputiti da iglu nakon svake primjene zbrine sukladno lokalnim propisima te da brizgalicu čuva bez pričvršćene igle. Time se sprječava kontaminacija i moguće začepljenje igle. Brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/811/005 (1 napunjena brizgalice + 1 napunjena brizgalice)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. veljače 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

liksisenatid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma liksisenatida (50 mikrograma po ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: glicerol 85%, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku), kloridna kiselina i otopina natrijevog hidroksida (za podešavanje pH), voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica od 3 ml (14 doza)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za potkožnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Brizgalicu baciti 14 dana nakon prve uporabe.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Prije prve uporabe

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon prve uporabe

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

Držati zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati s pričvršćenom iglom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/811/001 - 1 brizgalica

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lyxumia 10

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (PAKIRANJE ZA TERAPIJU ODRŽAVANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

liksisenatid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 20 mikrograma liksisenatida (100 mikrograma po ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: glicerol 85%, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku), kloridna kiselina i otopina natrijevog hidroksida (za podešavanje pH), voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica od 3 ml (14 doza)

2 napunjene brizgalice od 3 ml (2x14 doza)

6 napunjenih brizgalica od 3 ml (6x14 doza)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Brizgalicu baciti 14 dana nakon prve uporabe

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Prije prve uporabe

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon prve uporabe

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

Držati zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati s pričvršćenom iglom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/811/002 - 1 brizgalica

EU/1/12/811/003 - 2 brizgalice

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lyxumia 20

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (PAKIRANJE ZA PRVIH 28 DANA LIJEČENJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

liksisenatid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 ili 20 mikrograma liksisenatida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: glicerol 85%, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol (za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku), kloridna kiselina i otopina natrijevog hidroksida (za podešavanje pH), voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

Pakiranje za početak liječenja

Jedno pakiranje s 2 napunjene brizgalice za 4 tjedna liječenja sadrži:

1 napunjenu brizgalicu od 3 ml za 14 doza od 10 mikrograma

1 napunjenu brizgalicu od 3 ml za 14 doza od 20 mikrograma

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu.

*Otisnuto na unutarnoj strani:*

Prije uporabe Lyxumia brizgalica pažljivo pročitajte Upute za uporabu.

Liječenje morate započeti zelenom Lyxumia brizgalicom od 10 mikrograma.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Brizgalicu baciti 14 dana nakon prve uporabe

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Prije prve uporabe

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon prve uporabe

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

Držati zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati s pričvršćenom iglom.

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lyxumia

10

20

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lyxumia 10 µg injekcija  
liksisenatid

Za potkožnu primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml (14 doza)

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lyxumia 20 µg injekcija  
liksisenatid

Za potkožnu primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml (14 doza)

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju liksisenatid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Lyxumia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Lyxumia
3. Kako primjenjivati lijek Lyxumia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lyxumia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Lyxumia i za što se koristi**

Lyxumia sadrži djelatnu tvar liksisenatid.

To je lijek u obliku injekcije koji se koristi kako bi pomogao Vašem tijelu kontrolirati razinu šećera u krvi kada je ona previsoka. Koristi se u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2.

Lyxumia se primjenjuje s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti kada oni nisu dovoljni za kontrolu razine šećera u krvi. To mogu biti:

- oralni antidijabetici (poput metformina, pioglitazona, lijekova derivata sulfonilureje) i/ili
- bazalni inzulin, vrsta inzulina koja djeluje cijeli dan.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Lyxumia**

##### **Nemojte primjenjivati lijek Lyxumia:**

- ako ste alergični na liksisenatid ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Lyxumia ako:

- imate šećernu bolest tipa 1 ili dijabetičku ketoacidozu (komplikaciju šećerne bolesti koja se javlja kada tijelo ne može razgraditi glukozu jer nema dovoljno inzulina), jer ovaj lijek nije prikladan za Vas
- imate ili ste imali upalu gušterače (pankreatitis)
- imate teški problem sa želucem ili crijevima, poput bolesti mišića želuca koja se zove "gastropareza", a ima za posljedicu odgođeno pražnjenje želuca
- imate tešku bolest bubrega ili ste na dijalizi, jer se u tom slučaju ne preporučuje primjena ovoga lijeka

- također uzimate sulfonilureju ili bazalni inzulin. U tom slučaju može doći do niske razine šećera u krvi (hipoglikemije). Liječnik će Vam možda htjeti provjeriti razinu šećera u krvi i zatim odlučiti smanjiti dozu bazalnog inzulina ili sulfonilureje. Lyxumia se ne smije primjenjivati u kombinaciji s oboje, bazalnim inzulinom i sulfonilurejom
- uzimate druge lijekove, jer postoje neki lijekovi, poput antibiotika ili želučanootpornih tableta ili kapsula, koji se ne smiju predugo zadržavati u želucu (vidjeti dio Drugi lijekovi i Lyxumia)
- dođe do gubitka tekućine/dehidracije, npr. u slučaju povraćanja, mučnine i proljeva. Važno je spriječiti dehidraciju pijenjem veće količine tekućine, osobito na početku liječenja lijekom Lyxumia
- imate srčane probleme koje mogu izazvati nedostatak zraka ili oticanje gležnjeva, jer je iskustvo s primjenom lijeka u ovoj populaciji ograničeno

### **Djeca i adolescenti**

Nema iskustva s primjenom lijeka Lyxumia u djece i adolescenata mlađih od 18 godina i stoga se primjena lijeka Lyxumia ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Lyxumia**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lyxumia može utjecati na učinak nekih lijekova koje uzimate kroz usta. Neke lijekove koji se ne smiju predugo zadržavati u želucu, poput antibiotika ili želučanootpornih tableta ili kapsula, možda ćete morati uzeti najmanje jedan sat prije ili četiri sata nakon injekcije lijeka Lyxumia.

### **Trudnoća i dojenje**

Lyxumia se ne smije primjenjivati u trudnoći. Nije poznato može li Lyxumia naškoditi nerođenom djetetu.

Lyxumia se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se Lyxumia u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako lijek Lyxumia primjenjujete sa sulfonilurejom ili bazalnim inzulinom, može Vam se spustiti razina šećera u krvi (hipoglikemija). To može izazvati teškoće u koncentraciji te prouzročiti osjećaj omaglice ili pospanosti. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti rukovati alatima i strojevima.

### **Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Lyxumia**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži metakrezol, koji može uzrokovati alergijske reakcije.

## **3. Kako primjenjivati lijek Lyxumia**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

### **Koliko lijeka injicirati**

- Početna doza je 10 mikrograma jedanput na dan tijekom prvih 14 dana, a injicira se **zelenom** brizgalicom.
- Nakon toga doza će biti 20 mikrograma jedanput na dan, a injicira se **ljubičastom** brizgalicom.

### **Kada injicirati lijek**

Injicirajte lijek Lyxumia unutar sat vremena prije bilo kojeg dnevnog obroka. Nakon što ste odabrali najprikladniji obrok za injekciju, poželjno je injicirati lijek Lyxumia prije istog obroka svaki dan.

### **Gdje injicirati lijek**

Injicirajte lijek Lyxumia pod kožu (supkutano) na području trbuha, natkoljenice (bedra) ili nadlaktice.

### **Naučite kako koristiti napunjene brizgalice**

Prije nego što prvi puta upotrijebite brizgalicu, liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako trebate injicirati lijek Lyxumia.

- **Uvijek pročitajte "Upute za uporabu" priložene u kutiji.**
- **Uvijek rukujte brizgalicom kako je opisano u "Uputama za uporabu".**

### **Druge važne informacije o uporabi napunjenih brizgalica**

Dodatne informacije o uporabi brizgalica navode se u "Uputama za uporabu". Najvažnije su sljedeće:

- Za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Nakon svake uporabe iglu morate odložiti prema lokalnim preporukama u odgovarajući spremnik za oštre predmete. Razgovarajte sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom o tome kako odložiti oštre dijelove.
- Koristite samo igle koje su odgovarajuće za primjenu s Lyxumia brizgalicom (vidjeti "Upute za uporabu").
- **Lyxumia brizgalicu morate aktivirati prije prve uporabe.** Svrha toga je provjeriti radi li brizgalica ispravno i je li odmjerena točna doza za prvu injekciju.
- Ako mislite da bi Lyxumia brizgalica mogla biti oštećena, nemojte je upotrijebiti. Nabavite novu brizgalicu. Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu.

### **Ako primijenite više lijeka Lyxumia nego što ste trebali**

Ako primijenite više lijeka Lyxumia nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku. Prevelika količina lijeka Lyxumia može izazvati mučninu ili povraćanje.

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Lyxumia**

Ako ste propustili dozu lijeka Lyxumia, možete je injicirati unutar sat vremena prije sljedećeg obroka. Nemojte primijeniti dvije doze u isto vrijeme kako biste nadoknadili zaboravljenu injekciju.

### **Ako prestanete primjenjivati lijek Lyxumia**

Nemojte prestati primjenjivati lijek Lyxumia bez savjetovanja s liječnikom. Ako prestanete primjenjivati lijek Lyxumia, može Vam porasti razina šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

U bolesnika koji primaju lijek Lyxumia manje često su prijavljene neke teške alergijske reakcije (poput anafilaksije). Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite simptome poput oticanja lica, jezika ili grla koji uzrokuju teškoće pri disanju.

Prestanite uzimati lijek Lyxumia i odmah kontaktirajte liječnika ako primjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- Jaka bol u abdomenu (područje trbuha) koja ne prestaje i koja se može protegnuti do leđa, kao i mučnina i povraćanje, koji mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitis)

Najčešće nuspojave prijavljene s lijekom Lyxumia koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba (učestalost vrlo često) bile su mučnina i povraćanje. Te su nuspojave uglavnom bile blage i obično se s vremenom povuku.

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo česte nuspojave: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev
- glavobolja
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija), osobito kada se Lyxumia primjenjuje s inzulinom ili sulfonilurejom

Upozoravajući znakovi niske razine šećera u krvi mogu uključivati hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, omamljenost, slabost, omaglicu, smetenost ili razdražljivost, glad, ubrzane otkucaje srca i osjećaj treme. Liječnik će Vam reći što morate napraviti ako Vam se spusti razina šećera u krvi.

Vjerojatnije je da će se to dogoditi ako također uzimate sulfonilureju ili bazalni inzulin. Liječnik može smanjiti dozu tih lijekova prije nego što počnete primjenjivati lijek Lyxumia.

Česte nuspojave: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- gripa (influenca)
- prehlada (infekcija gornjih dišnih puteva)
- omaglica
- probavne tegobe (dispepsija)
- bol u leđima
- upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- virusna infekcija
- niska razina šećera u krvi (kada se Lyxumia primjenjuje s metforminom)
- omamljenost (izrazita pospanost)
- reakcije na mjestu injiciranja (kao što je svrbež)

Manje česte nuspojave: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- koprivnjača (urtikarija)
- žučni kamenci
- upala žučnog mjehura

Rijetke nuspojave: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- odgođeno pražnjenje želuca

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Lyxumia**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### Prije prve uporabe

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati. Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

### Za vrijeme uporabe brizgalice

Brizgalica se može upotrebljavati 14 dana ako se čuva na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati. Ne čuvati s pričvršćenom iglom. Kada brizgalicu ne upotrebljavate, držite zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lyxumia sadrži

- Djelatna tvar je liksisenatid.
- Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju: jedna doza sadrži 10 mikrograma liksisenatida (50 mikrograma po ml).
- Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju: jedna doza sadrži 20 mikrograma liksisenatida (100 mikrograma po ml).
- Drugi sastojci su glicerol 85%, natrijev acetat trihidrat, metionin, metakrezol, kloridna kiselina (za podešavanje pH), otopina natrijeva hidroksida (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

### Kako Lyxumia izgleda i sadržaj pakiranja

Lyxumia je bistra i bezbojna otopina za injekciju (injekcija) u staklenom ulošku koji je umetnut u napunjenu brizgalicu.

Jedna zelena brizgatica lijeka Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju sadrži 3 ml otopine, za primjenu 14 doza od 10 mikrograma. Veličina pakiranja: 1 napunjena brizgatica.

Jedna ljubičasta brizgatica lijeka Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju sadrži 3 ml otopine, za primjenu 14 doza od 20 mikrograma. Veličine pakiranja: 1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Dostupno je i pakiranje za početak liječenja namijenjeno za uporabu tijekom prvih 28 dana liječenja. Pakiranje za početak liječenja sadrži jednu zelenu brizgalicu s lijekom Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju i jednu ljubičastu brizgalicu s lijekom Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### 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**

Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

800 536 389 (altre domande)

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju

liksisenatid

### UPUTE ZA UPORABU

Jedna napunjena brizgalica sadrži 14 doza, a jedna doza sadrži **10 mikrograma u 0,2 ml**.

### Dio 1 - VAŽNE INFORMACIJE

**Prije uporabe Lyxumia brizgalice pažljivo pročitajte ove upute.**

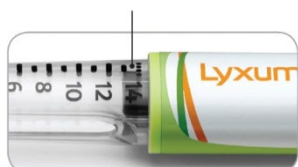
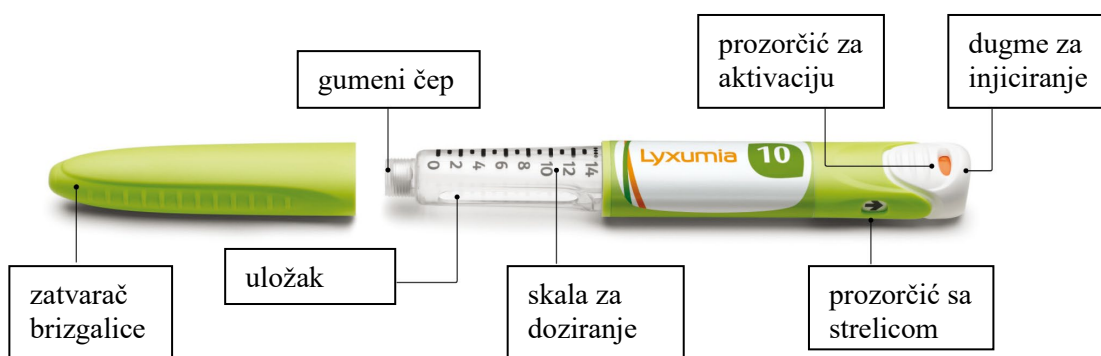
Sačuvajte ovu uputu jer će Vam možda ponovno zatrebati

### Informacije o Lyxumia brizgalici

Lyxumia dolazi u obliku napunjene brizgalice za injekciju.

- **Injicirajte samo jednu dozu na dan.**
- Jedna Lyxumia brizgalica sadrži 14 prethodno odmjerenih doza. Nema potrebe za odmjerkavanjem svake pojedine doze.
- Prije uporabe brizgalice razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o tome kako pravilno injicirati lijek.
- Ako ne možete potpuno sami slijediti sve upute ili ne možete rukovati brizgalicom (primjerice, ako imate problema s vidom), brizgalicu upotrijebite samo uz nečiju pomoć.

### O Lyxumia brizgalici



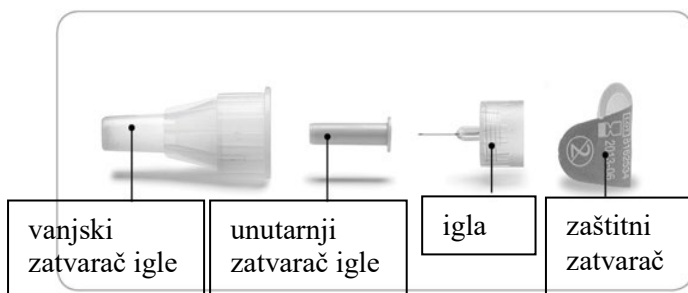
#### Crni klip

Klip će se nakon svake injekcije pomaknuti duž skale za doziranje. U gornjem primjeru broj doze pokazuje da je preostalo još 13 injekcija.

- Brizgalica je namijenjena samo za jednu osobu. Nemojte je dijeliti ni s jednom drugom osobom.
- Uvijek provjerite naljepnicu kako biste bili sigurni da imate pravu Lyxumia brizgalicu. Osim toga, provjerite da nije istekao rok valjanosti. Uporaba pogrešnog lijeka može naškoditi Vašem zdravlju.

- Nemojte pokušavati izvući tekućinu iz uloška pomoću štrcaljke.

### O igli (isporučuje se odvojeno)



- Koristite samo igle koje su odobrene za uporabu s lijekom Lyxumia. S Lyxumia brizgalicom upotrebljavajte jednokratne igle za brizgalicu veličine 29 do 32 G. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru koja je veličina i duljina igle najbolja za Vas.
- Ako Vam injekciju daje netko drugi, mora pripaziti da nekoga slučajno ne ozlijedi iglom. Na taj bi se način mogla prenijeti infekcija.
- Za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Na taj se način sprečava onečišćenje lijeka Lyxumia ili moguće začepljenje igle.

## Dio 2 - POČETNA PRIPREMA

- **Aktivirajte brizgalicu na dan primjene prve injekcije**

### Prvo aktivirajte novu brizgalicu

- **Prije injiciranja doze** - prije injiciranja morate prvo izbaciti višak tekućine iz nove brizgalice. To se radi samo jednom, a naziva se postupkom 'aktivacije'. Koraci 1 do 5 navedeni u nastavku prikazuju kako se to radi.
- Svrha je aktivacije provjeriti radi li brizgalica ispravno i je li odmjerena točna doza za prvu injekciju.
- **Nemojte ponavljati** postupak aktivacije jer u protivnom nećete moći primijeniti 14 doza iz Lyxumia brizgalice.

Slike u nastavku pokazuju kako se nakon aktivacije mijenja prozorčić za aktivaciju smješten na dugmetu za injiciranje na brizgalici.

**Nova brizgalica**  
(narančasti prozorčić)



**Brizgalica spremna za injiciranje**  
(bijeli prozorčić)



Brizgalica je aktivirana i spremna za injiciranje. Prozorčić nakon aktivacije ostaje bijele boje.

### Kako aktivirati novu Lyxumia brizgalicu

#### Korak 1 Skinite zatvarač brizgalice i pregledajte brizgalicu



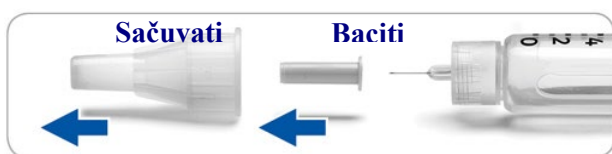
Pregledajte tekućinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati čestice. Ako nije takva, nemojte upotrijebiti brizgalicu. Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Provjerite je li prozorčić za aktivaciju narančaste boje.

## Korak 2 Pričvrstite iglu i uklonite zatvarače igle



Za aktivaciju uvijek upotrijebite **novu iglu**. Skinite zaštitu s vanjskog zatvarača igle. Poravnajte iglu s brizgalicom. Iglu držite ravno dok je navijate na brizgalicu.



Pripazite da se ne ozlijedite kada skinete zatvarač s igle. Povucite i skinite vanjski i unutarnji zatvarač igle. Sačuvajte vanjski zatvarač igle - kasnije ćete ga trebati za uklanjanje igle.

## Korak 3 Izvucite dugme za injiciranje



Čvrsto izvucite dugme za injiciranje dok se ne zaustavi.



Strelica je sada usmjerena prema igli.

## Korak 4 Pritisnite dugme za injiciranje i držite ga pritisnutim da biste uklonili višak tekućine



Usmjerite iglu prema prikladnom spremniku (poput papirnate čaše ili rupčica) kako biste u njega izbacili tekućinu koju ćete zatim baciti.

**Pritisnite dugme za injiciranje do kraja.** Možda ćete osjetiti ili čuti "klik".

**Držite dugme za injiciranje pritisnutim i polako brojite do 5 kako biste izbacili i posljednje kapljice.**



Ako iz brizgalice ne izađe tekućina, pročitajte dio "Pitanja i odgovori".  
Provjerite je li prozorčić za aktivaciju sada bijele boje.

**Korak 5 Brizgalica je sada aktivirana**

**Nemojte ponovno aktivirati istu brizgalicu.**

Za primjenu prve injekcije **ne morate** iglu kojom ste izvršili aktivaciju zamijeniti novom.

**Za prvu injekciju idite odmah na dio 3 - korak C.**

**Okrenuti**

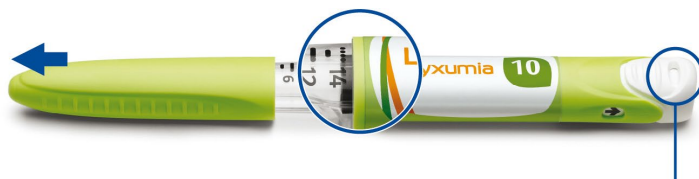
**Dio 3 - SVAKODNEVNA UPORABA BRIZGALICE**

**Slijedite upute iz ovoga dijela samo ako je prozorčić za aktivaciju bijele boje.**

**Injicirajte samo jednu dozu svakoga dana.**



## Korak A. Skinite zatvarač brizgalice i pregledajte brizgalicu



Pregledajte tekućinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati čestice. Ako nije takva, nemojte upotrijebiti brizgalicu. Ako u brizgatici ima mjehurića zraka, pročitajte dio "Pitanja i odgovori".

Provjerite broj doza u brizgatici. To možete odrediti prema položaju crnog klipa na skali za doziranje.

Provjerite je li prozorčić za aktivaciju bijele boje. Ako je narančaste boje, idite na dio 2. Provjerite naljepnicu na brizgatici kako biste bili sigurni da imate pravi lijek.

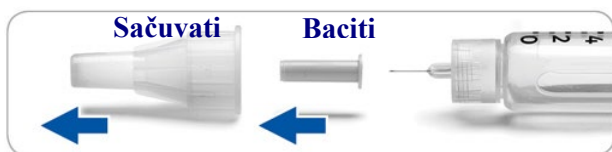
## Korak B. Pričvrstite novu iglu i uklonite zatvarače igle



Uvijek upotrijebite **novu iglu** za svaku injekciju.

Skinite zaštitu s vanjskog zatvarača igle.

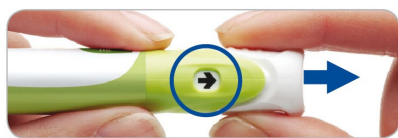
Poravnajte iglu s brizgalicom. Iglu držite ravno dok je navijate na brizgalicu.



Pripazite da se ne ozlijedite kada skinete zatvarač s igle.

Skinite vanjski i unutarnji zatvarač igle. Sačuvajte vanjski zatvarač igle - kasnije ćete ga trebati za uklanjanje igle.

## Korak C. Izvucite dugme za injiciranje



Čvrsto izvucite dugme za injiciranje dok se ne zaustavi.



Strelica je sada usmjerena prema igli.

## Korak D. Pritisnite dugme za injiciranje i držite ga pritisnutim da biste injicirali dozu



Uhvatite nabor kože i zabodite iglu (vidjeti dio "Mjesta za injiciranje" da biste doznali gdje možete injicirati lijek).

**Pritisnite dugme za injiciranje do kraja.** Možda ćete osjetiti ili čuti "klik".

**Držite dugme za injiciranje pritisnutim i polako brojite do 5** kako biste injicirali cijelu dozu.

Sada ste primili svoju dozu. Izvucite iglu iz kože.

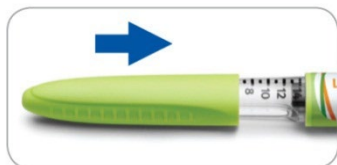
#### **Korak E. Uklonite i bacite iglu nakon svake injekcije**



Stavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu. Uvedite iglu u vanjski zatvarač igle. Vratite vanjski zatvarač igle na iglu.



Stisnite vanjski zatvarač igle kako biste čvrsto uhvatili iglu i uz pomoć zatvarača odvijte iglu s brizgalice.



Pitajte svog ljekarnika kako baciti iglu koju više ne koristite. Vratite zatvarač na brizgalicu.

#### **Korak F. Ponovite sve korake iz dijela 3 za svaku injekciju.**

**Brizgalicu bacite 14 dana nakon aktivacije. Učinite to čak i ako je u brizgalici ostala mala količina lijeka.**

### **Tablica za aktivaciju i zbrinjavanje**

U tablicu upišite datum kada ste aktivirali brizgalicu i datum kada je morate baciti 14 dana kasnije.

<b>Brizgalica</b>	<b>Datum aktivacije</b>	<b>Datum zbrinjavanja</b>
<b>1</b>		

### **Čuvanje**

#### **Opće informacije**

- Čuvajte Lyxumia brizgalice na sigurnom mjestu izvan dohvata i pogleda djece.
- Zaštitite Lyxumia brizgalice od prašine i prljavštine.
- Vratite zatvarač na brizgalicu nakon svake uporabe radi zaštite od svjetlosti.
- Lyxumia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

#### **Prije aktivacije brizgalice:**

- Čuvajte neupotrijebljene Lyxumia brizgalice u hladnjaku, na temperaturi od 2°C do 8°C.
- Nemojte zamrzavati Lyxumia brizgalice i nemojte upotrebljavati lijek Lyxumia ako je bio zamrznut.
- Dopustite da se prije uporabe brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.

#### **Nakon aktivacije brizgalice:**

- Nakon aktivacije čuvajte Lyxumia brizgalicu na temperaturi ispod 30°C. Nemojte zamrzavati Lyxumia brizgalicu nakon aktivacije.
- Nemojte čuvati Lyxumia brizgalicu s pričvršćenom iglom. Pričvršćena igla mogla bi dovesti do onečišćenja i ulaska zraka, što bi moglo utjecati na preciznost doze.
- Nakon aktivacije Lyxumia brizgalicu možete upotrebljavati najviše 14 dana. Nakon 14 dana bacite upotrijebljenu Lyxumia brizgalicu. Učinite to čak i ako je u brizgalici ostala mala količina lijeka.

### **Zbrinjavanje**

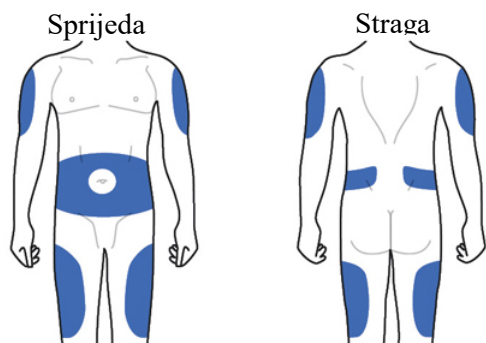
- Vratite zatvarač na Lyxumia brizgalicu prije nego što je bacite.
- Bacite Lyxumia brizgalicu; pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite.

### **Održavanje**

- Oprezno rukujte Lyxumia brizgalicom.
- Vanjsku površinu Lyxumia brizgalice možete očistiti vlažnom krpicom.
- Nemojte namakati, prati ni podmazivati Lyxumia brizgalicu jer je to može oštetiti.
- Ako mislite da bi Lyxumia brizgalica mogla biti oštećena, nemojte je upotrijebiti. Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu.



## Mjesta za injiciranje



Lyxumia se mora injicirati pod kožu, a to se može učiniti na bilo kojem području koje je na slici označeno plavom bojom. To su bedro, trbuh ili nadlaktica. Pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako pravilno injicirati lijek.

## Pitanja i odgovori

### Što ako zaboravim aktivirati Lyxumia brizgalicu ili ako si injiciram lijek prije aktivacije?

Ako ste si injicirali lijek prije aktivacije brizgalice, nemojte to pokušati ispraviti dajući si drugu injekciju. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet o provjeravanju razine šećera u krvi.

### Što ako u spremniku ima mjehurića zraka?

Mali mjehurići zraka u spremniku normalna su pojava - oni Vam neće naškoditi. Doza koju ćete primijeniti je točna pa možete nastaviti slijediti upute. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako trebate pomoć.

### Što ako tijekom aktivacije iz brizgalice ne izađe tekućina?

Možda je igla začepljena ili nije dobro navijena na brizgalicu. Uklonite iglu s brizgalice, pričvrstite novu iglu i ponovite samo korake 4 i 5. Ako tekućina i dalje ne izlazi, možda je Lyxumia brizgalica oštećena. Nemojte upotrijebiti to pakiranje lijeka Lyxumia. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

### Što ako je teško pritisnuti dugme za injiciranje do kraja?

Možda je igla začepljena ili nije dobro navijena na brizgalicu. Izvucite iglu iz kože i uklonite je s brizgalice. Pričvrstite novu iglu i ponovite samo korake D i E. Ako je još uvijek teško pritisnuti dugme za injiciranje, možda je Lyxumia brizgalica oštećena. Nemojte upotrijebiti to pakiranje lijeka Lyxumia. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Ako imate bilo kakvih pitanja o lijeku Lyxumia ili o šećernoj bolesti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja, čiji je broj naveden u "Uputi o lijeku: Informaciji za korisnika" (priložena zasebno u kutiji).

## Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju

liksisenatid

### UPUTE ZA UPORABU

Jedna napunjena brizgalica sadrži 14 doza, a jedna doza sadrži **20 mikrograma u 0,2 ml**.

### Dio 1 - VAŽNE INFORMACIJE

**Prije uporabe Lyxumia brizgalice pažljivo pročitajte ove upute.**

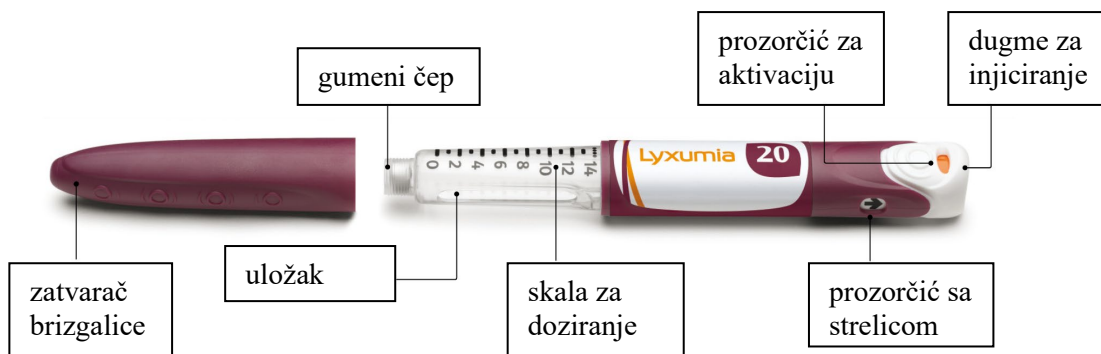
Sačuvajte ovu uputu jer će Vam možda ponovno zatrebati

#### Informacije o Lyxumia brizgalici

Lyxumia dolazi u obliku napunjene brizgalice za injekciju.

- **Injicirajte samo jednu dozu na dan.**
- Jedna Lyxumia brizgalica sadrži 14 prethodno odmjerenih doza. Nema potrebe za odmjeravanjem svake pojedine doze.
- Prije uporabe brizgalice razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o tome kako pravilno injicirati lijek.
- Ako ne možete potpuno sami slijediti sve upute ili ne možete rukovati brizgalicom (primjerice, ako imate problema s vidom), brizgalicu upotrijebite samo uz nečiju pomoć.

#### O Lyxumia brizgalici

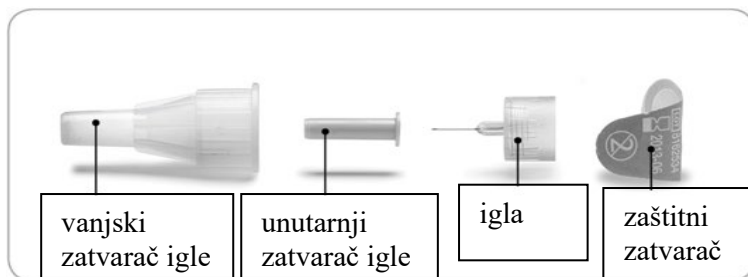


#### Crni klip

Klip će se nakon svake injekcije pomaknuti duž skale za doziranje. U gornjem primjeru broj doze pokazuje da je preostalo još 13 injekcija.

- Brizgalica je namijenjena samo za jednu osobu. Nemojte je dijeliti ni s jednom drugom osobom.
- Uvijek provjerite naljepnicu kako biste bili sigurni da imate pravu Lyxumia brizgalicu. Osim toga, provjerite da nije istekao rok valjanosti. Uporaba pogrešnog lijeka može naškoditi Vašem zdravlju.
- Nemojte pokušavati izvući tekućinu iz uloška pomoću štrcaljke.

#### O igli (isporučuje se odvojeno)



- Koristite samo igle koje su odobrene za uporabu s Lyxumia brizgalicom. S Lyxumia brizgalicom upotrebljavajte jednokratne igle za brizgalicu veličine 29 do 32 G. Pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru koja je veličina i duljina igle najbolja za Vas.
- Ako Vam injekciju daje netko drugi, mora pripaziti da nekoga slučajno ne ozlijedi iglom. Na taj bi se način mogla prenijeti infekcija.
- Za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Na taj se način sprečava onečišćenje lijeka Lyxumia ili moguće začepljenje igle.

## Dio 2 - POČETNA PRIPREMA

- **Aktivirajte brizgalicu na dan primjene prve injekcije**

### Prvo aktivirajte novu brizgalicu

- **Prije injiciranja doze** - prije injiciranja morate prvo izbaciti višak tekućine iz nove brizgalice. To se radi samo jednom, a naziva se postupkom 'aktivacije'. Koraci 1 do 5 navedeni u nastavku prikazuju kako se to radi.
- Svrha je aktivacije provjeriti radi li brizgalica ispravno i je li odmjerena točna doza za prvu injekciju.
- **Nemojte ponavljati** postupak aktivacije jer u protivnom nećete moći primijeniti 14 doza iz Lyxumia brizgalice.

Slike u nastavku pokazuju kako se nakon aktivacije mijenja prozorčić za aktivaciju smješten na dugmetu za injiciranje na brizgalici.

**Nova brizgalica**  
(narančasti prozorčić)



**Brizgalica spremna za injiciranje**  
(bijeli prozorčić)



Brizgalica je aktivirana i spremna za injiciranje. Prozorčić nakon aktivacije ostaje bijele boje.

## Kako aktivirati novu Lyxumia brizgalicu

### Korak 1 Skinite zatvarač brizgalice i

### pregledajte brizgalicu



Pregledajte tekućinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati čestice. Ako nije takva, nemojte upotrijebiti brizgalicu. Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Provjerite je li prozorčić za aktivaciju narančaste boje.

### Korak 2 Pričvrstite iglu i uklonite zatvarače igle



Za aktivaciju uvijek upotrijebite **novu iglu**.

Skinite zaštitu s vanjskog zatvarača igle.

Poravnajte iglu s brizgalicom. Iglu držite ravno dok je navijate na brizgalicu.



Pripazite da se ne ozlijedite kada skinete zatvarač s igle.

Povucite i skinite vanjski i unutarnji zatvarač igle. Sačuvajte vanjski zatvarač igle - kasnije ćete ga trebati za uklanjanje igle.

### Korak 3 Izvucite dugme za injiciranje



Čvrsto izvucite dugme za injiciranje dok se ne zaustavi.



Strelica je sada usmjerena prema igli.

#### Korak 4 Pritisnite dugme za injiciranje i držite ga pritisnutim da biste uklonili višak tekućine



Usmjerite iglu prema prikladnom spremniku (poput papirnate čaše ili rupčića) kako biste u njega izbacili tekućinu koju ćete zatim baciti.

**Pritisnite dugme za injiciranje do kraja.** Možda ćete osjetiti ili čuti "klik".

**Držite dugme za injiciranje pritisnutim i polako brojite do 5 kako biste izbacili i posljednje kapljice.**



Ako iz brizgalice ne izađe tekućina, pročitajte dio "Pitanja i odgovori".  
Provjerite je li prozorčić za aktivaciju sada bijele boje.

#### Korak 5 Brizgalica je sada aktivirana

**Nemojte ponovno aktivirati istu brizgalicu.**

Za primjenu prve injekcije **ne morate** iglu kojom ste izvršili aktivaciju zamijeniti novom.

**Za prvu injekciju idite odmah na dio 3 - korak C.**

Okrenuti

#### Dio 3 - SVAKODNEVNA UPORABA BRIZGALICE

Slijedite upute iz ovoga dijela samo ako je prozorčić za aktivaciju **bijele boje**.

Injicirajte samo **jednu** dozu svakoga dana.



### Korak A. Skinite zatvarač brizgalice i pregledajte brizgalicu



Pregledajte tekućinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati čestice. Ako nije takva, nemojte upotrijebiti brizgalicu.

Ako u brizgalici ima mjehurića zraka, pročitajte dio "Pitanja i odgovori".

Provjerite broj doza u brizgalici. To možete odrediti prema položaju crnog klipa na skali za doziranje.

Provjerite je li prozorčić za aktivaciju bijele boje. Ako je narančaste boje, idite na dio 2.

Provjerite naljepnicu na brizgalici kako biste bili sigurni da imate pravi lijek.

### Korak B. Pričvrstite novu iglu i uklonite zatvarače igle



Uvijek upotrijebite **novu iglu** za svaku injekciju.

Skinite zaštitu s vanjskog zatvarača igle.

Poravnajte iglu s brizgalicom. Iglu držite ravno dok je navijate na brizgalicu.



Pripazite da se ne ozlijedite kada skinete zatvarač s igle.

Skinite vanjski i unutarnji zatvarač igle. Sačuvajte vanjski zatvarač igle - kasnije ćete ga trebati za uklanjanje igle.

### Korak C. Izvucite dugme za injiciranje



Čvrsto izvucite dugme za injiciranje dok se ne zaustavi.



Strelica je sada usmjerena prema igli.

**Korak D. Pritisnite dugme za injiciranje i držite ga pritisnutim da biste injicirali dozu**



Uhvatite nabor kože i zabodite iglu (vidjeti dio "Mjesta za injiciranje" da biste doznali gdje možete injicirati lijek).

**Pritisnite dugme za injiciranje do kraja.** Možda ćete osjetiti ili čuti "klik".

**Držite dugme za injiciranje pritisnutim i polako brojite do 5** kako biste injicirali cijelu dozu.

Sada ste primili svoju dozu. Izvucite iglu iz kože.

**Korak E. Uklonite i bacite iglu nakon svake injekcije**



Stavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu. Uvedite iglu u vanjski zatvarač igle. Vratite vanjski zatvarač igle na iglu.



Stisnite vanjski zatvarač igle kako biste čvrsto uhvatili iglu i uz pomoć zatvarača odvijte iglu s brizgalice.



Pitajte svog ljekarnika kako baciti iglu koju više ne koristite.  
Vratite zatvarač na brizgalicu.

**Korak F. Ponovite sve korake iz dijela 3 za svaku injekciju.**  
**Brizgalicu bacite 14 dana nakon aktivacije. Učinite to čak i ako je u brizgalici ostala mala količina lijeka.**

#### Tablica za aktivaciju i zbrinjavanje

U tablicu upišite datum kada ste aktivirali brizgalicu i datum kada je morate baciti 14 dana kasnije.

Brizgalica	Datum aktivacije	Datum zbrinjavanja
1		
2		
3		
4		
5		
6		

#### Čuvanje

##### Opće informacije

- Čuvajte Lyxumia brizgalice na sigurnom mjestu izvan dohvata i pogleda djece.
- Zaštitite Lyxumia brizgalice od prašine i prljavštine.
- Vratite zatvarač na brizgalicu nakon svake uporabe radi zaštite od svjetlosti.
- Lyxumia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

##### Prije aktivacije brizgalice:

- Čuvajte neupotrijebljene Lyxumia brizgalice u hladnjaku, na temperaturi od 2°C do 8°C.
- Nemojte zamrzavati Lyxumia brizgalice i nemojte upotrebljavati lijek Lyxumia ako je bio zamrznut.
- Dopustite da se prije uporabe brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.

##### Nakon aktivacije brizgalice:

- Nakon aktivacije čuvajte Lyxumia brizgalicu na temperaturi ispod 30°C. Nemojte zamrzavati Lyxumia brizgalicu nakon aktivacije.
- Nemojte čuvati Lyxumia brizgalicu s pričvršćenom iglom. Pričvršćena igla mogla bi dovesti do onečišćenja i ulaska zraka, što bi moglo utjecati na preciznost doze.
- Nakon aktivacije Lyxumia brizgalicu možete upotrebljavati najviše 14 dana. Nakon 14 dana bacite upotrijebljenu Lyxumia brizgalicu. Učinite to čak i ako je u brizgalici ostala mala količina lijeka.

#### Zbrinjavanje

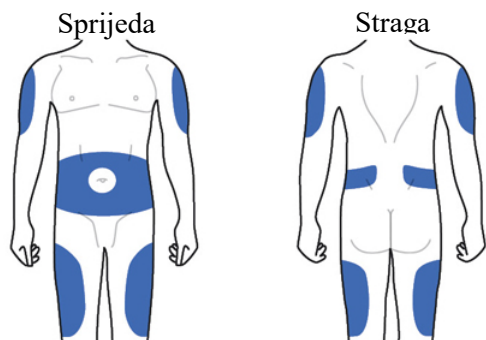


- Vratite zatvarač na Lyxumia brizgalicu prije nego što je bacite.
- Bacite Lyxumia brizgalicu; pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite.

### Održavanje

- Oprezno rukujte Lyxumia brizgalicom.
- Vanjsku površinu Lyxumia brizgalice možete očistiti vlažnom krpicom.
- Nemojte namakati, prati ni podmazivati Lyxumia brizgalicu jer je to može oštetiti.
- Ako mislite da bi Lyxumia brizgalica mogla biti oštećena, nemojte je upotrijebiti. Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu.

### Mjesta za injiciranje



Lyxumia se mora injicirati pod kožu, a to se može učiniti na bilo kojem području koje je na slici označeno plavom bojom. To su bedro, trbuh ili nadlaktica. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako pravilno injicirati lijek.

### Pitanja i odgovori

#### Što ako zaboravim aktivirati Lyxumia brizgalicu ili ako si injiciram lijek prije aktivacije?

Ako ste si injicirali lijek prije aktivacije brizgalice, nemojte to pokušati ispraviti dajući si drugu injekciju. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet o provjeravanju razine šećera u krvi.

#### Što ako u spremniku ima mjehurića zraka?

Mali mjehurići zraka u spremniku normalna su pojava - oni Vam neće naškoditi. Doza koju ćete primijeniti je točna pa možete nastaviti slijediti upute. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako trebate pomoć.

#### Što ako tijekom aktivacije iz brizgalice ne izađe tekućina?

Možda je igla začepljena ili nije dobro navijena na brizgalicu. Uklonite iglu s brizgalice, pričvrstite novu iglu i ponovite samo korake 4 i 5. Ako tekućina i dalje ne izlazi, možda je Lyxumia brizgalica oštećena. Nemojte upotrijebiti to pakiranje lijeka Lyxumia. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

#### Što ako je teško pritisnuti dugme za injiciranje do kraja?

Možda je igla začepljena ili nije dobro navijena na brizgalicu. Izvucite iglu iz kože i uklonite je s brizgalice. Pričvrstite novu iglu i ponovite samo korake D i E. Ako je još uvijek teško pritisnuti dugme za injiciranje, možda je Lyxumia brizgalica oštećena. Nemojte upotrijebiti to pakiranje lijeka Lyxumia. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Ako imate bilo kakvih pitanja o lijeku Lyxumia ili o šećernoj bolesti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja, čiji je broj naveden u "Uputi o lijeku: Informaciji za korisnika" (priložena zasebno u kutiji).

## Lyxumia

liksisenatid

UPUTE ZA UPORABU

Pakiranje za početak liječenja - sadrži dvije napunjene brizgalice, a svaka od njih **14** doza.

Jedna zelena brizgalica od **10 mikrograma** (Lyxumia 10 mikrograma otopina za injekciju), svaka doza sadrži **10 mikrograma u 0,2 ml**.

Jedna ljubičasta brizgalica od **20 mikrograma** (Lyxumia 20 mikrograma otopina za injekciju), svaka doza sadrži **20 mikrograma u 0,2 ml**.

### Dio 1 - VAŽNE INFORMACIJE

**Prije uporabe Lyxumia brizgalica pažljivo pročitajte ove upute.**

Sačuvajte ovu uputu jer će Vam možda ponovno zatrebati

#### Informacije o Lyxumia brizgalici

- **Injicirajte samo jednu dozu na dan.**
- Jedna Lyxumia brizgalica sadrži 14 prethodno odmjerenih doza. Nema potrebe za odmjeravanjem svake pojedine doze.
- Prije uporabe brizgalice razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o tome kako pravilno injicirati lijek.
- Ako ne možete potpuno sami slijediti sve upute ili ne možete rukovati brizgalicom (primjerice, ako imate problema s vidom), brizgalicu upotrijebite samo uz nečiju pomoć.

#### O pakiranju za početak liječenja

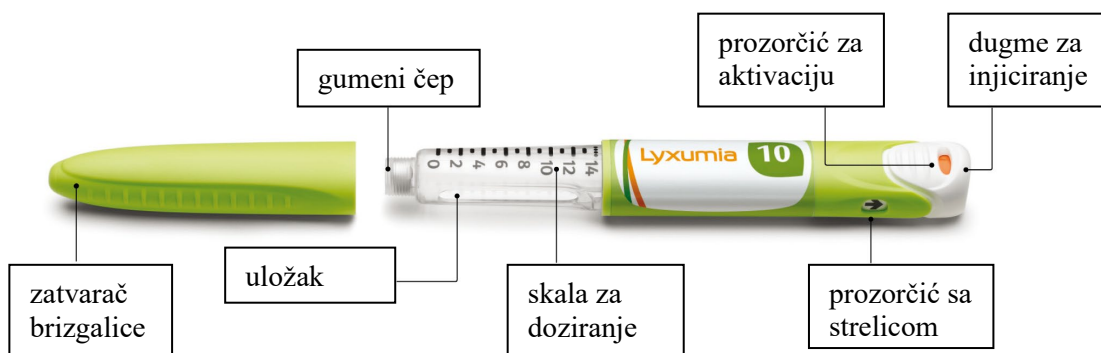
Lyxumia pakiranje za početak liječenja uključuje dvije brizgalice različitih boja. Obje brizgalice sadrže lijek Lyxumia, ali različitih jačina. Obje brizgalice upotrebljavaju se na isti način.

- Zelena brizgalica sadrži 14 prethodno odmjerenih doza; jedna doza sadrži 10 mikrograma lijeka Lyxumia.
- Ljubičasta brizgalica sadrži 14 prethodno odmjerenih doza; jedna doza sadrži 20 mikrograma lijeka Lyxumia.

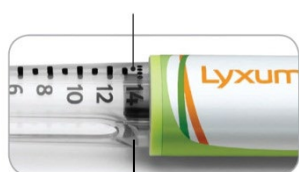
Liječenje morate započeti zelenom Lyxumia brizgalicom od 10 mikrograma. Morate primijeniti svih 14 doza iz te brizgalice. Zatim možete upotrijebiti ljubičastu Lyxumia brizgalicu od 20 mikrograma.

## O Lyxumia brizgalicama

### Zelena Lyxumia brizgalica od 10 mikrograma



### Ljubičasta Lyxumia brizgalica od 20 mikrograma

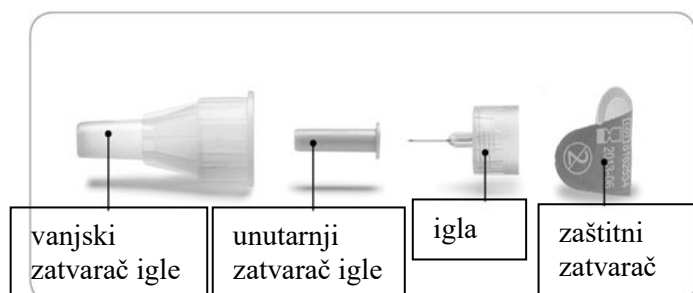


#### Crni klip

Klip će se nakon svake injekcije pomaknuti duž skale za doziranje. U gornjem primjeru broj doze pokazuje da je preostalo još 13 injekcija.

- Brizgalice su namijenjene samo za jednu osobu. Nemojte ih dijeliti ni s jednom drugom osobom.
- Uvijek provjerite naljepnicu kako biste bili sigurni da imate pravu Lyxumia brizgalicu. Osim toga, provjerite da nije istekao rok valjanosti. Uporaba pogrešnog lijeka može naškoditi Vašem zdravlju.
- Nemojte pokušavati izvući tekućinu iz uloška pomoću štrcaljke.

### O igli (isporučuje se odvojeno)



- Koristite samo igle koje su odobrene za uporabu s Lyxumia brizgalicom. S Lyxumia brizgalicom upotrebljavajte jednokratne igle za brizgalicu veličine 29 do 32 G. Pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru koja je veličina i duljina igle najbolja za Vas.
- Ako Vam injekciju daje netko drugi, mora pripaziti da nekoga slučajno ne ozlijedi iglom. Na taj bi se način mogli prenijeti infekcija.
- Za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Na taj se način sprečava onečišćenje lijeka Lyxumia ili moguće začepljenje igle.

## Dio 2 - POČETNA PRIPREMA

Počnite sa zelenom Lyxumia brizgalicom od 10 mikrograma.

- **Nemojte aktivirati ljubičastu Lyxumia brizgalicu od 20 mikrograma dok ne upotrijebite sve doze iz zelene brizgalice.**
- **Aktivirajte brizgalicu na dan primjene prve injekcije**

Prvo aktivirajte novu brizgalicu

- **Prije injiciranja doze** - prije injiciranja morate prvo izbaciti višak tekućine iz nove brizgalice. To se radi samo jednom, a naziva se postupkom 'aktivacije'. Koraci 1 do 5 navedeni u nastavku prikazuju kako se to radi.
- Svrha je aktivacije provjeriti radi li brizgalica ispravno i je li odmjerena točna doza za prvu injekciju.
- **Nemojte ponavljati** postupak aktivacije jer u protivnom nećete moći primijeniti 14 doza iz Lyxumia brizgalice.

Slike u nastavku pokazuju kako se nakon aktivacije mijenja prozorčić za aktivaciju smješten na dugmetu za injiciranje na brizgalici.

**Nova brizgalica**  
(narančasti prozorčić)



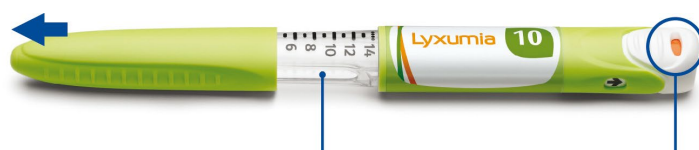
**Brizgalica spremna za injiciranje**  
(bijeli prozorčić)



Brizgalica je aktivirana i spremna za injiciranje. Prozorčić nakon aktivacije ostaje bijele boje.

**Kako aktivirati novu Lyxumia brizgalicu**

**Korak 1 Skinite zatvarač brizgalice i pregledajte brizgalicu**



Pregledajte tekućinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati čestice. Ako nije takva, nemojte

Provjerite je li prozorčić za

upotrijebiti pakiranje za početak liječenja.  
Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

aktivaciju  
narančaste boje.

## Korak 2 Pričvrstite iglu i uklonite zatvarače igle



Za aktivaciju uvijek upotrijebite **novu iglu**.  
Skinite zaštitu s vanjskog zatvarača igle.  
Poravnajte iglu s brizgalicom. Iglu držite ravno dok je navijate na brizgalicu.



Pripazite da se ne ozlijedite kada maknete zatvarač s igle.  
Skinite vanjski i unutarnji zatvarač igle. Sačuvajte vanjski zatvarač igle - kasnije ćete ga trebati za uklanjanje igle.

## Korak 3 Izvucite dugme za injiciranje



Čvrsto izvucite dugme za injiciranje dok se ne zaustavi.



Strelica je sada usmjerena prema igli.

## Korak 4 Pritisnite dugme za injiciranje i držite ga pritisnutim da biste uklonili višak tekućine



Usmjerite iglu prema prikladnom spremniku (poput papirnate čaše ili rupčića) kako biste u njega izbacili tekućinu koju ćete zatim baciti.

**Pritisnite dugme za injiciranje do kraja.** Možda ćete osjetiti ili čuti "klik".

**Držite dugme za injiciranje pritisnutim i polako brojite do 5 kako biste izbacili i posljednje kapljice.**



Ako iz brizgalice ne izađe tekućina, pročitajte dio "Pitanja i odgovori".  
Provjerite je li prozorčić za aktivaciju sada bijele boje.

#### Korak 5 Brizgalica je sada aktivirana

**Nemojte ponovno aktivirati istu brizgalicu.**

Za primjenu prve injekcije **ne morate** iglu kojom ste izvršili aktivaciju zamijeniti novom.

**Za prvu injekciju idite odmah na dio 3 - korak C.**

**Okrenuti**

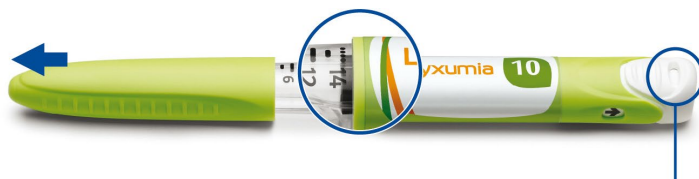
#### Dio 3 - SVAKODNEVNA UPORABA BRIZGALICE

Slijedite upute iz ovoga dijela samo ako je prozorčić za aktivaciju **bijele** boje.

Injicirajte samo **jednu** dozu na dan.



#### Korak A. Skinite zatvarač brizgalice i pregledajte brizgalicu



Pregledajte tekućinu. Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati čestice. Ako nije takva, nemojte upotrijebiti ovo pakiranje za početak liječenja.

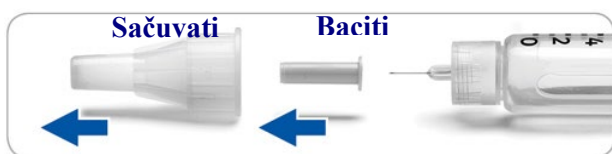
Ako u brizgalici ima mjehurića zraka, pročitajte dio "Pitanja i odgovori".

Provjerite broj doza u brizgalici. To možete odrediti prema položaju crnog klipa na skali za doziranje. Provjerite je li prozorčić za aktivaciju bijele boje. Ako je narančaste boje, idite na dio 2. Provjerite naljepnicu na brizgalici kako biste bili sigurni da imate pravi lijek.

### Korak B. Pričvrstite novu iglu i uklonite zatvarače igle



Uvijek upotrijebite **novu iglu** za svaku injekciju. Skinite zaštitu s vanjskog zatvarača igle. Poravnajte iglu s brizgalicom. Iglu držite ravno dok je navijate na brizgalicu.



Pripazite da se ne ozlijedite kada skinete zatvarač s igle. Skinite vanjski i unutarnji zatvarač igle. Sačuvajte vanjski zatvarač igle - kasnije ćete ga trebati za uklanjanje igle.

### Korak C. Izvucite dugme za injiciranje



Čvrsto izvucite dugme za injiciranje dok se ne zaustavi.



Strelica je sada usmjerena prema igli.

### Korak D. Pritisnite dugme za injiciranje i držite ga pritisnutim da biste injicirali dozu





Uхватite nabor kože i zabodite iglu (vidjeti dio "Mjesta za injiciranje" da biste doznali gdje možete injicirati lijek).

**Pritisnite dugme za injiciranje do kraja.** Možda ćete osjetiti ili čuti "klik".

**Držite dugme za injiciranje pritisnutim i polako brojite do 5** kako biste injicirali cijelu dozu.

Sada ste primili svoju dozu. Izvucite iglu iz kože.

**Korak E. Uklonite i bacite iglu nakon svake injekcije**



Stavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu. Uvedite iglu u vanjski zatvarač igle. Vratite vanjski zatvarač igle na iglu.



Stisnite vanjski zatvarač igle kako biste čvrsto uhvatili iglu i uz pomoć zatvarača odvijte iglu s brizgalice.



Pitajte svog ljekarnika kako baciti iglu koju više ne koristite. Vratite zatvarač na brizgalicu.

**Korak F. Ponovite sve korake iz dijela 3 za svaku injekciju.**

**Brizgalicu bacite 14 dana nakon aktivacije. Učinite to čak i ako je u brizgalici ostala mala količina lijeka.**

Nakon što bacite zelenu brizgalicu, idite na **dio 4** da biste počeli upotrebljavati ljubičastu brizgalicu.

**Dio 4 – PRELAZAK NA LJUBIČASTU BRIZGALICU**



## Završena uporaba zelene brizgalice od 10 mikrograma



Zelena Lyxumia brizgalica od 10 mikrograma prazna je kada crni klip dosegne oznaku '0' na skali za doziranje, a dugme za injiciranje se više ne može izvući do kraja.

Kada ispraznite zelenu Lyxumia brizgalicu od 10 mikrograma, nastavite liječenje uzimanjem sljedeće injekcije kada je to potrebno, uporabom ljubičaste Lyxumia brizgalice od 20 mikrograma. Ona se upotrebljava na posve isti način.

## Uporaba ljubičaste brizgalice od 20 mikrograma



### Aktivacija ljubičaste brizgalice od 20 mikrograma

Ljubičasta Lyxumia brizgalica od 20 mikrograma također se prije uporabe mora aktivirati. Slijedite sve korake navedene u dijelu 2.

### Uporaba ljubičaste brizgalice od 20 mikrograma

Da biste injicirali dozu ljubičastom Lyxumia brizgalicom od 20 mikrograma slijedite sve korake navedene u dijelu 3. Za svakodnevne injekcije ponavljajte korake iz dijela 3 dok ne ispraznite brizgalicu.

### Tablica za aktivaciju i zbrinjavanje

U tablicu upišite datum kada ste aktivirali brizgalicu i datum kada je morate baciti 14 dana kasnije.

Brizgalica	Datum aktivacije	Datum zbrinjavanja
10 mikrograma	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 mikrograma	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

## Čuvanje

### Opće informacije

- Čuvajte Lyxumia brizgalice na sigurnom mjestu izvan dohvata i pogleda djece.
- Zaštitite Lyxumia brizgalice od prašine i prljavštine.
- Vratite zatvarač na brizgalicu nakon svake uporabe radi zaštite od svjetlosti.
- Lyxumia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### Prije aktivacije brizgalice:

- Čuvajte neupotrijebljene Lyxumia brizgalice u hladnjaku, na temperaturi od 2°C do 8°C.
- Nemojte zamrzavati Lyxumia brizgalice i nemojte upotrebljavati lijek Lyxumia ako je bio zamrznut.
- Dopustite da se prije uporabe brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.

### Nakon aktivacije brizgalice:

- Nakon aktivacije čuvajte Lyxumia brizgalicu na temperaturi ispod 30°C. Nemojte zamrzavati Lyxumia brizgalicu nakon aktivacije.
- Nemojte čuvati Lyxumia brizgalicu s pričvršćenom iglom. Pričvršćena igla mogla bi dovesti do onečišćenja i ulaska zraka, što bi moglo utjecati na preciznost doze.
- Nakon aktivacije Lyxumia brizgalicu možete upotrebljavati najviše 14 dana. Nakon 14 dana bacite upotrijebljenu Lyxumia brizgalicu. Učinite to čak i ako je u brizgatici ostala mala količina lijeka.

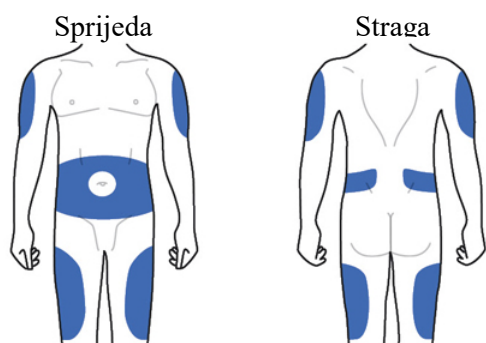
### Zbrinjavanje

- Vratite zatvarač na Lyxumia brizgalicu prije nego što je bacite.
- Bacite Lyxumia brizgalicu; pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite.

### Održavanje

- Oprezno rukujte Lyxumia brizgalicom.
- Vanjsku površinu Lyxumia brizgalice možete očistiti vlažnom krpicom.
- Nemojte namakati, prati ni podmazivati Lyxumia brizgalicu jer je to može oštetiti.
- Ako mislite da bi Lyxumia brizgalica mogla biti oštećena, nemojte je upotrijebiti. Nabavite novu brizgalicu. Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu.

### Mjesta za injiciranje



Lyxumia se mora injicirati pod kožu, a to se može učiniti na bilo kojem području koje je na slici označeno plavom bojom. To su bedro, trbuh ili nadlaktica. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako pravilno injicirati lijek.

### Pitanja i odgovori

#### Što ako zaboravim aktivirati Lyxumia brizgalicu ili ako si injiciram lijek prije aktivacije?

Ako ste si injicirali lijek prije aktivacije brizgalice, nemojte to pokušati ispraviti dajući si drugu injekciju. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet o provjeravanju razine šećera u krvi.

#### Što ako u spremniku ima mjehurića zraka?

Mali mjehurići zraka u spremniku normalna su pojava - oni Vam neće naškoditi. Doza koju ćete primijeniti je točna pa možete nastaviti slijediti upute. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako trebate pomoć.

#### Što ako tijekom aktivacije iz brizgalice ne izađe tekućina?

Možda je igla začepljena ili nije dobro navijena na brizgalicu. Uklonite iglu s brizgalice, pričvrstite novu iglu i ponovite samo korake 4 i 5. Ako tekućina i dalje ne izlazi, možda je Lyxumia brizgalica

oštećena. Nemojte upotrijebiti to Lyxumia pakiranje za početak liječenja. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

**Što ako je teško pritisnuti dugme za injiciranje do kraja?**

Možda je igla začepljena ili nije dobro navijena na brizgalicu. Izvucite iglu iz kože i uklonite je s brizgalice. Pričvrstite novu iglu i ponovite samo korake D i E. Ako je još uvijek teško pritisnuti dugme za injiciranje, možda je Lyxumia brizgalice oštećena. Nemojte upotrijebiti to Lyxumia pakiranje za početak liječenja. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Ako imate bilo kakvih pitanja o lijeku Lyxumia ili o šećernoj bolesti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja, čiji je broj naveden u "Uputi o lijeku: Informaciji za korisnika" (priložena zasebno u kutiji).