

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 mikrogrammi (μg) liksisenatiidi (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 20 mikrogrammi (μg) liksisenatiidi (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks annus sisaldab 540 mikrogrammi metakresooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lyxumia on näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutel, et saavutada glükeemiline kontroll kombinatsioonis suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite ja /või basaalsuliiniga, kui need koos dieedi ja kehalise koormusega ei ole küllaldased adekvaatse glükeemilise kontrolli saavutamiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.1 - olemasolevad andmed erinevate kombinatsioonide kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Alustusannus: liksisenatiidi manustamist alustatakse annusega 10 μg üks kord ööpäevas 14 päeva vältel.

Säilitusannus: liksisenatiidi fikseeritud säilitusannus on 20 μg üks kord ööpäevas alates 15. päevast.

Alustusannusena on saadaval Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus.

Säilitusannusena on saadaval Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus.

Kui Lyxumia lisatakse käimasolevale ravile metformiiniga, võib metformiini manustamist jätkata samas annuses.

Kui Lyxumia lisatakse käimasolevale ravile sulfonüüluurea või basaalsuliiniga, peab kaaluma sulfonüüluurea või basaalsuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemiaohtu. Lyxumia't ei tohi kasutada kombinatsioonis basaalsuliini ja sulfonüüluureaga suurenenud hüpoglükeemiaohtu tõttu (vt lõik 4.4).

Ravi Lyxumia'ga ei nõua kindlaviisilist veresuhkru jälgimist. Kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea või basaalsuliiniga võib siiski osutada vajalikuks veresuhkru jälgimine või iseseisev jälgimine patsiendi poolt, et kohandada sulfonüüluurea või basaalsuliini annust.

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine vanuse alusel ei ole vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus puudub ja seetõttu ei soovitata neid patsiente liksisenatiidiga ravida (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Liksisenatiidi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lyxumia't süstitakse subkutaanselt reie, kõhu või õlavarre piirkonda. Lyxumia't ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Süstitakse üks kord ööpäevas, mistahes söögikorrale eelneva tunni vältel. On eelistatav, et söögikorraga seotud Lyxumia süst tehakse iga päev enne sama söögikorda, kui sobivaim söögikord on valitud. Kui annus ununeb manustamata, tuleb see süstida järgmisele söögikorrale eelneva tunni vältel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

1. tüüpi diabeediga patsientide ravikogemus liksisenatiidiga puudub ja seda ei tohi kasutada nende patsientide raviks. Liksisenatiidi ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Äge pankreatiit

Glükagoonitaolise peptiid 1 (GLP-1) retseptori agonistide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeohuga. Liksisenatiidiga on teatatud mõnest ägeda pankreatiidi juhust, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Patsiente peab teavitama ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest, nt kestev tugev kõhuvalu. Pankreatiidikahtluse korral tuleb liksisenatiidi manustamine katkestada ning, kui äge pankreatiit leiab kinnitust, ei tohi ravi liksisenatiidiga taasalustada. Varasemalt pankreatiiti põdenud patsientidega peab olema ettevaatlik.

Raskekujuline seedetrakti haigus

GLP-1 retseptori agonistid võivad olla seotud seedetrakti kõrvaltoimetega. Liksisenatiidi ei ole uuritud raske seedetrakti haigusega, k.a raske gastropareesiga patsientidel ja seetõttu ei soovitata neid patsiente liksisenatiidiga ravida.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniinikliirens vähem kui 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus puudub. Ravimit ei soovitata raskekujulise neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hüpooglükeemia

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi Lyxumia ja basaalinisuliiniga või sulfonüüluureaga, võib olla suurem oht hüpooglükeemia tekkeks. Hüpooglükeemiaohtu vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea või basaalinisuliini annuse vähendamist (vt lõik 4.2). Liksisenatiidi ei tohi kasutada kombinatsioonis basaalinisuliini ja sulfonüüluureaga suurenenud hüpooglükeemiaohtu tõttu.

Kaasuvad ravimid

Mao tühjenemise aeglustumine liksisenatiidi tõttu võib vähendada suukaudselt manustatud ravimite imendumist. Liksisenatiidi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes võtavad suukaudseid ravimeid, mis vajavad kiiret imendumist seedetraktist, hoolikat kliinilist jälgimist või on kitsa terapeutilise vahemikuga. Erisoovitused selliste ravimite võtmiseks on lõigus 4.5.

Uurimata populatsioonid

Liksisenatiidi kombinatsiooni dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitoritega ei ole uuritud.

Dehüdratsioon

Liksisenatiidiga ravitavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust dehüdratsiooniohust seoses seedetrakti kõrvaltoimetega, et rakendada abinõusid vedelikuvaeguse vältimiseks.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab metakresooli, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba.“

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liksisenatiid on peptiid ja ei metaboliseeru tsütokroom P450 vahendusel. Liksisenatiid ei mõjutanud tsütokroom P450 isoensüüme ja humaantransportvalke *in vitro* uuringutes.

Mao tühjenemise aeglustumine liksisenatiidi toimel võib vähendada suu kaudu manustatavate ravimite imendumist. Patsiente, kes võtavad kitsa terapeutilise vahemikuga või hoolikat kliinilist jälgimist nõudvaid ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida, eriti ravi alustamisel liksisenatiidiga. Neid ravimeid tuleb võtta kindlaksmääratud viisil liksisenatiidi suhtes. Kui neid ravimeid tuleb manustada söögi ajal, tuleb patsientidele soovitada võtta neid võimalusel selle toidukorraga, kui liksisenatiidi ei manustata. Patsiente tuleb nõustada, et nad võtaksid suu kaudu manustatavaid ravimeid, mille toime sõltub lävendkontsentratsioonist (nt antibiootikumid), kas 1 tund enne või 4 tundi pärast liksisenatiidi süstimist.

Gastroresistentseid ravimvorme, milles sisalduv toimeaine võib maos laguneda, tuleb võtta kas 1 tund enne või 4 tundi pärast liksisenatiidi süstimist.

Paratsetamool

Paratsetamooli kasutati mudelravimina, et hinnata liksisenatiidi mõju mao tühjenemisele.

Paratsetamooli AUC ja $t_{1/2}$ ei muutunud pärast ühekordset manustamist annuses 1000 mg ükskõik mis ajal (enne või pärast liksisenatiidi süstimist). 1 või 4 tundi pärast 10 µg liksisenatiidi manustamist paratsetamooli C_{max} langes vastavalt 29% ja 31% ning mediaanne t_{max} hilines vastavalt 2,0 ja 1,75 tundi. 20 µg säilitusannuse korral on ennustatav paratsetamooli t_{max} edasine hilinemine ja C_{max} vähenemine.

Kui paratsetamooli manustati 1 tund enne liksisenatiidi, siis paratsetamooli C_{max} ja t_{max} ei muutunud. Nende tulemuste põhjal ei ole paratsetamooli annuse kohandamine vajalik, kuid paratsetamooli manustamisel 1...4 tundi pärast liksisenatiidi on täheldatud t_{max} hilinemist, millega peab arvestama, kui on vajalik toime kiire algus.

Suukaudsed kontratseptiivid

Suukaudse rasestumisvastase ravimi (etinüülestradiool 0,03 mg/levonorgestreel 0,15 mg) ühekordse annuse manustamisel 1 tund enne või 11 tundi pärast 10 µg liksisenatiidi etinüülestradiooli ja levonorgestreeli C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ ja t_{max} ei muutunud.

Suukaudse kontratseptiivi manustamine 1 tund enne või 4 tundi pärast liksisenatiidi ei mõjutanud etinüülestradiooli ja levonorgestreeli AUC ja $t_{1/2}$, kuid etinüülestradiooli C_{max} langes vastavalt 52% ja 39%, levonorgestreeli C_{max} vastavalt 46% ja 20% ning mediaanne t_{max} hilines 1...3 tundi.

C_{max} langus on piiratud kliinilise tähendusega ja suukaudse kontratseptiivi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Atorvastatiin

20 µg liksisenatiidi ja 40 mg atorvastatiini samaaegsel manustamisel hommikuti 6 päeva vältel atorvastatiini süsteemne saadavus ei muutunud, kuid C_{\max} langes 31% ja t_{\max} hilines 3,25 tundi. Kui atorvastatiini manustati õhtuti ja liksisenatiidi hommikuti, siis t_{\max} sellist hilinemist ei täheldatud, kuid atorvastatiini AUC tõusis 27% ja C_{\max} 66%. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised ja seetõttu ei ole atorvastatiini annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

25 mg varfariini ja 20 µg liksisenatiidi korduvate annuste samaaegne manustamine ei mõjutanud AUC-d ja INR-i (rahvusvaheline normitud suhtarv), kuid C_{\max} langes 19% ja t_{\max} hilines 7 tundi. Nende andmete põhjal ei ole varfariini annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik, kuid varfariiniga ja/või kumariini derivaatidega ravitavatel patsientidel on soovitatav sageli kontrollida INR-i, kui alustatakse või lõpetatakse ravi liksisenatiidiga.

Digoksiin

20 µg liksisenatiidi ja 0,25 mg digoksiini samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini AUC-d püsikontsentratsiooni tingimustes. Digoksiini t_{\max} hilines 1,5 tundi ja C_{\max} langes 26%. Nende tulemuste põhjal ei ole digoksiini annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik.

Ramipriil

20 µg liksisenatiidi ja 5 mg ramipriili samaaegsel manustamisel 6 päeva vältel tõusis ramipriili AUC 21%, kuid C_{\max} langes 63%. Aktiivse metaboliidi (ramipriilaadi) AUC ja C_{\max} ei muutunud. Ramipriili ja ramipriilaadi t_{\max} hilines ligikaudu 2,5 tundi. Nende tulemuste põhjal ei ole ramipriili annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Lyxumia't ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Rasedus

Lyxumia kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Lyxumia't ei tohi kasutada raseduse ajal. Selle asemel on soovitatav kasutada insuliini. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi Lyxumia'ga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas Lyxumia eritub rinnapiima. Lyxumia't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Liksisenatiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea või basaalsuliiniga peab patsientidele soovitama ettevaatusabinõusid hüpotükeemia vältimiseks autojuhtimise või masinate käsitsemise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Lyxumia't on manustatud üle 2600 patsiendile kas monoterapiiana või kombinatsioonis metformiiniga, sulfonüüluureaga (koos metformiiniga või ilma) või basaalsuliiniga (koos

metformiiniga või sulfonüüluureaga või ilma) 8 suures platseebo- või aktiivkontrolliga III faasi uuringus.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja mööduvad. Lisaks tekkis hüpoglükeemia (kui Lyxumia't manustati kombinatsioonis sulfonüüluurea ja/või basaalsuliiniga) ja peavalu. Allergilistest reaktsioonidest teatati 0,4% Lyxumia'ga ravitud patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati platseebo- või aktiivkontrolliga III faasi uuringutes kogu raviperioodi vältel. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mille tekkesagedus oli >5%, kui kõrvaltoime tekkesagedus Lyxumia'ga ravitud patsientidel oli kõrgem kui kõikide võrdlusravimitega ravitud patsientidel. Tabelis on ka Lyxumia rühmakõrvaltoimed tekkesagedusega $\geq 1\%$, kui tekkesagedus oli 2 korda kõrgem kui sagedus kõikide võrdlusravimite kohta.

Kõrvaltoimete tekkesagedus on määratletud järgmiselt: väga sage, $\geq 1/10$; sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt, $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv, $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$; väga harv, $< 1/10\ 000$. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud sageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati platseebo- või aktiivkontrolliga III faasi uuringutes kogu raviperioodi vältel (k.a perioodil, mis järgnes peamisele, 24-nädalasele raviperioodile ≥ 76 -nädalase ravikestusega uuringutes).

| Organsüsteemi klass | Tekkesagedus | | | |
|--|--|--|-----------------------------|---------------------------|
| | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Gripp Ülemiste hingamisteede infektsioon Tsüstiit Viirusinfektsioon | | |
| Immuunsüsteemi häired | | | Anafülaktiline reaktsioon | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpoglükeemia (kombinatsioonravil sulfonüüluurea ja/või basaalsuliiniga) | Hüpoglükeemia (kombinatsioonravil ainult metformiiniga) | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Pööratustunne Unisus | | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus | Düspepsia | | Mao hilinenud tühjenemine |
| Maksa ja sapiteede häired | | | Kolelitiias Koletsüstiit | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | Urtikaaria | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Seljavalu | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Süstekoha sügelus | | |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Lyxumia monoterapia korral tekkis sümptomaatiline hüpoglükeemia 1,7% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 1,6% platseebot saanud patsientidest. Lyxumia kasutamisel kombinatsioonis ainult metformiiniga tekkis sümptomaatiline hüpoglükeemia kogu raviperioodi vältel 7,0% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 4,8% platseebot saanud patsientidest.

Patsientidel, kellele manustati Lyxumia't kombinatsioonis sulfonüüluurea ja metformiiniga, tekkis sümptomaatiline hüpoglükeemia kogu raviperioodi vältel 22,0% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 18,4% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 3,6%). Lyxumia kasutamisel kombinatsioonis basaalsuliiniga koos metformiiniga või ilma, tekkis sümptomaatiline hüpoglükeemia kogu raviperioodi vältel 42,1% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 38,9% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 3,2%).

Kui Lyxumia't manustati koos ainult sulfonüüluureaga, tekkis sümptomaatiline hüpoglükeemia kogu raviperioodi vältel 22,7% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 15,2% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 7,5%). Kui Lyxumia't manustati koos sulfonüüluurea ja basaalsuliiniga, tekkis sümptomaatiline hüpoglükeemia 47,2% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 21,6% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 25,6%).

Raske sümptomaatilise hüpoglükeemia üldine esinemissagedus III faasi platseebokontrolliga uuringutes kogu raviperioodi vältel vastas määratlusele aeg-ajalt (0,4% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 0,2% platseebot saanud patsientidest).

Seedetrakti häired

Iiveldus ja oksendamine olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati peamise, 24-nädalase raviperioodi vältel. Iiveldust tekkis rohkem liksisenatiidi rühmas (26,1%) kui platseeborühmas (6,2%) ning oksendamist tekkis rohkem liksisenatiidi rühmas (10,5%) kui platseeborühmas (1,8%). Need olid enamasti kerged ja mööduvad ning tekkisid esimese 3 nädala vältel pärast ravi alustamist. Seejärel need leevenesid progresseeruvalt järgmistel ravinädalatel.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest teatati 3,9% Lyxumia'ga ravitud patsientidest ja 1,4% platseebot saanud patsientidest 24-nädalase peamise raviperioodi vältel. Enamik reaktsioonidest olid raskusastmelt kerged ning tavaliselt ei olnud vajadust ravi lõpetada.

Immunogeensus

Kooskõlas proteiine või peptiide sisaldavate ravimite potentsiaalse immunogeensususega võivad Lyxumia'ga ravitud patsientidel tekkida liksisenatiidivastased antikehad ning platseebokontrolliga uuringute peamise, 24-nädalase raviperioodi lõpuks oli 69,8% liksisenatiidiga ravitud patsientidest antikehade leid positiivne. Positiivse antikehade leiuga patsientide osakaal kogu 76-nädalase raviperioodi lõpuks oli sarnane. 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks oli 32,2% positiivse antikehade leiuga patsientidest antikehade kontsentratsioon allpool kvantitatiivse määramise piiri ja kogu 76-nädalase raviperioodi lõpuks oli 44,7% patsientidest antikehade kontsentratsioon allpool kvantitatiivse määramise piiri. Pärast ravi peatamist jälgiti mõnel antikehade leiuga patsiendil antikehade olukorda; kolme kuuga langes protsentuaalne osakaal ligikaudu tasemele 90% ning kuue või enama kuuga tasemele 30%.

HbA_{1c} lähteväärtuse muutus oli sarnane sõltumata antikehade leiust (positiivne või negatiivne). 79,3% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, kellel oli määratud HbA_{1c} väärtus, oli antikehade leid negatiivne või see oli allpool kvantitatiivse määramise piiri ning ülejäänud 20,7% patsientidest oli antikehade kontsentratsioon kvantitatiivselt määratav. Kõrgeima antikehade kontsentratsiooniga patsientide alarühmas (5,2%) oli HbA_{1c} keskmine paranemine 24. ja 76. nädalal kliiniliselt oluline, kuid veresuhkru ravivastus varieerus ja 1,9% patsientidest HbA_{1c} ei langenud.

Antikehade leid (positiivne või negatiivne) ei võimalda ennustada HbA_{1c} langust individuaalsel patsiendil.

Üldine ohutusprofiil antikehade leiuga seoses ei erinenud, välja arvatud süstekoha reaktsioonide sagenemine (positiivse antikehade leiuga patsientidel 4,7%, võrreldes negatiivse antikehade leiuga patsientidega kogu raviperioodi vältel). Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged, sõltumata antikehade leiust.

Ristreaktiivsus endogeense glükagooni või GLP-1 suhtes puudus.

Allergilised reaktsioonid

24-nädalasel peamisel raviperioodil teatati liksisenatiidiga võimalikult seotud allergilistest reaktsioonidest (nt anafülaktiline reaktsioon, angioödeem ja urtikaaria) 0,4% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, samas kui võimalikult seotud allergilised reaktsioonid tekkisid vähem kui 0,1% platseebot saanud patsientidest.

Anafülaktilistest reaktsioonidest teatati 0,2% liksisenatiidiga ravitud patsientidest; platseeborühmas neid ei olnud. Enamik teatatud allergilistest reaktsioonidest olid raskusastmelt kerged.

Liksisenatiidi kliiniliste uuringute ajal teatati ühest anafülaktoitse reaktsiooni juhust.

Südame löögisagedus

Uuringus tervete vabatahtlikega täheldati südame löögisageduse mööduvat kiirenemist pärast liksisenatiidi manustamist annuses 20 µg. Liksisenatiidiga ravitud patsientidel on teatatud südame rütmihäiretest, eriti tahhükardia (0,8% vs <0,1%) ja palpitatsioonid (1,5% vs 0,8%) võrdluses platseeboga.

Ravi katkestamine

24-nädalasel peamisel raviperioodil katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 7,4% Lyxumia'ga ravitud patsientidest ja 3,2% platseeborühma patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni liksisenatiidi rühmas, olid iiveldus (3,1%) ja oksendamine (1,2%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati 2. tüüpi diabeediga patsientidele liksisenatiidi kuni 30 µg kaks korda päevas 13-nädalase uuringu vältel. Täheldati seedetrakti kõrvaltoimete sagenemist.

Üleannustamise korral tuleb alustada asjakohast toetavat ravi sõltuvalt patsiendi kliinilistest nähtudest ja sümptomitest ning liksisenatiidi annust tuleb vähendada kuni määratud annuseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ03

Toimemehhanism

Liksisenatiid on selektiivne GLP-1 retseptori agonist. GLP-1 retseptor on endogeense GLP-1 toime sihtmärk (GLP-1 on endogeenne inkretiinhormoon, mis võimendab glükoos-sõltuvat insuliini sekretsiooni kõhunäärme beetarakkudes).

Liksisenatiidi toimet vahendab spetsiifiline koosmõju GLP-1 retseptoritega, mis suurendab tsüklilise adenosiinmonofosfaadi (cAMP) sisaldust rakkudes. Liksisenatiid stimuleerib insuliini sekretsiooni, kui veresuhkur tõuseb, kuid mitte normoglükeemia korral, mis vähendab hüpoglükeemiaohtu. Paralleelselt pärsitakse glükagooni sekretsiooni. Hüpoglükeemiapuhune glükagooni sekretsioonil põhinev päästemehhanism säilib.

Liksisenatiid aeglustab mao tühjenemist, aeglustades niimoodi toidus sisalduva glükoosi jõudmist vereringesse.

Farmakodünaamilised toimed

Manustatuna üks kord ööpäevas parandab liksisenatiid glükeemilist kontrolli 2. tüüpi diabeediga patsientidel vahetu ja püsiva toime kaudu vere suhkrusisaldusele nii söögijärgselt kui tühja kõhu korral.

Toimet söögijärgsele vere suhkrusisaldusele kinnitas 4-nädalane võrdlusuuring liraglutiidiga, manustatuna annuses 1,8 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga. Vahemikus $AUC_{0:30-4:30h}$ oli vereplasma glükoosi lähteväärtuse muutus pärast proovieinet liksisenatiidi rühmas $-12,61 t^*mmol/l$ ($-227,25 t^*mg/dl$) ja liraglutiiidi rühmas $-4,04 t^*mmol/l$ ($-72,83 t^*mg/dl$). Seda kinnitas ka 8-nädalane võrdlusuuring liraglutiidiga, manustatuna enne hommikusööki, kombinatsioonis glargiininsuliiniga koos metformiiniga või ilma.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lyxumia kliinilist efektiivsust ja ohutust hinnati üheksas juhuslikustatud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga kliinilises uuringus, mis hõlmasid 4508 teist tüüpi diabeediga patsienti, kellest 2869 patsienti (47,5% mehed ja 52,5% naised ning 517 vanuses ≥ 65 aastat) jagati juhuvalikuna liksisenatiidi rühma.

Lyxumia efektiivsust hinnati ka kahes juhuslikustatud, avatud meetodil aktiivse võrdlusravimiga (*versus* eksenatiid või glulisiin-insuliin) uuringus ning ühes söögiaegse manustamisega uuringus (kokku 1067 patsienti, kes jagati juhuvalikuna liksisenatiidi rühma).

Lyxumia efektiivsust ja ohutust patsientidel, kes on vanemad kui 70 aastat hinnati spetsiaalses platseebokontrolliga uuringus (176 patsienti juhuvalikuna liksisenatiidi rühmas, k.a 62 patsienti vanuses ≥ 75 aastat).

Lisaks kaasati topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, südame-veresoonkonna tulemusnäitajatega uuringusse (ELIXA) 6068 teist tüüpi diabeediga patsienti, kellel oli eelnev äge koronaarsündroom (3034 patsienti juhuvalikuna liksisenatiidi rühma, k.a 198 patsient vanuses ≥ 75 aastat ja 655 patsienti mõõduka neerukahjustusega).

Lõpulejõudnud III faasi uuringutes täheldati, et ligikaudu 90% patsientidest oli pärast 24-nädalast peamist raviperioodi võimeline jätkama ravi üks kord ööpäevas manustava Lyxumia säilitusannusega 20 µg.

- Glükeemiline kontroll

Täiendava ravimina kombinatsioonravis suukaudsete suhkurtõve ravimitega

Lyxumia, kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea, pioglitasoni või mõlemaga, langetas 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks platseeboga võrreldes kliiniliselt ja statistiliselt olulisel määral HbA_{1c} -d ning veresuhkrut tühja kõhu korral ja söögijärgselt, 2 tundi pärast proovieinet (tabelid 2 ja 3). HbA_{1c} langus oli oluline nii hommikuse kui õhtuse manustamise korral üks kord ööpäevas. Toime HbA_{1c} -le püsis pikaajalistes uuringutes kuni 76 nädalat.

Lisatuna ravile ainult metformiiniga

Tabel 2. Platseebokontrolliga uuringud kombinatsioonravis metformiiniga (24 nädala tulemused).

| | Metformiin kaasuva ravimina | | | | |
|--|-----------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=160) | Platseebo (N=159) | Liksisenatiid 20 µg | | Platseebo (N=170) |
| | | | Hommikul (N=255) | Õhtul (N=255) | |
| Keskmine HbA_{1c} (%) | | | | | |
| Lähteväärtus | 7,99 | 8,03 | 8,07 | 8,07 | 8,02 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil (<i>Least square mean</i>) | -0,92 | -0,42 | -0,87 | -0,75 | -0,38 |
| Patsiendid (%), kellel saavutati HbA_{1c} <7,0% | 47,4 | 24,1 | 43,0 | 40,6 | 22,0 |
| Keskmine kehakaal (kg) | | | | | |
| Lähteväärtus | 90,30 | 87,86 | 90,14 | 89,01 | 90,40 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -2,63 | -1,63 | -2,01 | -2,02 | -1,64 |

Aktiivkontrolliga uuringus oli HbA_{1c} langus patsientidel, kellele manustati Lyxumia't üks kord ööpäevas, 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks -0,79% ja patsientidel, kellele manustati eksenatiidi kaks korda ööpäevas -0,96%, keskmise erinevusega 0,17% (95% CI: 0,033; 0,297) ning patsientide osakaal, kellel saavutati HbA_{1c} tase alla 7%, oli liksisenatiidi rühmas (48,5%) ja eksenatiidi rühmas (49,8%) samaväärne.

Iivelduse esinemissagedus liksisenatiidi rühmas oli 24,5% ja kaks korda päevas manustatava eksenatiidi rühmas 35,1% ning sümptomaatilise hüpoglükeemia esinemissagedus 24-nädalasel peamisel raviperioodil oli liksisenatiidiga 2,5% ja eksenatiidiga 7,9%.

24-nädalases avatud uuringus oli enne peamist päevast söögikorda manustatud liksisenatiid samaväärne enne hommikusööki manustatud liksisenatiidiga HbA_{1c} languse seisukohalt (lähteväärtuse muutuse keskmine väärtus vähimruutude meetodil: -0,65% versus 0,74%). HbA_{1c} sarnast langust täheldati sõltumata sellest, milline söögikord oli peamine (hommiku-, lõuna- või õhtusöök). Uuringu lõpuks saavutati 43,6% patsientidest peamise söögikorra rühmas ja 42,8% patsientidest hommikusöögi rühmas HbA_{1c} väärtus alla 7%. Iiveldusest teatati peamise söögikorra rühmas 14,7% ja hommikusöögi rühmas 15,5% patsientidest ning sümptomaatilisest hüpoglükeemiast vastavalt 5,8% ja 2,2% patsientidest.

Lisatuna ravile ainult sulfonüüluureaga või sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonravile

Tabel 3. Platseebokontrolliga uuring kombinatsioonravis sulfonüüluureaga (24 nädala tulemused).

| | Kaasuva ravimina sulfonüüluurea koos metformiiniga või ilma | |
|---|---|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=570) | Platseebo (N=286) |
| Keskmine HbA_{1c} (%) | | |
| Lähteväärtus | 8,28 | 8,22 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,85 | -0,10 |
| Patsiendid (%), kellel saavutati HbA_{1c} <7,0% | 36,4 | 13,5 |

| Kaasuva ravimina sulfonüüluurea koos metformiiniga või ilma | | |
|---|--------------------------------|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=570) | Platseebo (N=286) |
| Keskmine kehakaal (kg) | | |
| Lähteväärtus | 82,58 | 84,52 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -1,76 | -0,93 |

Lisatuna pioglitasoni monoterapiale või pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonravile

Kliinilises uuringus patsientidega, kellel pioglitasoniga ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli, langes HbA_{1c} liksisenatiidi lisamisel pioglitasoni monoterapiale või pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonravile 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks 0,90% ja platseeborühmas 0,34% lähteväärtusest. HbA_{1c} tase alla 7% saavutati 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks 52,3% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 26,4% platseeborühmas. 24-nädalase peamise raviperioodi ajal teatati iiveldusest liksisenatiidi rühmas 23,5% ja platseeborühmas 10,6% ning hüpoglükeemiast 3,4% liksisenatiidi patsientidest, võrreldes 1,2% platseeborühmas.

Täiendava ravimina kombinatsioonravis basaalinisuliiniga

Lyxumia, manustatuna koos ainult basaalinisuliiniga, koos basaalinisuliiniga kombinatsioonis metformiiniga või koos basaalinisuliiniga kombinatsioonis sulfonüüluureaga, langetas platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral HbA_{1c}-d ja söögijärgset veresuhkrut 2 tundi pärast proovieinet.

Tabel 4. Platseebokontrolliga uuringud kombinatsioonravis basaalinisuliiniga (24 nädala tulemused).

| | Basaalinisuliin kaasuva ravimina koos metformiiniga või ilma | | Basaalinisuliin kaasuva ravimina koos sulfonüüluureaga või ilma* | |
|--|--|----------------------|--|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=237) | Platseebo (N=166) | Liksisenatiid 20 µg (N=154) | Platseebo (N=157) |
| Keskmine HbA_{1c} (%) | | | | |
| Lähteväärtus | 8,39 | 8,38 | 8,53 | 8,53 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,74 | -0,38 | -0,77 | 0,11 |
| Patsiendid (%), kellel saavutati HbA_{1c} <7,0% | 28,3 | 12,0 | 35,6 | 5,2 |
| Keskmine ravikestus basaalinisuliiniga enne uuringut (aastad) | 3,06 | 3,2 | 2,94 | 3,01 |
| Basaalinisuliini annuse keskmine muutus (Ü) | | | | |
| Lähteväärtus | 53,62 | 57,65 | 24,87 | 24,11 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -5,62 | -1,93 | -1,39 | -0,11 |
| Keskmine kehakaal (kg) | | | | |
| Lähteväärtus | 87,39 | 89,11 | 65,99 | 65,60 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -1,80 | -0,52 | -0,38 | 0,06 |

* asiaatide populatsioonis

Kliiniline uuring hõlmas varasemalt insuliiniga ravimata patsiente, kelle glükeemiline kontroll suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega oli ebapiisav. Uuring koosnes 12-nädalasest kaasamisperioodist, mille vältel alustati ravi glargiin-insuliiniga ja tiitriti annust, ning 24-nädalasest raviperioodist, mille vältel patsientidele manustati kas liksisenatiidi või platseebot kombinatsioonis glargiin-insuliini ja metformiiniga koos tiasolidiindiooniga või ilma. Glargiin-insuliini annust tiitriti kogu selle perioodi vältel.

12-nädalase kaasamisperioodi vältel oli insuliini lisamise ja tiitrimise tulemuseks HbA_{1c} langus ligikaudu 1%. Liksisenatiidi lisamine andis oluliselt suurema HbA_{1c} languse 0,71% liksisenatiidi rühmas, võrreldes 0,40% platseeborühmas. HbA_{1c} tase alla 7% saavutati 24-nädalase raviperioodi lõpuks 56,3% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 38,5% platseeborühmas.

24-nädalase raviperioodi vältel teatas 22,4% liksisenatiidiga ravitud patsientidest vähemalt ühest sümptomaatilise hüpoglükeemiajuhust, võrreldes 13,5% platseeborühmas. Hüpoglükeemia tekkesagedus tõusis peamiselt liksisenatiidi rühmas esimesel 6 ravinädalal ja oli seejärel samaväärne platseeborühmaga.

2. tüüpi diabeediga patsiendid, kes said kombinatsioonravi basaalinisuliini ja 1...3 suukaudse suhkurtõve ravimiga, kaasati avatud randomiseeritud uuringusse insuliinravi intensiivistamiseks. Pärast 12-nädalast glargiin-insuliini optimaalse annuse tiitrimist kaasuva metformiiniga või ilma randomiseeriti ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsiendid saama täiendavalt ühe annuse liksisenatiidi või glulisiin-insuliini üks kord ööpäevas (mõlemad enne suurimat toidukorda) või glulisiin-insuliini kolm korda ööpäevas 26 nädala vältel.

HbA_{1c} languse tase oli rühmade vahel võrreldav (tabel 5).

Vastupidiselt mõlemale glulisiin-insuliini raviskeemile vähendas liksisenatiid kehakaalu (tabel 5). Sümptomaatiliste hüpoglükeemiajuhtude sagedus oli liksisenatiidiga madalam (36%) kui glulisiin-insuliiniga, manustatuna üks kord ööpäevas ja kolm korda ööpäevas (vastavalt 47% ja 52%).

Tabel 5. Aktiivkontrolliga uuring kombinatsioonravina basaalinisuliiniga koos metformiiniga või ilma (26. nädala tulemused) – modifitseeritud ravikavatsuslikus (mITT) ja ohutuspopulatsioonis

| | Liksisenatiid | Glulisiin-insuliin 1 kord ööpäevas | Glulisiin-insuliin 3 korda ööpäevas |
|--|---------------|---------------------------------------|--|
| Keskmine HbA_{1c} (%) | N = 297 | N = 298 | N = 295 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,63 | -0,58 | -0,84 |
| Liksisenatiidi tulemuse keskmine erinevus vähimruutude meetodil (standardviga), võrreldes 95% CI | | -0,05 (0,059) (-0,170 kuni 0,064) | 0,21 (0,059) (0,095 kuni 0,328) |
| Keskmine kehakaal | N = 297 | N = 298 | N = 295 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,63 | +1,03 | +1,37 |
| Liksisenatiidi tulemuse keskmine erinevus vähimruutude meetodil (standardviga), võrreldes 95% CI | | -1,66 (0,305) (-2,257 kuni -1,062) | -1,99 (0,305) (-2,593 kuni -1,396)* |

*p<0,0001

- Veresuhkur tühja kõhuga

Platseebokontrolliga uuringutes 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks Lyxumia'ga saavutatud paastuveresuhkru lähteväärtuse langus oli vahemikus 0,42 mmol/l...1,19 mmol/l (7,6...21,4 mg/dl).

- Söögijärgne veresuhkur

Ravi Lyxumia'ga langetas söögijärgset veresuhkrut 2 tundi pärast proovieinet statistiliselt olulisel määral rohkem kui platseebo mistahes kaasuva ravi foonil.

Kõikide uuringute põhjal, kus söögijärgset veresuhkrut mõõdeti, oli Lyxumia'ga saavutatud lähteväärtuse langus 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks vahemikus 4,51 mmol/l...7,96 mmol/l (81,2...143,3 mg/gl); 26,2%...46,8% patsientidest oli 2 tundi pärast sööki mõõdetud veresuhkru väärtus alla 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Kehakaal

Ravi Lyxumia'ga kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga andis tulemuseks püsiva kehakaalu muutuse lähteväärtusest vahemikus -1,76 kg...-2,96 kg 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks.

Kehakaalu muutust lähteväärtusest vahemikus -0,38 kg...-1,80 kg täheldati ka patsientidel, keda raviti liksisenatiidiga kombinatsioonis basaalinisuliiniga stabiilses annuses koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma.

Patsientidel, kellel alustati ravi insuliiniga uue ravimina, jäi kehakaal liksisenatiidi rühmas peaaegu muutumatuks, kuid tõusis platseeborühmas.

Pikaajalistes uuringutes püsis kehakaalu langus kuni 76 nädalat.

Kehakaalu langus ei olnud seotud iivelduse ja oksendamise tekkega.

- Beetarakkude funktsioon

Lyxumia kliinilised uuringud näitavad beetarakkude funktsiooni paranemist, mõõdetuna beetarakkude funktsiooni homöostaasi mudeli (ingl *homeostasis model assessment for beta-cell function*, HOMA-β) põhjal.

2. tüüpi diabeediga patsientidel (n=20) on pärast Lyxumia ühekordset manustamist näidatud insuliini sekretsiooni esimese faasi taastumist ja teise faasi paranemist vastusena glükoosi boolussüstile veeni.

- Südame-veresoonkonna hindamine

Kõikides platseebokontrolliga III faasi uuringutes ei täheldatud 2. tüüpi diabeediga patsientidel südame keskmise löögisageduse kiirenemist.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldati keskmise süstoolse rõhu langust kuni 2,1 mmHg ja diastoolse rõhu langust kuni 1,5 mmHg.

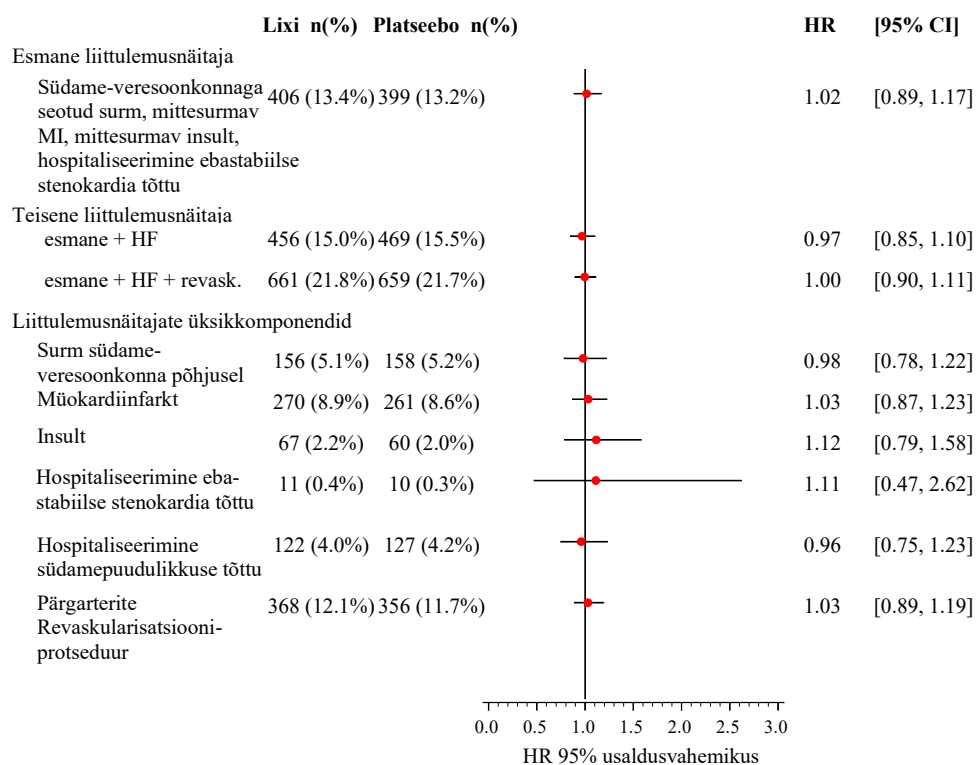
ELIXA oli juhuslikustatud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, rahvusvaheline uuring, milles hinnati südame-veresoonkonna tulemusnäitajaid ravi ajal liksisenatiidiga teist tüüpi diabeediga patsientidel pärast äsjast ägedat koronaarsündroomi.

Kokku 6068 patsienti jagati juhuvalikuna suhtes 1:1 kas platseebo- või liksisenatiidi rühma, mida esimesel kahel nädalal manustati alustusannuses 10 µg ja seejärel 20 µg.

Üheksakümmend kuus protsenti kummagi rühma patsientidest lõpetas uuringu vastavalt uuringuplaanile ning elulised parameetrid olid uuringu lõpus teada 99,0% patsientidest liksisenatiidi rühmas ja 98,6% patsientidest platseeborühmas. Ravi mediaanne kestus oli liksisenatiidi rühmas 22,4 kuud ja platseeborühmas 23,3 kuud ning jälgimisperioodi mediaanne kestus oli vastavalt 25,8 kuud ja 25,7 kuud. HbA1c keskmine (±standardhälve) väärtus oli liksisenatiidi rühmas 7,72 (±1,32)% ja platseeborühmas 7,64 (±1,28)% ning 24. kuul vastavalt 7,46 (±1,51)% ja 7,61 (±1,48)%.

Esmase ja teisese liittulemusnäitaja ning neis sisalduvate üksikomponentide tulemused on esitatud joonisel 1.

Joonis 1. Ravikavatsusliku populatsiooni südame-veresoonkonna iga individuaalse tulemusnäitaja analüüsi tulemuste blobogramm.



MI – müokardiinfarkt, HF – hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu, revask. – pärgarterite revaskulariseerimisprotseduur, HR – riskide suhe.

Eakad

Isikud vanuses ≥ 70 aastat

Liksisenatiidi efektiivsust ja ohutust teist tüüpi diabeediga isikutel vanuses ≥ 70 aastat hinnati topelpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus kestusega 24 nädalat. Uuringusse ei kaasatud hapraid, alatoitumuse riskiga patsiente, südame-veresoonkonna äsjase haigusjuhuga patsiente ning mõõduka kuni raske kognitiivse puudulikkusega patsiente. Kokku juhuslikustati 350 patsienti (suhtega 1:1). 37% kõigist patsientidest olid ≥ 75 -aastased (N=131) ning 31% oli mõõdukas neerukahjustus (N=107). Patsiendid said kaasuvat ravi suukaudselt manustatavate suhkurtõveravimitega stabiilses annuses ja (või) basaalinuliiniga. Sulfoonüluureapreparaate ja gliniide ei kasutatud koos basaalinuliiniga kaasuva ravina.

HbA1c keskmine uuringueelne väärtus 8,0% paranes liksisenatiidi toime olulisel määral (-0,64% võrreldes platseeboga; 95% CI: -0,81% kuni -0,464%; $p < 0,0001$).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Lyxumia'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist 2. tüüpi diabeediga patsientidele imendub liksisenatiid kiiresti ega sõltu manustatud annusest. Sõltumata annusest ja manustamisest ühekordselt või korduvalt on 2. tüüpi diabeediga patsientidel mediaanne t_{max} 1...3,5 tundi. Imendumiskiirus ei erine kliiniliselt olulisel määral, kui liksisenatiidi manustatakse subkutaanselt kõhu-, reie- või õlavarrepiirkonda.

Jaotumine

Liksisenatiid seondub mõõdukalt (55%) inimvalkudega.

Likisenaatiidi näiline jaotusruumala (V_z/F) pärast subkutaanset manustamist on ligikaudu 100 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Likisenaatiid eritub peptiidina glomerulaarfiltratsiooni teel, millele järgneb tubulaarne tagasiimendumine koos järgneva ainevahetusliku lagundamisega väiksemateks peptiidideks ja aminohapeteks, mis kaasatakse valguainevahetusse.

Korduvmanustamisel 2. tüüpi diabeediga patsientidele oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 3 tundi ja keskmine näiline kliirens (CL/F) ligikaudu 35 l/h.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega isikutel (Cockroft-Gault'i valemiga arvatud kreatiniini kliirens 60...90 ml/min) oli AUC 46% suurem, mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) 51% ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) 87%.

Maksakahjustusega patsiendid

Kuivõrd likisenaatiid eritub peamiselt neerude kaudu, ei uuritud farmakokineetikat ägeda või kroonilise maksakahjustusega patsientidel. Maksatalitlushäire ei mõjuta eeldatavasti likisenaatiidi farmakokineetikat.

Sugu

Sugu ei mõjuta likisenaatiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Rass

Euroopiidset, jaapani ja hiina päritolu isikuid hõlmanud farmakokineetiliste uuringute tulemusel ning europiidset ja aasia (Jaapani) päritolu patsiente hõlmanud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole etnilisel päritolul kliiniliselt olulist mõju likisenaatiidi farmakokineetikale.

Eakad

2. tüüpi diabeediga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole vanusel kliiniliselt olulist mõju likisenaatiidi farmakokineetikale.

Farmakokineetika uuringus eakate, diabeeti mittepõdevate uuritavatega oli pärast 20 µg likisenaatiidi manustamist likisenaatiidi AUC eakate populatsioonis (11 isikut vanuses 65...74 aastat ja 7 isikut vanuses ≥ 75 aastat) keskmiselt 29% suurem, võrreldes 18 isikuga vanuses 18...45 aastat, tõenäoliselt tingituna neerutalitluse langusest eakate vanuserühmas.

Kehakaal

Kehakaal ei mõjuta likisenaatiidi AUC-d kliiniliselt olulisel määral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

2-aastastes subkutaanse manustamisega kartsinogeensusuuringutes täheldati hiirtel ja rottidel mitte-letaalseid kilpnäärme C-rakkude kasvajaid, põhjustatuna arvatavasti mitte-genotoksilisest, GLP-1 retseptori vahendatud mehhanismist, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. C-rakkude hüperplaasiat ja adenoomi täheldati rottidel kõikide annuste korral ning taset, mille puhul kõrvaltoimeid ei teki (ingl *no observed adverse effect level*, NOAEL) ei olnud võimalik määratleda. Hiirtel tekkisid need toimed süsteemse saadavuse korral, mis ületab terapeutilise annusega inimesel saavutatavat taset 9,3 korda. Hiirtel ei täheldatud C-rakkude kartsinoomi ja rottidel ei tekkinud C-rakkude kartsinoomi süsteemse saadavuse korral, mis ületab terapeutilise annusega inimesel saavutatavat taset ligikaudu 990 korda. 2-aastastes subkutaanse manustamisega kartsinogeensusuuringus hiirtega oli 3 endomeetriumi kartsinoomi juhtu keskmise annuse rühmas, mis on statistiliselt oluline erinevus ja vastab 97-kordsele süsteemse saadavuse suhte. Raviga seotud toimet ei tuvastatud.

Loomkatsed ei näidanud otsest kahjulikku mõju isas- ja emasrottide fertiilsusele. Liksisenatiidiga ravitud koertel täheldati pöörduvaid munandi ja munandimanuse kahjustusi. Seonduvat mõju spermatogeneesile tervetel meestel ei täheldatud. Embrüonaalse ja lootearengu uuringutes täheldati rottidel liksisenatiidi kõikide annuste korral (5-kordne süsteemse saadavuse suhe inimesega võrreldes) ja jänestel suurte annuste korral (32-kordne süsteemse saadavuse suhe inimesega võrreldes) vääraarendeid, kasvu pidurdumist, luustumise aeglustumist ja luustiku defekte. Mõlemal liigil täheldati kergest toksilisust emasloomale, mis seisnes vähenenud söödatabimises ja kehakaalu languses. Gestatsiooni- ja laktatsiooniperioodil liksisenatiidi suuri annuseid saanud isasrottide kasv neonataalperioodis vähenes ja täheldati järglaste suremuse vähest tõusu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool 85%
Naatriumatsetaattriühüdraat
Metioniin
Metakresool
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrosiidi lahus (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast kasutamist: 14 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida eemal külmkambrist.

Pärast esmast kasutamist

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida kinnitatud nõelaga. Valguse eest kaitsmiseks hoida kate pen-süstliil.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist kolbampull koos (broombutüül-) kummist kolviga, alumiiniumist äärikorgi ja lamineeritud sulgurkaanega (broombutüülkumm toote poolel ja polüisopropeen väljaspool). Iga kolbampull on paigaldatud mittetäidetavasse pen-süstlisse.

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Üks roheline pen-süstel sisaldab 3 ml lahust, võimaldades manustada 14 annust 10 µg. Pakendis on 1 roheline pen-süstel.

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

Üks violetne pen-süstel sisaldab 3 ml lahust, võimaldades manustada 14 annust 20 µg. Pakendis on 1, 2 või 6 violetset pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui Lyxumia on külmunud, ei tohi seda enam kasutada.

Lyxumia manustamiseks võib kasutada ühekordseid pen-süstli nõelu moodsuga 29...32. Pen-süstli nõelad ei sisaldu pakendis.

Patsienti tuleb õpetada eemaldama nõela pärast igakordset manustamist vastavalt kohalikele nõuetele ning hoidma pen-süstlit ilma kinnitatud nõelata. See aitab vältida saastumist ja nõela ummistumist. Pen-süstlit tohib kasutada ainult üks patsient.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus
EU/1/12/811/001 (1 pen-süstel)

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus
EU/1/12/811/002 (1 pen-süstel)
EU/1/12/811/003 (2 pen-süstlit)
EU/1/12/811/004 (6 pen-süstlit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. veebruar 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pakend ravi alustamiseks

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 mikrogrammi (μg) liksisenatiidi (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 20 mikrogrammi (μg) liksisenatiidi (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks annus sisaldab 540 mikrogrammi metakresooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lyxumia on näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutel, et saavutada glükeemiline kontroll kombinatsioonis suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite ja /või basaalsuliiniga, kui need koos dieedi ja kehalise koormusega ei ole küllaldased adekvaatse glükeemilise kontrolli saavutamiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.1 - olemasolevad andmed erinevate kombinatsioonide kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Alustusannus: liksisenatiidi manustamist alustatakse annusega 10 μg üks kord ööpäevas 14 päeva vältel.

Säilitusannus: liksisenatiidi fikseeritud säilitusannus on 20 μg üks kord ööpäevas alates 15. päevast.

Kui Lyxumia lisatakse käimasolevale ravile metformiiniga, võib metformiini manustamist jätkata samas annuses.

Kui Lyxumia lisatakse käimasolevale ravile sulfonüüluurea või basaalsuliiniga, peab kaaluma sulfonüüluurea või basaalsuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemiaohtu. Lyxumia't ei tohi kasutada kombinatsioonis basaalsuliini ja sulfonüüluureaga suurenenud hüpoglükeemiaohtu tõttu (vt lõik 4.4).

Ravi Lyxumia'ga ei nõua kindlaviisilist veresuhkru jälgimist. Kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea või basaalsuliiniga võib siiski osutada vajalikuks veresuhkru jälgimine või iseseisev jälgimine patsiendi poolt, et kohandada sulfonüüluurea või basaalsuliini annust.

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine vanuse alusel ei ole vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus puudub ja seetõttu ei soovitata neid patsiente liksisenatidiga ravida (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Liksisenatiidi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lyxumia't süstitakse subkutaanselt reie, kõhu või õlavarre piirkonda. Lyxumia't ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Süstitakse üks kord ööpäevas, mistahes söögikorrale eelneva tunni vältel. On eelistatav, et Lyxumia söögikorraga seotud süst tehakse iga päev enne sama söögikorda, kui sobivaim söögikord on valitud. Kui annus ununeb manustamata, tuleb see süstida järgmisele söögikorrale eelneva tunni vältel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

1. tüüpi diabeediga patsientide ravikogemus liksisenatiidiga puudub ja seda ei tohi kasutada nende patsientide raviks. Liksisenatiidi ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Äge pankreatiit

Glükagoonitaolise peptiid 1 (GLP-1) retseptori agonistide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeohuga. Liksisenatiidiga on teatatud mõnest ägeda pankreatiidi juhust, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Patsiente peab teavitama ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest, nt kestev tugev kõhuvalu. Pankreatiidikahtluse korral tuleb liksisenatiidi manustamine katkestada ning, kui äge pankreatiit leiab kinnitust, ei tohi ravi liksisenatiidiga taasalustada. Varasemalt pankreatiiti põdenud patsientidega peab olema ettevaatlik.

Raskekujuline seedetrakti haigus

GLP-1 retseptori agonistid võivad olla seotud seedetrakti kõrvaltoimetega. Liksisenatiidi ei ole uuritud raske seedetrakti haigusega, k.a raske gastropareesiga patsientidel ja seetõttu ei soovitata neid patsiente liksisenatiidiga ravida.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniinikliirens vähem kui 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus puudub. Ravimit ei soovitata raskekujulise neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hüopoglükeemia

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi Lyxumia ja basaalinisuliiniga või sulfonüüluureaga, võib olla suurem oht hüopoglükeemia tekkeks. Hüopoglükeemiaohtu vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea või basaalinisuliini annuse vähendamist (vt lõik 4.2). Liksisenatiidi ei tohi kasutada kombinatsioonis basaalinisuliini ja sulfonüüluureaga suurenenud hüopoglükeemiaohtu tõttu.

Kaasuvad ravimid

Mao tühjenemise aeglustumine liksisenatiidi tõttu võib vähendada suukaudselt manustatud ravimite imendumist. Liksisenatiidi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes võtavad suukaudseid ravimeid, mis vajavad kiiret imendumist seedetraktist, hoolikat kliinilist jälgimist või on kitsa terapeutilise vahemikuga. Erisoovitused selliste ravimite võtmiseks on lõigus 4.5.

Uurimata populatsioonid

Liksisenatiidi kombinatsiooni dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitoritega ei ole uuritud.

Dehüdratsioon

Liksisenatiidiga ravitavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust dehüdratsiooniohust seoses seedetrakti kõrvaltoimetega, et rakendada abinõusid vedelikuvaeguse vältimiseks.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab metakresooli, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba.“

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liksisenatiid on peptiid ja ei metaboliseeru tsütokroom P450 vahendusel. Liksisenatiid ei mõjutanud tsütokroom P450 isoensüüme ja humaantransportvalke *in vitro* uuringutes.

Mao tühjenemise aeglustumine liksisenatiidi toimel võib vähendada suu kaudu manustatavate ravimite imendumist. Patsiente, kes võtavad kitsa terapeutilise vahemikuga või hoolikat kliinilist jälgimist nõudvaid ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida, eriti ravi alustamisel liksisenatiidiga. Neid ravimeid tuleb võtta kindlaksmääratud viisil liksisenatiidi suhtes. Kui neid ravimeid tuleb manustada söögi ajal, tuleb patsientidele soovitada võtta neid võimalusel selle toidukorraga, kui liksisenatiidi ei manustata. Patsiente tuleb nõustada, et nad võtaksid suu kaudu manustatavaid ravimeid, mille toime sõltub lävendkontsentratsioonist (nt antibiootikumid), kas 1 tund enne või 4 tundi pärast liksisenatiidi süstmist.

Gastroresistentseid ravimvorme, milles sisalduv toimeaine võib maos laguneda, tuleb võtta kas 1 tund enne või 4 tundi pärast liksisenatiidi süstmist.

Paratsetamool

Paratsetamooli kasutati mudelravimina, et hinnata liksisenatiidi mõju mao tühjenemisele.

Paratsetamooli AUC ja $t_{1/2}$ ei muutunud pärast ühekordset manustamist annuses 1000 mg ükskõik mis ajal (enne või pärast liksisenatiidi süstmist). 1 või 4 tundi pärast 10 µg liksisenatiidi manustamist paratsetamooli C_{max} langes vastavalt 29% ja 31% ning mediaanne t_{max} hilines vastavalt 2,0 ja 1,75 tundi. 20 µg säilitusannuse korral on ennustatav paratsetamooli t_{max} edasine hilinemine ja C_{max} vähenemine.

Kui paratsetamooli manustati 1 tund enne liksisenatiidi, siis paratsetamooli C_{max} ja t_{max} ei muutunud.

Nende tulemuste põhjal ei ole paratsetamooli annuse kohandamine vajalik, kuid paratsetamooli manustamisel 1...4 tundi pärast liksisenatiidi on täheldatud t_{max} hilinemist, millega peab arvestama, kui on vajalik toime kiire algus.

Suukaudsed kontratseptiivid

Suukaudse rasestumisvastase ravimi (etinüülestradiool 0,03 mg/levonorgestreel 0,15 mg) ühekordse annuse manustamisel 1 tund enne või 11 tundi pärast 10 µg liksisenatiidi etinüülestradiooli ja levonorgestreeli C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ ja t_{max} ei muutunud.

Suukaudse kontratseptiivi manustamine 1 tund enne või 4 tundi pärast liksisenatiidi ei mõjutanud etinüülestradiooli ja levonorgestreeli AUC ja $t_{1/2}$, kuid etinüülestradiooli C_{max} langes vastavalt 52% ja 39%, levonorgestreeli C_{max} vastavalt 46% ja 20% ning mediaanne t_{max} hilines 1...3 tundi.

C_{max} langus on piiratud kliinilise tähendusega ja suukaudse kontratseptiivi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Atorvastatiin

20 µg liksisenatiidi ja 40 mg atorvastatiini samaaegsel manustamisel hommikuti 6 päeva vältel atorvastatiini süsteemne saadavus ei muutunud, kuid C_{\max} langes 31% ja t_{\max} hilines 3,25 tundi. Kui atorvastatiini manustati õhtuti ja liksisenatiidi hommikuti, siis t_{\max} sellist hilinemist ei täheldatud, kuid atorvastatiini AUC tõusis 27% ja C_{\max} 66%. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised ja seetõttu ei ole atorvastatiini annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

25 mg varfariini ja 20 µg liksisenatiidi korduvate annuste samaaegne manustamine ei mõjutanud AUC-d ja INR-i (rahvusvaheline normitud suhtarv), kuid C_{\max} langes 19% ja t_{\max} hilines 7 tundi. Nende andmete põhjal ei ole varfariini annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik, kuid varfariiniga ja/või kumariini derivaatidega ravitavatel patsientidel on soovitatav sageli kontrollida INR-i, kui alustatakse või lõpetatakse ravi liksisenatiidiga.

Digoksiin

20 µg liksisenatiidi ja 0,25 mg digoksiini samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini AUC-d püsikontsentratsiooni tingimustes. Digoksiini t_{\max} hilines 1,5 tundi ja C_{\max} langes 26%. Nende tulemuste põhjal ei ole digoksiini annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik.

Ramipriil

20 µg liksisenatiidi ja 5 mg ramipriili samaaegsel manustamisel 6 päeva vältel tõusis ramipriili AUC 21%, kuid C_{\max} langes 63%. Aktiivse metaboliidi (ramiprilaadi) AUC ja C_{\max} ei muutunud. Ramipriili ja ramiprilaadi t_{\max} hilines ligikaudu 2,5 tundi. Nende tulemuste põhjal ei ole ramipriili annuse kohandamine samaaegsel manustamisel liksisenatiidiga vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Lyxumia't ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Rasedus

Lyxumia kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Lyxumia't ei tohi kasutada raseduse ajal. Selle asemel on soovitatav kasutada insuliini. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi Lyxumia'ga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas Lyxumia eritub rinnapiima. Lyxumia't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Liksisenatiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea või basaalsuliiniga peab patsientidele soovitama ettevaatusabinõusid hüpotükeemia vältimiseks autojuhtimise või masinate käsitsemise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Lyxumia't on manustatud üle 2600 patsiendile kas monoterapiiana või kombinatsioonis metformiiniga, sulfonüüluureaga (koos metformiiniga või ilma) või basaalsuliiniga (koos

metformiiniga või sulfonüüluureaga või ilma) 8 suures platseebo- või aktiivkontrolliga III faasi uuringus.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja mööduvad. Lisaks tekkis hüpoglükeemia (kui Lyxumia't manustati kombinatsioonis sulfonüüluurea ja/või basaalsuliiniga) ja peavalu. Allergilistest reaktsioonidest teatati 0,4% Lyxumia'ga ravitud patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati platseebo- või aktiivkontrolliga III faasi uuringutes kogu raviperioodi vältel. Tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mille tekkesagedus oli >5%, kui kõrvaltoime tekkesagedus Lyxumia'ga ravitud patsientidel oli kõrgem kui kõikide võrdlusravimitega ravitud patsientidel. Tabelis on ka Lyxumia rühmakõrvaltoimed tekkesagedusega $\geq 1\%$, kui tekkesagedus oli 2 korda kõrgem kui sagedus kõikide võrdlusravimite kohta.

Kõrvaltoimete tekkesagedus on määratletud järgmiselt: väga sage, $\geq 1/10$; sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt, $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv, $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$; väga harv, $< 1/10000$.

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud sageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati platseebo- või aktiivkontrolliga III faasi uuringutes kogu raviperioodi vältel (k.a perioodil, mis järgnes peamisele, 24-nädalasele raviperioodile ≥ 76 -nädalase ravikestusega uuringutes).

| Organsüsteemi klass | Tekkesagedus | | | |
|--|--|--|-----------------------------|---------------------------|
| | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Gripp Ülemiste hingamisteede infektsioon Tsüstiit Viirusinfektsioon | | |
| Immuunsüsteemi häired | | | Anafülaktiline reaktsioon | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpoglükeemia (kombinatsioonravil sulfonüüluurea ja/või basaalsuliiniga) | Hüpoglükeemia (kombinatsioonravil ainult metformiiniga) | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Pööratustunne Unisus | | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus | Düspepsia | | Mao hilinenud tühjenemine |
| Maksa ja sapiteede häired | | | Kolelitiias Koletsüstiit | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | Urtikaaria | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Seljavalu | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Süstekoha sügelus | | |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpopglükeemia

Lyxumia monoterapia korral tekkis sümptomaatiline hüpopglükeemia 1,7% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 1,6% platseebot saanud patsientidest. Lyxumia kasutamisel kombinatsioonis ainult metformiiniga tekkis sümptomaatiline hüpopglükeemia kogu raviperioodi vältel 7,0% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 4,8% platseebot saanud patsientidest.

Patsientidel, kellele manustati Lyxumia't kombinatsioonis sulfonüüluurea ja metformiiniga, tekkis sümptomaatiline hüpopglükeemia kogu raviperioodi vältel 22,0% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 18,4% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 3,6%). Lyxumia kasutamisel kombinatsioonis basaalsuliiniga koos metformiiniga või ilma, tekkis sümptomaatiline hüpopglükeemia kogu raviperioodi vältel 42,1% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 38,9% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 3,2%).

Kui Lyxumia't manustati koos ainult sulfonüüluureaga, tekkis sümptomaatiline hüpopglükeemia kogu raviperioodi vältel 22,7% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 15,2% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 7,5%). Kui Lyxumia't manustati koos sulfonüüluurea ja basaalsuliiniga, tekkis sümptomaatiline hüpopglükeemia 47,2% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 21,6% platseebot saanud patsientidest (absoluutne erinevus 25,6%).

Raske sümptomaatilise hüpopglükeemia üldine esinemissagedus III faasi platseebokontrolliga uuringutes kogu raviperioodi vältel vastas määratlusele aeg-ajalt (0,4% liksisenatiidiga ravitud patsientidest ja 0,2% platseebot saanud patsientidest).

Seedetrakti häired

Iiveldus ja oksendamine olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati peamise, 24-nädalase raviperioodi vältel. Iiveldust tekkis rohkem liksisenatiidi rühmas (26,1%) kui platseeborühmas (6,2%) ning oksendamist tekkis rohkem liksisenatiidi rühmas (10,5%) kui platseeborühmas (1,8%). Need olid enamasti kerged ja mööduvad ning tekkisid esimese 3 nädala vältel pärast ravi alustamist. Seejärel need leevenesid progresseeruvalt järgmistel ravinädalatel.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest teatati 3,9% Lyxumia'ga ravitud patsientidest ja 1,4% platseebot saanud patsientidest 24-nädalase peamise raviperioodi vältel. Enamik reaktsioonidest olid raskusastmelt kerged ning tavaliselt ei olnud vajadust ravi lõpetada.

Immunogeensus

Kooskõlas proteiine või peptiide sisaldavate ravimite potentsiaalse immunogeensususega võivad Lyxumia'ga ravitud patsientidel tekkida liksisenatiidivastased antikehad ning platseebokontrolliga uuringute peamise, 24-nädalase raviperioodi lõpuks oli 69,8% liksisenatiidiga ravitud patsientidest antikehade leid positiivne. Positiivse antikehade leiuga patsientide osakaal kogu 76-nädalase raviperioodi lõpuks oli sarnane. 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks oli 32,2% positiivse antikehade leiuga patsientidest antikehade kontsentratsioon allpool kvantitatiivse määramise piiri ja kogu 76-nädalase raviperioodi lõpuks oli 44,7% patsientidest antikehade kontsentratsioon allpool kvantitatiivse määramise piiri. Pärast ravi peatamist jälgiti mõnel antikehade leiuga patsiendil antikehade olukorda; kolme kuuga langes protsentuaalne osakaal ligikaudu tasemele 90% ning kuue või enama kuuga tasemele 30%.

HbA_{1c} lähteväärtuse muutus oli sarnane sõltumata antikehade leiust (positiivne või negatiivne). 79,3% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, kellel oli määratud HbA_{1c} väärtus, oli antikehade leid negatiivne või see oli allpool kvantitatiivse määramise piiri ning ülejäänud 20,7% patsientidest oli antikehade kontsentratsioon kvantitatiivselt määratav. Kõrgeima antikehade kontsentratsiooniga patsientide alarühmas (5,2%) oli HbA_{1c} keskmine paranemine 24. ja 76. nädalal kliiniliselt oluline, kuid veresuhkru ravivastus varieerus ja 1,9% patsientidest HbA_{1c} ei langenud.

Antikehade leid (positiivne või negatiivne) ei võimalda ennustada HbA_{1c} langust individuaalsel patsiendil.

Üldine ohutusprofiil antikehade leiuga seoses ei erinenud, välja arvatud süstekoha reaktsioonide sagenemine (positiivse antikehade leiuga patsientidel 4,7%, võrreldes negatiivse antikehade leiuga patsientidega kogu raviperioodi vältel). Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged, sõltumata antikehade leiust.

Ristreaktiivsus endogeense glükagooni või GLP-1 suhtes puudus.

Allergilised reaktsioonid

24-nädalasel peamisel raviperioodil teatati liksisenatiidiga võimalikult seotud allergilistest reaktsioonidest (nt anafülaktiline reaktsioon, angioödeem ja urtikaaria) 0,4% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, samas kui võimalikult seotud allergilised reaktsioonid tekkisid vähem kui 0,1% platseebot saanud patsientidest.

Anafülaktilistest reaktsioonidest teatati 0,2% liksisenatiidiga ravitud patsientidest; platseeborühmas neid ei olnud. Enamik teatatud allergilistest reaktsioonidest olid raskusastmelt kerged. Liksisenatiidi kliiniliste uuringute ajal teatati ühest anafülaktoitse reaktsiooni juhust.

Südame löögisagedus

Uuringus tervete vabatahtlikega täheldati südame löögisageduse mööduvat kiirenemist pärast liksisenatiidi manustamist annuses 20 µg. Liksisenatiidiga ravitud patsientidel on teatatud südame rütmihäiretest, eriti tahhükardia (0,8% vs <0,1%) ja palpitatsioonid (1,5% vs 0,8%) võrdluses platseeboga.

Ravi katkestamine

24-nädalasel peamisel raviperioodil katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 7,4% Lyxumia'ga ravitud patsientidest ja 3,2% platseeborühma patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni liksisenatiidi rühmas, olid iiveldus (3,1%) ja oksendamine (1,2%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati 2. tüüpi diabeediga patsientidele liksisenatiidi kuni 30 µg kaks korda päevas 13-nädalase uuringu vältel. Täheldati seedetrakti kõrvaltoimete sagenemist. Üleannustamise korral tuleb alustada asjakohast toetavat ravi sõltuvalt patsiendi kliinilistest nähtudest ja sümptomitest ning liksisenatiidi annust tuleb vähendada kuni määratud annuseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ03

Toimemehhanism

Liksisenatiid on selektiivne GLP-1 retseptori agonist. GLP-1 retseptor on endogeense GLP-1 toimesihtmärk (GLP-1 on endogeenne inkretiinhormoon, mis võimaldab glükoos-sõltuvat insuliini sekretsiooni kõhunäärme beetarakkudes).

Liksisenatiidi toimet vahendab spetsiifiline koosmõju GLP-1 retseptoritega, mis suurendab tsüklilise adenosiinmonofosfaadi (cAMP) sisaldust rakkudes. Liksisenatiid stimuleerib insuliini sekretsiooni, kui veresuhkur tõuseb, kuid mitte normoglükeemia korral, mis vähendab hüpoglükeemiaohtu. Paralleelselt pärsitakse glükagooni sekretsiooni. Hüpoglükeemiapuhune glükagooni sekretsioonil põhinev päästemehhanism säilib.

Liksisenatiid aeglustab mao tühjenemist, aeglustades niimoodi toidus sisalduva glükoosi jõudmist vereringesse.

Farmakodünaamilised toimed

Manustatuna üks kord ööpäevas parandab liksisenatiid glükeemilist kontrolli 2. tüüpi diabeediga patsientidel vahetu ja püsiva toime kaudu vere suhkrusisaldusele nii söögijärgselt kui tühja kõhu korral.

Toimet söögijärgsele vere suhkrusisaldusele kinnitas 4-nädalane võrdlusuuring liraglutiidiga, manustatuna annuses 1,8 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga. Vahemikus $AUC_{0:30-4:30h}$ oli vereplasma glükoosi lähteväärtuse muutus pärast proovieinet liksisenatiidi rühmas -12,61 t*mmol/l (-227,25 t*mg/dl) ja liraglutiidi rühmas -4,04 t*mmol/l (-72,83 t*mg/dl). Seda kinnitas ka 8-nädalane võrdlusuuring liraglutiidiga, manustatuna enne hommikusööki, kombinatsioonis glargiininsuliiniga koos metformiiniga või ilma.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lyxumia kliinilist efektiivsust ja ohutust hinnati üheksas juhuslikustatud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga kliinilises uuringus, mis hõlmasid 4508 teist tüüpi diabeediga patsienti, kellest 2869 patsienti (47,5% mehed ja 52,5% naised ning 517 vanuses ≥ 65 aastat) jagati juhuvalikuna liksisenatiidi rühma.

Lyxumia efektiivsust hinnati ka kahes juhuslikustatud, avatud meetodil aktiivse võrdlusravimiga (*versus* eksenatiid või glulisiin-insuliin) uuringus ning ühes söögiaegse manustamisega uuringus (kokku 1067 patsienti, kes jagati juhuvalikuna liksisenatiidi rühma).

Lyxumia efektiivsust ja ohutust patsientidel, kes on vanemad kui 70 aastat hinnati spetsiaalses platseebokontrolliga uuringus (176 patsienti juhuvalikuna liksisenatiidi rühmas, k.a 62 patsienti vanuses ≥ 75 aastat).

Lisaks kaasati topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, südame-veresoonkonna tulemusnäitajatega uuringusse (ELIXA) 6068 teist tüüpi diabeediga patsienti, kellel oli eelnev äge koronaarsündroom (3034 patsienti juhuvalikuna liksisenatiidi rühma, k.a 198 patsient vanuses ≥ 75 aastat ja 655 patsienti mõõduka neerukahjustusega).

Lõpulejõudnud III faasi uuringutes täheldati, et ligikaudu 90% patsientidest oli pärast 24-nädalast peamist raviperioodi võimeline jätkama ravi üks kord ööpäevas manustava Lyxumia säilitusannusega 20 µg.

- Glükeemiline kontroll

Täiendava ravimina kombinatsioonravis suukaudsete suhkurtõve ravimitega

Lyxumia, kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea, pioglitasoni või mõlemaga, langetas 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks platseeboga võrreldes kliiniliselt ja statistiliselt olulisel määral HbA_{1c} -d ning veresuhkrut tühja kõhu korral ja söögijärgselt, 2 tundi pärast proovieinet (tabelid 2 ja 3). HbA_{1c} langus oli oluline nii hommikuse kui õhtuse manustamise korral üks kord ööpäevas. Toime HbA_{1c} -le püsis pikaajalistes uuringutes kuni 76 nädalat.

Lisatuna ravile ainult metformiiniga

Tabel 2. Platseebokontrolliga uuringud kombinatsioonravis metformiiniga (24 nädala tulemused).

| Metformiin kaasuva ravimina | | | | | |
|--|-----------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=160) | Platseebo (N=159) | Liksisenatiid 20 µg | | Platseebo (N=170) |
| | | | Hommikul (N=255) | Õhtul (N=255) | |
| Keskmine HbA_{1c} (%) | | | | | |
| Lähteväärtus | 7,99 | 8,03 | 8,07 | 8,07 | 8,02 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil (<i>Least square mean</i>) | -0,92 | -0,42 | -0,87 | -0,75 | -0,38 |
| Patsiendid (%), kellel saavutati HbA_{1c} <7,0% | 47,4 | 24,1 | 43,0 | 40,6 | 22,0 |
| Keskmine kehakaal (kg) | | | | | |
| Lähteväärtus | 90,30 | 87,86 | 90,14 | 89,01 | 90,40 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -2,63 | -1,63 | -2,01 | -2,02 | -1,64 |

Aktiivkontrolliga uuringus oli HbA_{1c} langus patsientidel, kellele manustati Lyxumia't üks kord ööpäevas, 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks -0,79% ja patsientidel, kellele manustati eksenatiidi kaks korda ööpäevas -0,96%, keskmise erinevusega 0,17% (95% CI: 0,033; 0,297) ning patsientide osakaal, kellel saavutati HbA_{1c} tase alla 7%, oli liksisenatiidi rühmas (48,5%) ja eksenatiidi rühmas (49,8%) samaväärne.

Iivelduse esinemissagedus liksisenatiidi rühmas oli 24,5% ja kaks korda päevas manustatava eksenatiidi rühmas 35,1% ning sümptomaatilise hüpoglükeemia esinemissagedus 24-nädalasel peamisel raviperioodil oli liksisenatiidiga 2,5% ja eksenatiidiga 7,9%.

24-nädalases avatud uuringus oli enne peamist päevast söögikorda manustatud liksisenatiid samaväärne enne hommikusööki manustatud liksisenatiidiga HbA_{1c} languse seisukohalt (lähteväärtuse muutuse keskmine väärtus vähimruutude meetodil: -0,65% versus 0,74%). HbA_{1c} sarnast langust täheldati sõltumata sellest, milline söögikord oli peamine (hommiku-, lõuna- või õhtusöök). Uuringu lõpuks saavutati 43,6% patsientidest peamise söögikorra rühmas ja 42,8% patsientidest hommikusöögi rühmas HbA_{1c} väärtus alla 7%. Iiveldusest teatati peamise söögikorra rühmas 14,7% ja hommikusöögi rühmas 15,5% patsientidest ning sümptomaatilisest hüpoglükeemiast vastavalt 5,8% ja 2,2% patsientidest.

Lisatuna ravile ainult sulfonüüluureaga või sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsioonravile

Tabel 3. Platseebokontrolliga uuring kombinatsioonravis sulfonüüluureaga (24 nädala tulemused).

| Kaasuva ravimina sulfonüüluurea koos metformiiniga või ilma | | |
|---|--------------------------------|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=570) | Platseebo (N=286) |
| Keskmine HbA_{1c} (%) | | |
| Lähteväärtus | 8,28 | 8,22 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,85 | -0,10 |
| Patsiendid (%), kellel saavutati HbA_{1c} <7,0% | 36,4 | 13,5 |

| Kaasuva ravimina sulfonüüluurea koos metformiiniga või ilma | | |
|---|--------------------------------|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=570) | Platseebo (N=286) |
| Keskmine kehakaal (kg) | | |
| Lähteväärtus | 82,58 | 84,52 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -1,76 | -0,93 |

Lisatuna pioglitasoni monoterapiale või pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonravile

Kliinilises uuringus patsientidega, kellel pioglitasoniga ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli, langes HbA_{1c} liksisenatiidi lisamisel pioglitasoni monoterapiale või pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonravile 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks 0,90% ja platseeborühmas 0,34% lähteväärtusest. HbA_{1c} tase alla 7% saavutati 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks 52,3% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 26,4% platseeborühmas. 24-nädalase peamise raviperioodi ajal teatati iiveldusest liksisenatiidi rühmas 23,5% ja platseeborühmas 10,6% ning hüpoglükeemiast 3,4% liksisenatiidi patsientidest, võrreldes 1,2% platseeborühmas.

Täiendava ravimina kombinatsioonravis basaalinisuliiniga

Lyxumia, manustatuna koos ainult basaalinisuliiniga, koos basaalinisuliiniga kombinatsioonis metformiiniga või koos basaalinisuliiniga kombinatsioonis sulfonüüluureaga, langetas platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral HbA_{1c}-d ja söögijärgset veresuhkrut 2 tundi pärast proovieinet.

Tabel 4. Platseebokontrolliga uuringud kombinatsioonravis basaalinisuliiniga (24 nädala tulemused).

| | Basaalinisuliin kaasuva ravimina koos metformiiniga või ilma | | Basaalinisuliin kaasuva ravimina koos sulfonüüluureaga või ilma* | |
|--|--|----------------------|--|----------------------|
| | Liksisenatiid 20 µg (N=237) | Platseebo (N=166) | Liksisenatiid 20 µg (N=154) | Platseebo (N=157) |
| Keskmine HbA_{1c} (%) | | | | |
| Lähteväärtus | 8,39 | 8,38 | 8,53 | 8,53 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,74 | -0,38 | -0,77 | 0,11 |
| Patsiendid (%), kellel saavutati HbA_{1c} <7,0% | 28,3 | 12,0 | 35,6 | 5,2 |
| Keskmine ravikestus basaalinisuliiniga enne uuringut (aastad) | 3,06 | 3,2 | 2,94 | 3,01 |
| Basaalinisuliini annuse keskmine muutus (Ü) | | | | |
| Lähteväärtus | 53,62 | 57,65 | 24,87 | 24,11 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -5,62 | -1,93 | -1,39 | -0,11 |
| Keskmine kehakaal (kg) | | | | |
| Lähteväärtus | 87,39 | 89,11 | 65,99 | 65,60 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -1,80 | -0,52 | -0,38 | 0,06 |

* asiaatide populatsioonis

Kliiniline uuring hõlmas varasemalt insuliiniga ravimata patsiente, kelle glükeemiline kontroll suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega oli ebapiisav. Uuring koosnes 12-nädalasest kaasamisperioodist, mille vältel alustati ravi glargiin-insuliiniga ja tiitriti annust, ning 24-nädalasest raviperioodist, mille vältel patsientidele manustati kas liksisenatiidi või platseebot kombinatsioonis glargiin-insuliini ja metformiiniga koos tiasolidiindiooniga või ilma. Glargiin-insuliini annust tiitriti kogu selle perioodi vältel.

12-nädalase kaasamisperioodi vältel oli insuliini lisamise ja tiitrimise tulemuseks HbA_{1c} langus ligikaudu 1%. Liksisenatiidi lisamine andis oluliselt suurema HbA_{1c} languse 0,71% liksisenatiidi rühmas, võrreldes 0,40% platseeborühmas. HbA_{1c} tase alla 7% saavutati 24-nädalase raviperioodi lõpuks 56,3% liksisenatiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 38,5% platseeborühmas.

24-nädalase raviperioodi vältel teatas 22,4% liksisenatiidiga ravitud patsientidest vähemalt ühest sümptomaatilise hüpoglükeemiajuhust, võrreldes 13,5% platseeborühmas. Hüpopglükeemia tekkesagedus tõusis peamiselt liksisenatiidi rühmas esimesel 6 ravinädalal ja oli seejärel samaväärne platseeborühmaga.

2. tüüpi diabeediga patsiendid, kes said kombinatsioonravi basaalinisuliini ja 1...3 suukaudse suhkurtõve ravimiga, kaasati avatud randomiseeritud uuringusse insuliinravi intensiivistamiseks. Pärast 12-nädalast glargiin-insuliini optimaalse annuse tiitrimist kaasava metformiiniga või ilma randomiseeriti ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsiendid saama täiendavalt ühe annuse liksisenatiidi või glulisiin-insuliini üks kord ööpäevas (mõlemad enne suurimat toidukorda) või glulisiin-insuliini kolm korda ööpäevas 26 nädala vältel.

HbA_{1c} languse tase oli rühmade vahel võrreldav (tabel 5).

Vastupidiselt mõlemale glulisiin-insuliini raviskeemile vähendas liksisenatiid kehakaalu (tabel 5). Sümptomaatiliste hüpoglükeemiajuhtude sagedus oli liksisenatiidiga madalam (36%) kui glulisiin-insuliiniga, manustatuna üks kord ööpäevas ja kolm korda ööpäevas (vastavalt 47% ja 52%).

Tabel 5. Aktiivkontrolliga uuring kombinatsioonravina basaalinisuliiniga koos metformiiniga või ilma (26. nädala tulemused) – modifitseeritud ravikavatsuslikus (mITT) ja ohutuspopulatsioonis

| | Liksisenatiid | Glulisiin-insuliin 1 kord ööpäevas | Glulisiin-insuliin 3 korda ööpäevas |
|--|---------------|---------------------------------------|--|
| Keskmine HbA_{1c} (%) | N = 297 | N = 298 | N = 295 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,63 | -0,58 | -0,84 |
| Liksisenatiidi tulemuse keskmine erinevus vähimruutude meetodil (standardviga), võrreldes 95% CI | | -0,05 (0,059) (-0,170 kuni 0,064) | 0,21 (0,059) (0,095 kuni 0,328) |
| Keskmine kehakaal | N = 297 | N = 298 | N = 295 |
| Lähteväärtuse keskmine muutus vähimruutude meetodil | -0,63 | +1,03 | +1,37 |
| Liksisenatiidi tulemuse keskmine erinevus vähimruutude meetodil (standardviga), võrreldes 95% CI | | -1,66 (0,305) (-2,257 kuni -1,062) | -1,99 (0,305) (-2,593 kuni -1,396)* |

*p<0,0001

- Veresuhkur tühja kõhuga

Platseebokontrolliga uuringutes 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks Lyxumia'ga saavutatud paastuveresuhkru lähteväärtuse langus oli vahemikus 0,42 mmol/l...1,19 mmol/l (7,6...21,4 mg/dl).

- Söögijärgne veresuhkur

Ravi Lyxumia'ga langetas söögijärgset veresuhkrut 2 tundi pärast proovieinet statistiliselt olulisel määral rohkem kui platseebo mistahes kaasuva ravi foonil.

Kõikide uuringute põhjal, kus söögijärgset veresuhkrut mõõdeti, oli Lyxumia'ga saavutatud lähteväärtuse langus 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks vahemikus 4,51 mmol/l...7,96 mmol/l (81,2...143,3 mg/gl); 26,2%...46,8% patsientidest oli 2 tundi pärast sööki mõõdetud veresuhkru väärtus alla 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Kehakaal

Ravi Lyxumia'ga kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga andis tulemuseks püsiva kehakaalu muutuse lähteväärtusest vahemikus -1,76 kg...-2,96 kg 24-nädalase peamise raviperioodi lõpuks.

Kehakaalu muutust lähteväärtusest vahemikus -0,38 kg...-1,80 kg täheldati ka patsientidel, keda raviti liksisenatiidiga kombinatsioonis basaalinisuliiniga stabiilses annuses koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma.

Patsientidel, kellel alustati ravi insuliiniga uue ravimina, jäi kehakaal liksisenatiidi rühmas peaaegu muutumatuks, kuid tõusis platseeborühmas.

Pikaajalistes uuringutes püsis kehakaalu langus kuni 76 nädalat.

Kehakaalu langus ei olnud seotud iivelduse ja oksendamise tekkega.

- Beetarakkude funktsioon

Lyxumia kliinilised uuringud näitavad beetarakkude funktsiooni paranemist, mõõdetuna beetarakkude funktsiooni homöostaasi mudeli (ingl *homeostasis model assessment for beta-cell function*, HOMA-β) põhjal.

2. tüüpi diabeediga patsientidel (n=20) on pärast Lyxumia ühekordset manustamist näidatud insuliini sekretsiooni esimese faasi taastumist ja teise faasi paranemist vastusena glükoosi boolussüstile veeni.

- Südame-veresoonkonna hindamine

Kõikides platseebokontrolliga III faasi uuringutes ei täheldatud 2. tüüpi diabeediga patsientidel südame keskmise löögisageduse kiirenemist.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldati keskmise süstoolse rõhu langust kuni 2,1 mmHg ja diastoolse rõhu langust kuni 1,5 mmHg.

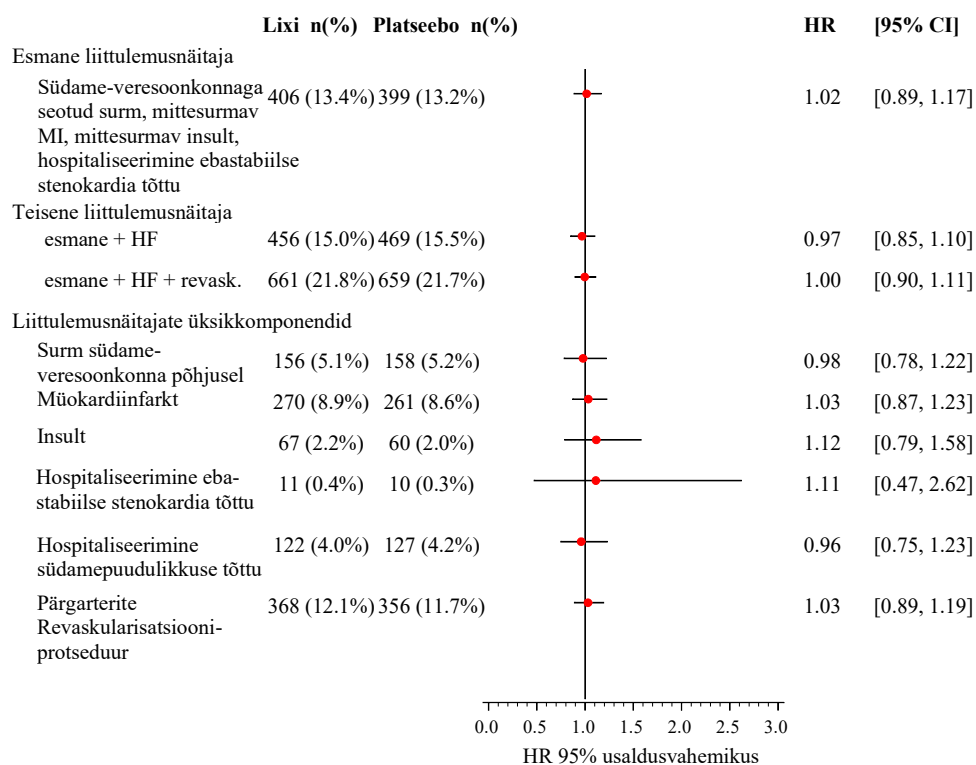
ELIXA oli juhuslikustatud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, rahvusvaheline uuring, milles hinnati südame-veresoonkonna tulemusnäitajaid ravi ajal liksisenatiidiga teist tüüpi diabeediga patsientidel pärast äsjast ägedat koronaarsündroomi.

Kokku 6068 patsienti jagati juhuvalikuna suhtes 1:1 kas platseebo- või liksisenatiidi rühma, mida esimesel kahel nädalal manustati alustusannuses 10 µg ja seejärel 20 µg.

Üheksakümmend kuus protsenti kummagi rühma patsientidest lõpetas uuringu vastavalt uuringuplaanile ning elulised parameetrid olid uuringu lõpus teada 99,0% patsientidest liksisenatiidi rühmas ja 98,6% patsientidest platseeborühmas. Ravi mediaanne kestus oli liksisenatiidi rühmas 22,4 kuud ja platseeborühmas 23,3 kuud ning jälgimisperioodi mediaanne kestus oli vastavalt 25,8 kuud ja 25,7 kuud. HbA1c keskmine (±standardhälve) väärtus oli liksisenatiidi rühmas 7,72 (±1,32)% ja platseeborühmas 7,64 (±1,28)% ning 24. kuul vastavalt 7,46 (±1,51)% ja 7,61 (±1,48)%.

Esmase ja teisese liittulemusnäitaja ning neis sisalduvate üksikomponentide tulemused on esitatud joonisel 1.

Joonis 1. Ravikavatsusliku populatsiooni südame-veresoonkonna iga individuaalse tulemusnäitaja analüüsi tulemuste blobogramm.



MI – müokardiinfarkt, HF – hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu, revask. – pärgarterite revaskulariseerimisprotseduur, HR – riskide suhe.

Eakad

Isikud vanuses ≥ 70 aastat

Liksisenatiidi efektiivsust ja ohutust teist tüüpi diabeediga isikutel vanuses ≥ 70 aastat hinnati topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus kestusega 24 nädalat. Uuringusse ei kaasatud hapraid, alatoitumuse riskiga patsiente, südame-veresoonkonna äsjase haigusjuhuga patsiente ning mõõduka kuni raske kognitiivse puudulikkusega patsiente. Kokku juhuslikustati 350 patsienti (suhtega 1:1). 37% kõigist patsientidest olid ≥ 75 -aastased (N=131) ning 31% oli mõõdukas neerukahjustus (N=107). Patsiendid said kaasuvat ravi suukaudselt manustatavate suhkurtõveravimitega stabiilses annuses ja (või) basaalinuliiniga. Sulfoonüüluureapreparaate ja gliniide ei kasutatud koos basaalinuliiniga kaasuva ravina.

HbA1c keskmine uuringueelne väärtus 8,0% paranes liksisenatiidi toime olulisel määral (-0,64% võrreldes platseeboga; 95% CI: -0,81% kuni -0,464%; $p < 0,0001$).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Lyxumia'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist 2. tüüpi diabeediga patsientidele imendub liksisenatiid kiiresti ega sõltu manustatud annusest. Sõltumata annusest ja manustamisest ühekordselt või korduvalt on 2. tüüpi diabeediga patsientidel mediaanne t_{max} 1...3,5 tundi. Imendumiskiirus ei erine kliiniliselt olulisel määral, kui liksisenatiidi manustatakse subkutaanselt kõhu-, reie- või õlavarrepiirkonda.

Jaotumine

Liksisenatiid seondub mõõdukalt (55%) inimvalkudega.

Likisenaatiidi näiline jaotusruumala (V_z/F) pärast subkutaanset manustamist on ligikaudu 100 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Likisenaatiid eritub peptiidina glomerulaarfiltratsiooni teel, millele järgneb tubulaarne tagasiimendumine koos järgneva ainevahetusliku lagundamisega väiksemateks peptiidideks ja aminohapeteks, mis kaasatakse valguainevahetusse.

Korduvmanustamisel 2. tüüpi diabeediga patsientidele oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 3 tundi ja keskmine näiline kliirens (CL/F) ligikaudu 35 l/h.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega isikutel (Cockroft-Gault'i valemiga arvatud kreatiniini kliirens 60...90 ml/min) oli AUC 46% suurem, mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) 51% ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) 87%.

Maksakahjustusega patsiendid

Kuivõrd likisenaatiid eritub peamiselt neerude kaudu, ei uuritud farmakokineetikat ägeda või kroonilise maksakahjustusega patsientidel. Maksatalitlushäire ei mõjuta eeldatavasti likisenaatiidi farmakokineetikat.

Sugu

Sugu ei mõjuta likisenaatiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Rass

Euroopiidset, jaapani ja hiina päritolu isikuid hõlmanud farmakokineetiliste uuringute tulemusel ning europiidset ja aasia (Jaapani) päritolu patsiente hõlmanud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole etnilisel päritolul kliiniliselt olulist mõju likisenaatiidi farmakokineetikale.

Eakad

2. tüüpi diabeediga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole vanusel kliiniliselt olulist mõju likisenaatiidi farmakokineetikale.

Farmakokineetika uuringus eakate, diabeeti mittepõdevate uuritavatega oli pärast 20 µg likisenaatiidi manustamist likisenaatiidi AUC eakate populatsioonis (11 isikut vanuses 65...74 aastat ja 7 isikut vanuses ≥75 aastat) keskmiselt 29% suurem, võrreldes 18 isikuga vanuses 18...45 aastat, tõenäoliselt tingituna neerutalitluse langusest eakate vanuserühmas.

Kehakaal

Kehakaal ei mõjuta likisenaatiidi AUC-d kliiniliselt olulisel määral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

2-aastastes subkutaanse manustamisega kartsinogeensusuuringutes täheldati hiirtel ja rottidel mitte-letaalseid kilpnäärme C-rakkude kasvajaid, põhjustatuna arvatavasti mitte-genotoksilisest, GLP-1 retseptori vahendatud mehhanismist, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. C-rakkude hüperplaasiat ja adenoomi täheldati rottidel kõikide annuste korral ning taset, mille puhul kõrvaltoimeid ei teki (ingl *no observed adverse effect level*, NOAEL) ei olnud võimalik määratleda. Hiirtel tekkisid need toimed süsteemse saadavuse korral, mis ületab terapeutilise annusega inimesel saavutatavat taset 9,3 korda. Hiirtel ei täheldatud C-rakkude kartsinoomi ja rottidel ei tekkinud C-rakkude kartsinoomi süsteemse saadavuse korral, mis ületab terapeutilise annusega inimesel saavutatavat taset ligikaudu 990 korda. 2-aastastes subkutaanse manustamisega kartsinogeensusuuringus hiirtega oli 3 endomeetriumi kartsinoomi juhtu keskmise annuse rühmas, mis on statistiliselt oluline erinevus ja vastab 97-kordsele süsteemse saadavuse suhtele. Raviga seotud toimet ei tuvastatud.

Loomkatsed ei näidanud otsest kahjulikku mõju isas- ja emasrottide fertiilsusele. Liksisenatiidiga ravitud koertel täheldati pöörduvaid munandi ja munandimanuse kahjustusi. Seonduvat mõju spermatogeneesile tervetel meestel ei täheldatud. Embrüonaalse ja lootearengu uuringutes täheldati rottidel liksisenatiidi kõikide annuste korral (5-kordne süsteemse saadavuse suhe inimesega võrreldes) ja jänestel suurte annuste korral (32-kordne süsteemse saadavuse suhe inimesega võrreldes) vääraarendeid, kasvu pidurdumist, luustumise aeglustumist ja luustiku defekte. Mõlemal liigil täheldati kergest toksilisust emasloomale, mis seisnes vähenenud söödatarbimises ja kehakaalu languses. Gestatsiooni- ja laktatsiooniperioodil liksisenatiidi suuri annuseid saanud isasrottide kasv neonataalperioodis vähenes ja täheldati järglaste suremuse vähest tõusu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool 85%
Naatriumatsetaatrihüdraat
Metioniin
Metakresool
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrosiidi lahus (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast kasutamist: 14 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida eemal külmkambrist.

Pärast esmast kasutamist

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida kinnitatud nõelaga. Valguse eest kaitsmiseks hoida kate pen-süstliil.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend ravi alustamiseks

I tüüpi klaasist kolbampull koos (broombutüül-) kummist kolviga, alumiiniumist äärikkorgi ja lamineeritud sulgurkaanega (broombutüülkumm seespool ja polüisopropeen väljaspool). Iga kolbampull on paigaldatud mittetäidetavasse pen-süstlisse.

Pakendis on 1 roheline pen-süstel Lyxumia 10 µg süstelahusega ja 1 violetne pen-süstel Lyxumia 20 µg süstelahusega.

Üks roheline pen-süstel sisaldab 3 ml lahust, millest saab 14 annust 10 µg.

Üks violetne pen-süstel sisaldab 3 ml lahust, millest saab 14 annust 20 µg.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui Lyxumia on külmunud, ei tohi seda enam kasutada.

Lyxumia manustamiseks võib kasutada ühekordseid pen-süstli nõelu moodsuga 29...32. Pen-süstli nõelad ei sisaldu pakendis.

Patsienti tuleb õpetada eemaldama nõela pärast igakordset manustamist vastavalt kohalikele nõuetele ning hoidma pen-süstlit ilma kinnitatud nõelata. See aitab vältida saastumist ja nõela ummistumist. Pen-süstlit tohib kasutada ainult üks patsient.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/811/005 (1 pen-süstel + 1 pen-süstel)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. veebruar 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (RAVI ALUSTAMISE PAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus
Lixisenatidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 mikrogrammi liksisenatiidi (50 mikrogrammi 1 ml kohta).

3. ABIAINED

Abiained: glütserool85%, naatriumatsetaatihüdraat, metioniin, metakresool (lisateavet vt infolehest), vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiidi lahus (pH reguleerimiseks), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel 3 ml (14 annust)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Visake pen-süstel ära 14 päeva pärast esmast kasutamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Enne esmast kasutamist
Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida eemal külmkambrist.

Pärast esmast kasutamist

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

Valguse eest kaitsmiseks hoida kate pen-süstlil.

Mitte hoida kinnitatud nõelaga.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/811/001 - 1 pen-süstel

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lyxumia 10

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (RAVI SÄILITAMISE PAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus
Lixisenatidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 20 mikrogrammi liksisenatiidi (100 mikrogrammi 1 ml kohta).

3. ABIAINED

Abiained: glütserool 85%, naatriumatsetaatrihüdraat, metioniin, metakresool (lisateavet vt infolehest), vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiidi lahus (pH reguleerimiseks), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel 3 ml (14 annust)
2 pen-süstlit 3 ml (2x14 annust)
6 pen-süstlit 3 ml (6x14 annust)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Visake pen-süstel ära 14 päeva pärast esmast kasutamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Enne esmast kasutamist

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida eemal külmkambrist.

Pärast esmast kasutamist

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

Valguse eest kaitsmiseks hoida kate pen-süstliil.

Mitte hoida kinnitatud nõelaga.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/811/002 - 1 pen-süstel

EU/1/12/811/003 - 2 pen-süstlit

EU/1/12/811/004 - 6 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lyxumia 20

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (28-PÄEVASE RAVI ALUSTAMISE PAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus
Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

Lixisenatidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 või 20 mikrogrammi liksisenatiidi.

3. ABIAINED

Abiained: glütserool 85%, naatriumatsetaatrihüdraat, metioniin, metakresool (lisateavet vt infolehest), vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiidi lahus (pH reguleerimiseks), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Pakend ravi alustamiseks
Iga pakend 2 pen-süstliga 4-nädalaseks raviks sisaldab:
1 pen-süstel 3 ml, mis sisaldab 14 annust 10 mikrogrammi
1 pen-süstel 3 ml, mis sisaldab 14 annust 20 mikrogrammi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Seespoole trükitud:

Enne Lyxumia pen-süstli kasutamist lugege tähelepanelikult kasutamishüvisid.
Alustage ravi rohelise pen-süstliga Lyxumia 10 µg.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Visake pen-süstel ära 14 päeva pärast esmast kasutamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSEDEnne esmast kasutamist

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida eemal külmkambrist.

Pärast esmast kasutamist

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

Valguse eest kaitsmiseks hoida kate pen-süstlil.

Mitte hoida kinnitatud nõelaga.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/811/005 - 2 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lyxumia
10
20

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lyxumia 10 µg süstelahus
Lixisenatidum

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml (14 annust)

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lyxumia 20 µg süstelahus
Lixisenatidum

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml (14 annust)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

liksisenatiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lyxumia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lyxumia kasutamist
3. Kuidas Lyxumia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lyxumia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lyxumia ja milleks seda kasutatakse

Lyxumia sisaldab toimeainena liksisenatiidi.

See on süstitav ravim, mis aitab teie organismil kontrollida veresuhkrutaset, kui see on liiga kõrge.

Seda kasutatakse 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel.

Lyxumia't kasutatakse koos teiste diabeediravimitega, kui need ei ole piisavad teie veresuhkru taseme kontrolliks. Nende hulka võivad kuuluda:

- suukaudsed antidiabeetikumid (nt metformiin, pioglitason, sulfonüüluurea ravimid) ja/või
- basaalsuliin, so insuliin, mille toime kestab ööpäevaringselt.

2. Mida on vaja teada enne Lyxumia kasutamist

Lyxumia't ei tohi kasutada

- kui olete liksisenatiidi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lyxumia kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on 1. tüüpi diabeet või diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, mis tekib, kui organism ei suuda veresuhkrut lõhustada, sest insuliini ei ole piisavalt), sest see ravim ei ole teile sobiv;
- kui teil on või varem olnud kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- kui teil on olnud tõsine probleem mao või sooltega, nt maolihaste haigus, mida nimetatakse gastropareesiks, mille tulemusel mao tühjenemine aeglustub;
- kui teil on raskekujuline neeruhaigus või te saate dialüüsravi, sest selle ravimi kasutamine ei ole soovitatav;

- kui te võtate sulfonüüluureat või kasutate basaalinisuliini, sest veresuhkur võib langeda liiga madalale (hüpoglükeemia). Teie arst võib kontrollida teie veresuhkrutaset ja seejärel vähendada teie basaalinisuliini või sulfonüüluurea annust. Lyxumia't ei tohi kasutada kombinatsioonis korraga nii basaalinisuliini kui ka sulfonüüluureaga;
- kui te võtate teisi ravimeid; teised ravimid nagu antibiootikumid või maohappekindlad tabletid või kapslid, mis ei või maos liiga kaua olla (vt lõik „Muud ravimid ja Lyxumia“);
- kui teil tekib vedelikukadu/dehüdratsioon, nt oksendamise, iivelduse ja kõhulahtisuse tõttu. On tähtis vältida dehüdratsiooni, juues rohkesti, eriti ravi alustamisel Lyxumia'ga;
- kui teil on südameprobleemid, mis põhjustavad hingeldust või turset hüppeliigese piirkonnas, sest kogemus selle populatsiooniga on piiratud.

Lapsed ja noorukid

Puudub kogemus Lyxumia'ga lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat, seetõttu ei ole Lyxumia kasutamine soovitatav selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Lyxumia

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid.

Lyxumia võib mõjutada mõnede suukaudsete ravimite toimet. Mõningaid ravimeid nagu antibiootikume või maohappekindlaid tablette või kapsleid, mis ei või maos liiga kaua olla, tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast Lyxumia süsti.

Rasedus ja imetamine

Lyxumia't ei tohi kasutada raseduse ajal. Ei ole teada kas Lyxumia võib kahjustada teie last enne sündi.

Lyxumia't ei tohi kasutada imetamise ajal. Ei ole teada kas Lyxumia eritub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te kasutate Lyxumia't koos sulfonüüluurea või basaalinisuliiniga, võib teie veresuhkur langeda (hüpoglükeemia). See võib vähendada teie kontsentreerumisvõimet ja tekitada pööratustunnet või unisust. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid või seadmeid.

Oluline teave mõningate Lyxumia koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 millimooli naatriumi (23 milligrammi) annuse kohta, st see on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab metakresooli, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Lyxumia't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju süstida

- Algannus on 10 mikrogrammi üks kord päevas esimese 14 päeva jooksul, süstimiseks kasutage **rohelist** pen-süstlit.
- Edasine annus on 20 mikrogrammi üks kord päevas, süstimiseks kasutage **violetset** pen-süstlit.

Millal süstida

Süstige Lyxumia't ühe tunni jooksul enne mistahes päevast söögikorda. Süstige Lyxumia't eelistatavalt iga päev enne sama söögikorda, kui te olete valinud süstimiseks sobivaima söögikorra.

Kuhu süstida

Süstige Lyxumia't naha alla (subkutaanselt) mao (kõhu), reie või õlavarre piirkonda.

Kuidas kasutada pen-süstleid

Enne pen-süstli esmast kasutamist selgitab teie arst või meditsiiniõde, kuidas Lyxumia't süstida.

- **Lugege alati karbis olevat kasutusjuhust.**
- **Kasutage alati pen-süstlit nii nagu on kirjeldatud kasutusjuhises.**

Muu oluline teave pen-süstli kasutamise kohta

Rohkem teavet pen-süstli kasutamise kohta leiate kasutusjuhiseist. Kõige olulisemad punktid on:

- Iga süst tuleb teha uue nõelaga. Te peate pärast igat kasutamist viskama nõela ära teravate esemete mahutisse, järgides kohalikke nõudeid. Rääkige oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga, kuidas hävitada ohutult teravaid tarvikuid.
- Kasutage ainult Lyxumia pen-süstlile sobivaid nõelu (vt kasutusjuhust).
- **Enne esmast kasutamist peate Lyxumia pen-süstli aktiveerima.** See on vajalik, et veenduksite selle töökindluses ning esimese süsteannuse õigsuses.
- Kui te arvate, et Lyxumia pen-süstel on kahjustatud, ärge kasutage seda. Võtke uus. Ärge üritage pen-süstlit parandada.

Kui te kasutate Lyxumia't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud Lyxumia't rohkem kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga. Liiga palju Lyxumia't võib põhjustada iiveldust või haigestumist.

Kui te unustate Lyxumia't kasutada

Kui Lyxumia annus jäi vahele, võite selle süstida järgmisele söögikorrale eelneval tunnil. Ärge võtke samaaegselt kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lyxumia kasutamise

Ärge lõpetage Lyxumia'ga ravi enne kui olete rääkinud arstiga. Kui te lõpetate Lyxumia kasutamise, võib teie veresuhkrutase tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lyxumia'ga ravitavatel patsientidel on aeg-ajalt täheldatud mõningaid raskekujulisi allergilisi reaktsioone (nagu anafülaksia). Te peate otsekohe otsima arstiabi, kui teil tekivad sümptomid nagu näo-, keele- või kõriturse, mis põhjustab hingamisraskust.

Lõpetage otsekohe Lyxumia kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib mistahes järgnev tõsine kõrvaltoime:

- tugev ja püsiv kõhuvalu (maopiirkonnas), mis võib kiirguda selga, samuti iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) tunnused.

Kõige sagedasemad Lyxumia kõrvaltoimed, mis võivad tekkida rohkem kui 1 kasutajal 10-st (sagedusmääratlus väga sage) olid iiveldus ja oksendamine. Need kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised ja möödusid aja jooksul.

Teised kõrvaltoimed on muuhulgas järgmised.

Väga sageli tekkivad kõrvaltoimed rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus
- peavalu

- veresuhkru madal tase (hüpoplükeemia ehk „hüpo“), eriti Lyxumia kasutamisel koos insuliini või sulfonüüluureaga.

Madala veresuhkru hoiatavad sümptomid võivad olla külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, uimasus, nõrkus, pööritustunne, segasus või ärrituvus, näljatunne, kiire südamelöögisagedus ja närvilisus. Teie arst räägib teile mida peate tegema madala veresuhkru korral.

Selle teke on tõenäolisem kui kasutate ka sulfonüüluureat või basaalinisuliini. Teie arst võib vähendada nende ravimite annust enne kui alustate ravi Lyxumia'ga.

Sageli tekkivad kõrvaltoimed kuni 1 inimesel 10-st

- gripp
- külmetushaigus (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- pööritustunne
- kõrvetised (düspepsia)
- seljavalu
- tsüstiit
- viirushaigus
- veresuhkru madal tase (kui Lyxumia't võetakse koos metformiiniga)
- unisus
- süstekoha reaktsioonid (nt sügelus).

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed kuni 1 inimesel 100-st

- nõgestõbi (urtikaaria)
- sapikivid
- sapipõiepõletik.

Harva tekkivad kõrvaltoimed kuni 1 inimesel 1000-st

- mao hilinevad tühjenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lyxumia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne esmast kasutamist

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida eemal külmkambrist.

Kasutusele võetud pen-süstlid

Pen-süstlit võib kasutada kuni 14 päeva, kui hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

Mitte hoida kinnitatud nõelaga. Kui te ei kasuta pen-süstlit, peab kate olema asetatud pen-süstlile, et kaitsta valguse eest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lyxumia sisaldab

- Toimeaine on liksisenatiid.
- Luxumia 10 mikrogrammi süstelahus: üks annus sisaldab 10 mikrogrammi liksisenatiidi (50 mikrogrammi ml-s).
- Luxumia 20 mikrogrammi süstelahus: üks annus sisaldab 20 mikrogrammi liksisenatiidi (100 mikrogrammi ml-s).
- Abiained on glütserool 85%, naatriumatsetaatihüdraat, metioniin, metakresool, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiidi lahus (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Lyxumia välja näeb ja pakendi sisu

Lyxumia on selge ja värvitu süstelahus, mis on pen-süstlis olevas klaasist kolbampullis.

Üks roheline pen-süstel Luxumia 10 mikrogrammi süstelahusega sisaldab 3 ml lahust, millest saab 14 annust 10 mikrogrammi. Pakendi suurus: 1 pen-süstel.

Üks violetne pen-süstel Luxumia 20 mikrogrammi süstelahusega sisaldab 3 ml lahust, millest saab 14 annust 20 mikrogrammi. Pakendi suurus: 1, 2 või 6 pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Saadaval on ka pakend ravi alustamiseks, esimese 28 ravipäeva vältel. Pakend ravi alustamiseks sisaldab ühte rohelist pen-süstlit Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahusegaja ühte violetset pen-süstlit Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahusegast.

Müügiloo hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 3934275

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536 389 (altre domande)

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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 S.R.L.
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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Lyxumia 10 mikrogrammi süstelahus

Liksisenatiid

KASUTUSJUHISED

Üks pen-süstel sisaldab 14 annust, üks annus sisaldab **10 mikrogrammi 0,2 milliliitris**.

1. lõik – OLULINE TEAVE

Enne Lyxumia pen-süstli kasutamist lugege neid juhiseid tähelepanelikult.

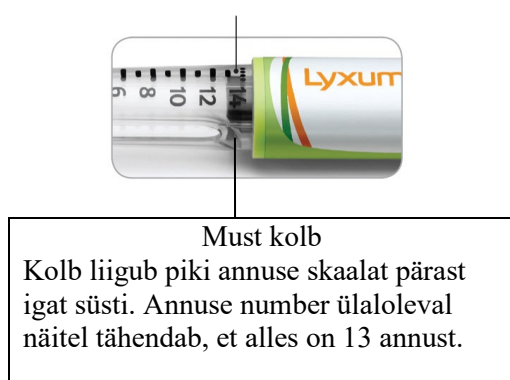
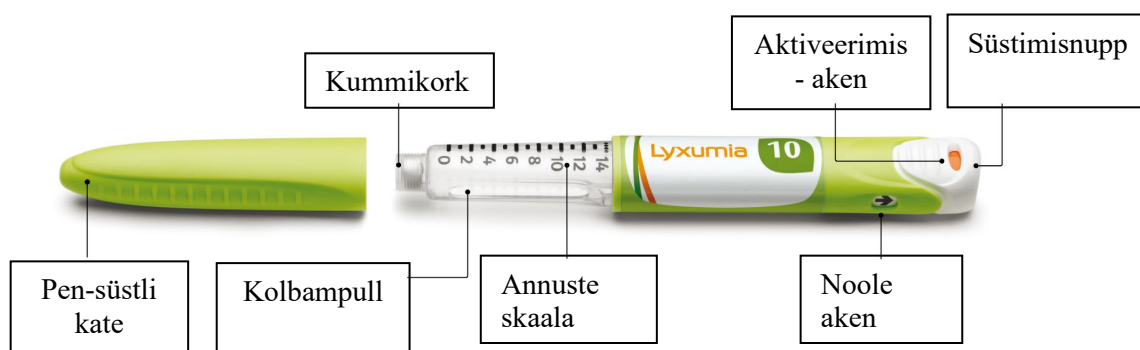
Hoidke see infoleht edaspidiseks alles.

Teave Lyxumia pen-süstli kohta

Lyxumia on pen-süstlis, mida kasutatakse süstimiseks.

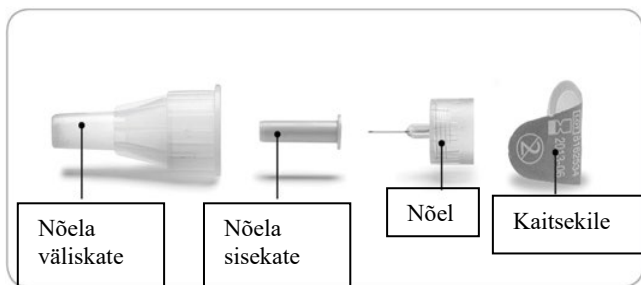
- **Süstige ainult üks annus ööpäevas.**
- Iga Lyxumia pen-süstel sisaldab 14 eelseadistatud annust. Annuse suurust ei ole vaja seada.
- Enne pen-süstli kasutamist pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega, kuidas õigesti süstida.
- Kui te ei ole iseseisvalt võimeline juhiseid täielikult järgima või te ei suuda pen-süstlit käsitseda (nt teil on tõsised nägemishäired), kasutage pen-süstlit ainult kellegi kaasabil.

Lyxumia pen-süstel



- See pen-süstel on mõeldud kasutamiseks ainult ühe isiku poolt. Ärge jagage seda kellegi teisega.
- Kontrollige alati etiketilt, et te kasutate õiget Lyxumia pen-süstlit. Samuti kontrollige, et kõlblikkusaeg ei ole ületatud. Vale ravimi kasutamine võib kahjustada teie tervist.
- Ärge üritage süstlaga lahust Lyxumia kolbampullist välja tõmmata.

Nõel (ei sisaldu pakendis)



- Kasutage ainult nõelu, millel on ametlik luba Lyxumia manustamiseks. Kasutage Lyxumia pensüstliga ühekordseid pensüstli nõelu mõõduga 29...32. Küsige arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, mis mõõdu ja pikkusega nõel teile kõige paremini sobib.
- Kui teid süstib teine isik, peab ta olema ettevaatlik, et mitte vigastada kogemata nõelaga kedagi teist. Nii võib nakkust edasi kanda.
- Kasutage alati igaks süstimiseks uut nõela. See aitab vältida Lyxumia saastumist või võimalikku nõela ummistumist.

2. lõik - ALUSTAMINE

- **Aktiveerige pensüstel samal päeval, kui teete esimese süsti**

Esmalt aktiveerige uus pensüstel

- **Enne annuse süstimist** – eemaldage pensüstlist ülemäärane süstelahus. Seda tehakse üks kord ja nimetatakse aktiveerimiseks. Sammud 1...5 näitavad teile, kuidas seda teha.
- Aktiveerimine on vajalik selleks, et veenduda pensüstli töökorras olekus ja õiges esimeses annuses.
- **Ärge korrake** aktiveerimise toimingut või vastasel juhul ei saa te Lyxumia pensüstlist 14 annust.

Allolevatel pildidel on näha, kuidas süstimisnupul olev aktiveerimisaken muutub pärast aktiveerimist.

Uus pensüstel
(oranž aken)



Süstimiseks valmis pensüstel
(valge aken)



Pen-süstel on aktiveeritud ja valmis süstimiseks. Pärast aktiveerimist jääb aken valgeks.

Kuidas aktiveerida uut Lyxumia pen-süstlit

1. samm. Eemaldage pen-süstli kate ja kontrollige pen-süstlit



Kontrollige lahuse välimust. See peab olema selge, värvitu ja ilma osakesteta. Kui nii ei ole, ärge kasutage seda pen-süstlit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kontrollige kas aktiveerimisaken on oranž.

2. samm. Kinnitage nõel ja eemaldage nõelakatted



Aktiveerimiseks kasutage alati **uut nõela**. Eemaldage nõela väliskattelt kaitsekile. Asetage nõel ühele joonele pen-süstliga. Otsa kruvides hoidke seda otse.



Olge ettevaatlik, et te ei vigastaks ennast katmata nõelaga. Tõmmake ära nõela välis- ja sisekate. Hoidke nõela väliskate alles – te vajate seda hiljem nõela eemaldamiseks.

3. samm. Tõmmake süstimisnupp välja



Tõmmake süstimisnupp tugevalt välja kuni see peatub



Nüüd on nool suunatud nõela poole.

4. samm. Vajutage ja hoidke süstimisnupp all, et eemaldada liigne lahus



Suunake nõel sobivasse anumasse (nt papptops või salvrätik) lahuse kogumiseks, et saaksite selle ära visata.

Vajutage süstimisnupp lõpuni sisse. Te võite tunda või kuulda klõpsatust.

Hoidke süstimisnupp all ja lugege aeglaselt viieni, et viimased tilgad väljuksid.



Kui lahust ei välju, lugege lõiku „Küsimused ja vastused”.
Kontrollige kas aktiveerimisaken on nüüd valge.

5. samm Nüüd on pen-süstel aktiveeritud.

Ärge seda pen-süstlit uuesti aktiveerige.

Te ei pea nõela vahetama aktiveerimise ja esimese süsti vahel.

Esimene süst – siirduge juhiste 3. lõiku, samm C.

Keerake teine pool

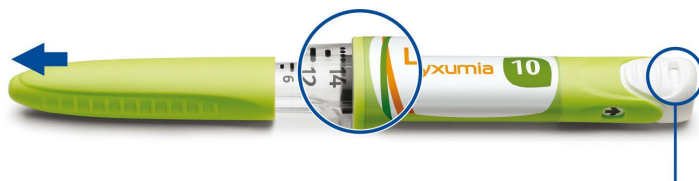
3. lõik – PEN-SÜSTLI IGAPÄEVANE KASUTAMINE

Järgige seda lõiku ainult siis kui aktiveerimisaken on valge.

Süstige iga päev ainult üks annus.



Samm A. Eemaldage pen-süstli kate ja kontrollige pen-süstlit



Kontrollige lahuse välimust. See peab olema selge, värvitu ja ilma osakesteta. Kui nii ei ole, ärge kasutage seda pen-süstlit.

Õhumullide korral lugege lõiku „Küsimused ja vastused”.

Kontrollige annuste arvu pen-süstlis. Seda näitab musta kolvi asukoht annuste skaalal.

Kontrollige kas aktiveerimisaken on valge. Kui see on oranž, lugege 2. lõiku.

Kontrollige pen-süstli etiketti veendumaks, et tegemist on õige ravimiga.

Samm B. Kinnitage uus nõel ja eemaldage nõelakatted



Igaks süstimiseks kasutage alati **uut nõela**.

Eemaldage nõela väliskattelt kaitsekile.

Asetage nõel ühele joonele pen-süstliga. Otsa kruvides hoidke seda otse.



Olge ettevaatlik, et te ei vigastaks ennast katmata nõelaga.

Tõmmake ära nõela välis- ja sisekate. Hoidke nõela väliskate alles – te vajate seda hiljem nõela eemaldamiseks.

Samm C. Tõmmake süstimisnupp välja

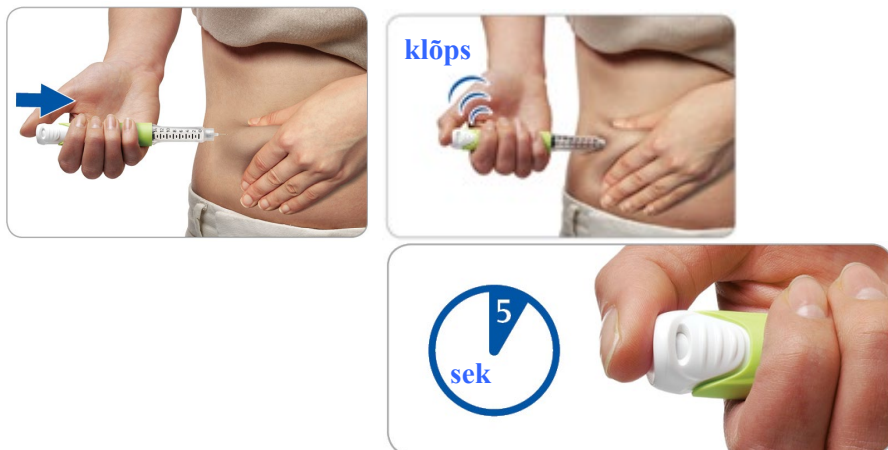


Tõmmake süstimisnupp tugevalt välja kuni see peatub.



Nüüd on nõel suunatud nõela poole.

Samm D. Annuse süstimiseks vajutage süstimisnuppu ja hoidke all



Haarake nahavolt ja torgake nõel sellese (teavet selle kohta, kuhu süstida, lugege lõigust „Süstekohad“).

Hoidke süstimisnupp all. Te võite tunda või kuulda klõpsatust.

Hoidke süstimisnupp all ja lugege aeglaselt viieni, et süstida kogu annus.

Teie annus on nüüd manustatud. Tõmmake nõel nahast välja.

Samm E. Eemaldage nõel ja visake ära pärast igit süsti



Asetage nõela väliskate siledale pinnale. Juhtige nõel väliskatte sisse. Kinnitage nõela väliskate nõelale tagasi.



Pigistage nõela väliskatet nõela haaramiseks ja nõela lahtikeeramiseks pen-süstli küljest.



Küsi apteekrilt, kuidas kõrvaldada ohutult süstlanõelad, mida te enam ei kasuta. Asetage kate pen-süstlile.

Samm F. Iga süsti tegemisel korrake 3. lõigu kõik sammud.

14 päeva pärast aktiveerimist visake pen-süstel ära. Tehke seda isegi siis, kui pen-süstlisse on jäänud ravimit.

Aktiveerimise ja äraviskamise tabel

Märkige tabelisse aktiveerimise kuupäev ja äraviskamise kuupäev 14 päeva hiljem.

| Pen-süstel | Aktiveerimise kuupäev | Äraviskamise kuupäev |
|------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | | |

Säilitamine

Üldine teave

- Hoidke Lyxumia pen-süstlid ohutus, laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke Lyxumia pen-süstlid tolmu ja mustuse eest kaitstult.
- Pärast igat süsti asetage pen-süstli kate tagasi, et kaitsta valguse eest.
- Ärge kasutage Lyxumia't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne pen-süstli aktiveerimist

- Hoidke kasutamata Lyxumia pen-süstleid külmkapis 2°C ...8°C.
- Ärge hoidke Lyxumia pen-süstleid sügavkülmas ja ärge kasutage Lyxumia pen-süstleid kui need on külmunud.
- Enne kasutamist laske pen-süstlil soojeneda toatemperatuurini.

Pärast pen-süstli aktiveerimist

- Pärast aktiveerimist hoidke Lyxumia pen-süstlit temperatuuril kuni 30°C. Ärge hoidke aktiveeritud Lyxumia't külmkapis.
- Ärge hoidke Lyxumia pen-süstlit koos kinnitatud nõelaga. Kinnitatud nõel võib põhjustada saastumist ja õhu sisenemist, mis võib mõjutada annuse täpsust.
- Aktiveeritud Lyxumia pen-süstlit tohib kasutada kuni 14 päeva. Visake Lyxumia pen-süstel ära pärast 14. kasutamispäeva. Tehke seda isegi siis, kui pen-süstlisse on jäänud ravimit.

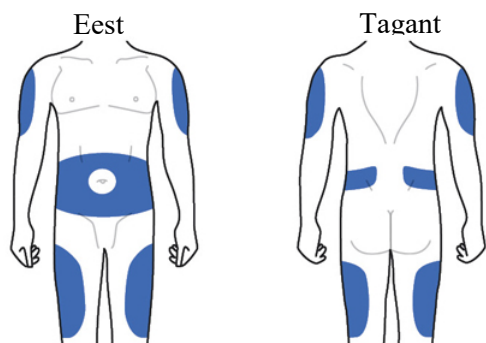
Hävitamine

- Enne Lyxumia pen-süstli äraviskamist, asetage pen-süstlile kate tagasi.
- Visake Lyxumia pen-süstel ära, küsige apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Säilitamine

- Käsitsege Lyxumia pen-süstlit ettevaatlikult.
- Lyxumia pen-süstlit võite väljast puhastada pehme lapiga.
- Ärge Lyxumia pen-süstlit leotage, peske või õlitage, sest see võib katki minna.
- Kui te arvate, et Lyxumia pen-süstel on katki, ärge seda kasutage. Ärge üritage pen-süstlit parandada.

Süstekohad



Lyxumia't tuleb süstida naha alla ja seda võib süstida mistahes ülalnäidatud sinisega tähistatud piirkonda. Need on reied, kõht või õlavars. Küsige arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas õigesti süstida.

Küsimused ja vastused

Mis teha, kui ma unustasin Lyxumia pen-süstli aktiveerimata või süstisin ennast enne aktiveerimist?

Kui te süstisite ennast enne pen-süstli aktiveerimist, ärge süstige ennast teist korda õige annuse saamiseks. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega, et kontrollida veresuhkrut.

Mida teha, kui ampullis on õhumullid?

Väikesed õhumullid ampullis on tavalised, need ei kahjusta teid. Teie annus on õige ja te võite jätkata juhiste järgimist. Vajadusel võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Mida teha, kui aktiveerimise ajal lahust ei välju?

Nõel võib olla ummistunud või ei ole korralikult kinnitatud. Eemaldage nõel pen-süstlilt, kinnitage uus ja korrake ainult samme 4 ja 5. Kui lahus ikka ei välju, võib Lyxumia pen-süstel olla katki. Ärge kasutage seda Lyxumia pakendit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega abi saamiseks.

Mida teha, kui süstimisnuppu on raske lõpuni sisse vajutada?

Nõel võib olla ummistunud või ei ole korralikult kinnitatud. Tõmmake nõel nahast välja ja eemaldage nõel pen-süstlilt. Kinnitage uus nõel ja korrake ainult samme D ja E ainult. Kui ikka on raske süstimisnuppu lõpuni sisse vajutada, võib Lyxumia pen-süstel olla katki. Ärge kasutage seda Lyxumia pen-süstlit. Võtke ühendust tervishoiutöötajaga abi saamiseks.

Kui teil on küsimusi Lyxumia või diabeedi kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega või võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga, kes on kirjast Lyxumia pakendi infolehes (pakendatud karbis eraldi).

Lyxumia 20 mikrogrammi süstelahus

Liksisenatiid

KASUTUSJUHISED

Iga pen-süstel sisaldab 14 annust, iga annus sisaldab **20 mikrogrammi 0,2 milliliitris**.

1. lõik – OLULINE TEAVE

Enne Lyxumia pen-süstli kasutamist lugege neid juhiseid tähelepanelikult.

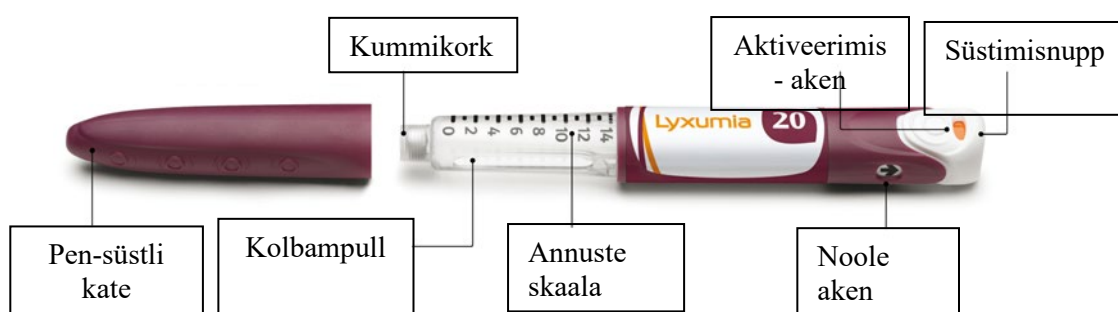
Hoidke see infoleht edaspidiseks alles.

Teave Lyxumia pen-süstli kohta

Lyxumia on pen-süstlis, mida kasutatakse süstimiseks.

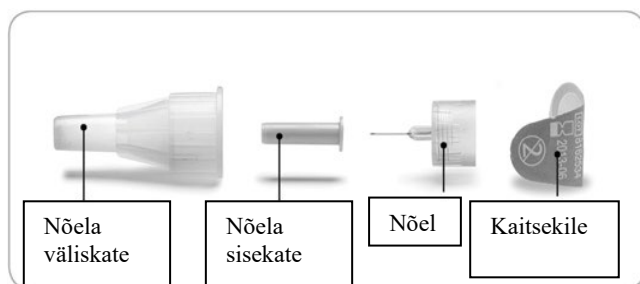
- **Süstige ainult üks annus ööpäevas.**
- Iga Lyxumia pen-süstel sisaldab 14 eelseadistatud annust. Annuse suurust ei ole vaja seada.
- Enne pen-süstli kasutamist pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega, kuidas õigesti süstida.
- Kui te ei ole iseseisvalt võimeline juhiseid täielikult järgima või te ei suuda pen-süstlit käsitseda (nt teil on tõsised nägemishäired), kasutage pen-süstlit ainult kellegi kaasabil.

Lyxumia pen-süstel



- See pen-süstel on mõeldud kasutamiseks ainult ühe isiku poolt. Ärge jagage seda kellegi teisega.
- Kontrollige alati etiketilt, et te kasutate õiget Lyxumia pen-süstlit. Samuti kontrollige, et kõlblikkusaeg ei ole ületatud. Vale ravimi kasutamine võib kahjustada teie tervist.
- Ärge üritage süstlaga lahust Lyxumia kolbampullist välja tõmmata.

Nõel (ei sisaldu pakendis)



- Kasutage ainult nõelu, millel on ametlik luba Lyxumia manustamiseks. Kasutage Lyxumia pen-süstliga ühekordseid pen-süstli nõelu mõõduga 29...32. Küsige arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, mis mõõdu ja pikkusega nõel teile kõige paremini sobib.
- Kui teid süstib teine isik, peab ta olema ettevaatlik, et mitte vigastada kogemata nõelaga kedagi teist. Nii võib nakkust edasi kanda.
- Kasutage alati igaks süstimiseks uut nõela. See aitab vältida Lyxumia saastumist või võimalikku nõela ummistumist.

2. lõik - ALUSTAMINE

- **Aktiveerige pen-süstel samal päeval, kui teete esimese süsti**

Esmalt aktiveerige uus pen-süstel

- **Enne annuse süstimist** – eemaldage pen-süstlist ülemäärane süstelahus. Seda tehakse üks kord ja nimetatakse aktiveerimiseks. Sammud 1...5 näitavad teile, kuidas seda teha.
- Aktiveerimine on vajalik selleks, et veenduda pen-süstli töökorras olekus ja õiges esimeses annuses.
- **Ärge korrake** aktiveerimise toimingut või vastasel juhul ei saa te Lyxumia pen-süstlist 14 annust.

Allolevatel pildidel on näha, kuidas süstimisnupul olev aktiveerimisaken muutub pärast aktiveerimist.

Uus pen-süstel
(oranž aken)



Süstimiseks valmis pen-süstel
(valge aken)



Pen-süstel on aktiveeritud ja valmis süstimiseks. Pärast aktiveerimist jääb aken valgeks.

Kuidas aktiveerida uut Lyxumia pen-süstlit

1. samm. Eemaldage pen-süstli kate ja kontrollige pen-süstlit



Kontrollige lahuse välimust. See peab olema selge, värvitu ja ilma osakesteta. Kui nii ei ole, ärge kasutage seda pen-süstlit.

Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kontrollige kas aktiveerimisaken on oranž.

2. samm. Kinnitage nõel ja eemaldage nõelakatted



Aktiveerimiseks kasutage alati **uut nõela**.

Eemaldage nõela väliskattelt kaitsekile.

Asetage nõel ühele joonele pen-süstliga. Otsa kruvides hoidke seda otse.



Olge ettevaatlik, et te ei vigastaks ennast katmata nõelaga.

Tõmmake ära nõela välis- ja sisekate. Hoidke nõela väliskate alles – te vajate seda hiljem nõela eemaldamiseks.

3. samm. Tõmmake süstimisnupp välja



Tõmmake süstimisnupp tugevalt välja kuni see peatub



Nüüd on nõel suunatud nõela poole.

4. samm. Vajutage ja hoidke süstimisnupp all, et eemaldada liigne lahus



Suunake nõel sobivasse anumasse (nt papptops) või salvrätti lahuse kogumiseks, et saaksite selle ära visata.

Vajutage süstimisnupp lõpuni sisse. Te võite tunda või kuulda klõpsatust.

Hoidke süstimisnupp all ja lugege aeglaselt viieni, et viimased tilgad väljuksid.



Kui lahust ei välju, lugege lõiku „Küsimused ja vastused”.
Kontrollige kas aktiveerimisaken on nüüd valge.

5. samm Nüüd on pen-süstel aktiveeritud.

Ärge seda pen-süstlit uuesti aktiveerige.

Te ei pea nõela vahetama aktiveerimise ja esimese süsti vahel.

Esimene süst – siirduge juhiste 3. lõiku, samm C.

Keerake teine pool

3. lõik - PEN-SÜSTLI IGAPÄEVANE KASUTAMINE

Järgige seda lõiku ainult siis kui aktiveerimisaken on valge.

Süstige iga päev ainult üks annus.



Samm A. Eemaldage pen-süstli kate ja kontrollige pen-süstlit



Kontrollige lahuse välimust. See peab olema selge, värvitu ja ilma osakesteta. Kui nii ei ole, ärge kasutage seda pen-süstlit.

Õhumullide korral lugege lõiku „Küsimused ja vastused”.

Kontrollige annuste arvu pen-süstlis. Seda näitab musta kolvi asukoht annuste skaalal.

Kontrollige kas aktiveerimisaken on valge. Kui see on oranž, lugege 2. lõiku.

Kontrollige pen-süstli etiketti veendumaks, et tegemist on õige ravimiga.

Samm B. Kinnitage uus nõel ja eemaldage nõelakatted



Igaks süstimiseks kasutage alati **uut nõela**.

Eemaldage nõela väliskattelt kaitsekile.

Asetage nõel ühele joonele pen-süstliga. Otsa kruvides hoidke seda otse.



Olge ettevaatlik, et te ei vigastaks ennast katmata nõelaga.

Tõmmake ära nõela välis- ja sisekate. Hoidke nõela väliskate alles – te vajate seda hiljem nõela eemaldamiseks.

Samm C. Tõmmake süstimisnupp välja



Tõmmake süstimisnupp tugevalt välja kuni see peatub.



Nüüd on nõel suunatud nõela poole.

Samm D. Annuse süstimiseks vajutage süstimisnuppu ja hoidke all



Haarake nahavolt ja torgake nõel sellese (teavet selle kohta, kuhu süstida, lugege lõigust „Süstekohad”).

Hoidke süstimisnupp all. Te võite tunda või kuulda klõpsatust.

Hoidke süstimisnupp all ja lugege aeglaselt viieni, et süstida kogu annus.

Teie annus on nüüd manustatud. Tõmmake nõel nahast välja.

Samm E. Eemaldage nõel ja visake ära pärast igit süsti



Asetage nõela väliskate siledale pinnale. Juhtige nõel väliskatte sisse. Kinnitage nõela väliskate nõelale tagasi.



Pigistage nõela väliskatet nõela haaramiseks ja nõela lahtikeeramiseks pen-süstli küljest.



Küsi apteekrilt, kuidas kõrvaldada ohutult süstlanõelad, mida te enam ei kasuta. Asetage kate pen-süstlile.

Samm F. Iga süsti tegemisel korrake 3. lõigu kõik sammud.

14 päeva pärast aktiveerimist visake pen-süstel ära. Tehke seda isegi siis, kui pen-süstlisse on jäänud ravimit.

Aktiveerimise ja äraviskamise tabel

Märkige tabelisse aktiveerimise kuupäev ja äraviskamise kuupäev 14 päeva hiljem.

| Pen-süstel | Aktiveerimise kuupäev | Äraviskamise kuupäev |
|------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |

Säilitamine

Üldine teave

- Hoidke Lyxumia pen-süstlid ohutus, laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke Lyxumia pen-süstlid tolmu ja mustuse eest kaitstult.
- Pärast igat süsti asetage pen-süstli kate tagas, et kaitsta valguse eest.
- Ärge kasutage Lyxumia't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne pen-süstli aktiveerimist

- Hoidke kasutamata Lyxumia pen-süstleid külmkapis 2°C ...8°C.
- Ärge hoidke Lyxumia pen-süstleid sügavkülmas ja ärge kasutage Lyxumia pen-süstleid kui need on külmunud.
- Enne kasutamist laske pen-süstlil soojeneda toatemperatuurini.

Pärast pen-süstli aktiveerimist

- Pärast aktiveerimist hoidke oma Lyxumia pen-süstlit temperatuuril kuni 30°C. Ärge hoidke aktiveeritud Lyxumia't külmkapis.
- Ärge hoidke Lyxumia pen-süstlit koos kinnitatud nõelaga. Kinnitatud nõel võib põhjustada saastumist ja õhu sisenemist, mis võib mõjutada annuse täpsust.
- Aktiveeritud Lyxumia pen-süstlit tohib kasutada kuni 14 päeva. Visake Lyxumia pen-süstel ära pärast 14. kasutamispäeva. Tehke seda isegi siis, kui pen-süstlisse on jäänud ravimit.

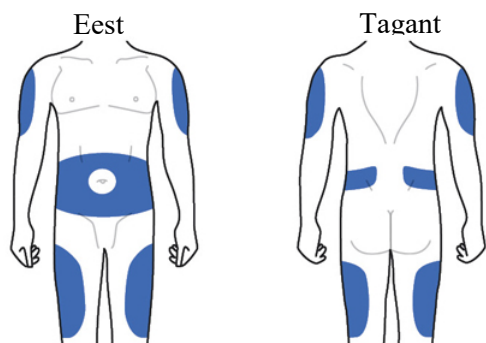
Hävitamine

- Enne Lyxumia pen-süstli äraviskamist, asetage pen-süstlile kate tagasi.
- Visake Lyxumia pen-süstel ära, küsige apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Säilitamine

- Käsitsege Lyxumia pen-süstlit ettevaatlikult.
- Lyxumia pen-süstlit võite väljast puhastada pehme lapiga.
- Ärge Lyxumia pen-süstlit leotage, peske või õlitage, sest see võib katki minna.
- Kui te arvate, et Lyxumia pen-süstel on katki, ärge seda kasutage. Ärge üritage pen-süstlit parandada.

Süstekohad



Lyxumia't tuleb süstida naha alla ja seda võib süstida mistahes ülalnäidatud sinisega tähistatud piirkonda. Nendeks on reied, kõht või õlavars. Küsige arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas õigesti süstida.

Küsimused ja vastused

Mis teha kui ma unustasin Lyxumia pen-süstli aktiveerimata või süstisin ennast enne aktiveerimist?

Kui te süstisite ennast enne pen-süstli aktiveerimist, ärge süstige ennast teist korda õige annuse saamiseks. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega, et kontrollida veresuhkrut.

Mida teha, kui ampullis on õhumullid?

Väikesed õhumullid kolbampullis on tavalised, need ei kahjusta teid. Teie annus on õige ja te võite jätkata juhiste järgimist. Vajadusel võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Mida teha, kui aktiveerimise ajal lahust ei välju?

Nõel võib olla ummistunud või ei ole korralikult kinnitatud. Eemaldage nõel pen-süstlilt, kinnitage uus ja korrake ainult samme 4 ja 5. Kui lahus ikka ei välju, võib Lyxumia pen-süstel olla katki. Ärge kasutage seda Lyxumia pen-süstlit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega abi saamiseks.

Mida teha, kui süstimisnappu on raske lõpuni sisse vajutada?

Nõel võib olla ummistunud või ei ole korralikult kinnitatud. Tõmmake nõel nahast välja ja eemaldage nõel pen-süstlilt. Kinnitage uus nõel ja korrake ainult samme D ja E ainult. Kui ikka on raske süstimisnappu lõpuni sisse vajutada, võib Lyxumia pen-süstel olla katki. Ärge kasutage seda Lyxumia pakendit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega abi saamiseks.

Kui teil on küsimusi Lyxumia või diabeedi kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega või võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga, kes on kirjast Lyxumia pakendi infolehes (pakendatud karbis eraldi).

Lyxumia

Liksisenatiid

KASUTUSJUHISED

Pakend ravi alustamiseks – sisaldab kahte pen-süstlit, igas pen-süstlis **14** annust.

Üks roheline pen-süstel **10 mikrogrammi** (Luxumia 10 mikrogrammi süstelahus), iga **0,2 ml** annus sisaldab **10 mikrogrammi**.

Üks violetne pen-süstel **20 mikrogrammi** (Luxumia 20 mikrogrammi süstelahus), iga **0,2 ml** annus sisaldab **20 mikrogrammi**.

1. lõik – OLULINE TEAVE

Enne Lyxumia pen-süstli kasutamist lugege tähelepanelikult neid juhiseid.

Hoidke see infoleht edaspidiseks alles.

Teave Lyxumia pen-süstli kohta

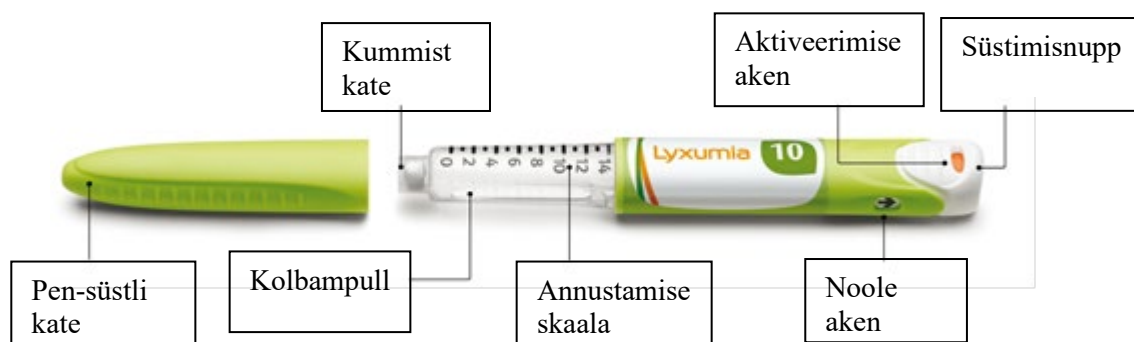
- **Süstige ainult üks annus ööpäevas.**
- Iga Lyxumia pen-süstel sisaldab 14 eelseadistatud annust. Annust ei ole vaja seada.
- Enne selle kasutamist, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega kuidas õigesti süstida.
- Kui te ei ole iseseisvalt võimeline juhiseid täielikult järgima või te ei oska käsitseda pen-süstlit (nt teil on tõsised nägemishäired), kasutage seda ainult kui teid abistatakse.

Ravi alustamise pakend

Lyxumia ravi alustamise pakend sisaldab kahte erinevat värvi pen-süstlit. Iga pen-süstel sisaldab erineva tugevusega Lyxumia't. Mõlema pen-süstli kasutamine on ühesugune.

Roheline pen-süstel sisaldab 14 eelseadistatud annust, iga annus sisaldab 10 mikrogrammi Lyxumia't. Violetne pen-süstel sisaldab 14 eelseadistatud annust, iga annus sisaldab 20 mikrogrammi Lyxumia't. Te peate ravi alustama rohelist värvi 10 mikrogrammiste Lyxumia pen-süstliga. Kõigepealt peate ära kasutama selle pen-süstli kõik 14 annust. Seejärel kasutage violetset 20 mikrogrammist Lyxumia pen-süstlit.

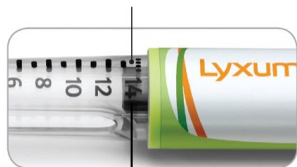
Lyxumia pen-süstlid



Violetne 20 mikrogrammine

Lyxumia pen-süstel



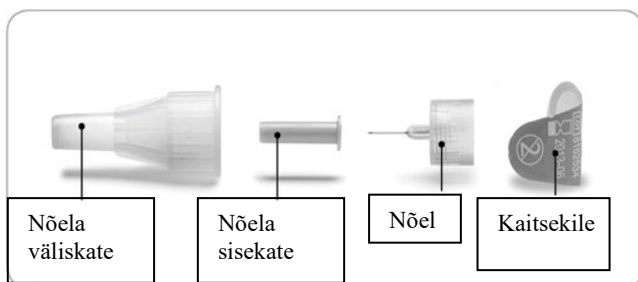


Must kolb

Kolb liigub koos annuse skaalaga pärast iga süsti. Näide ülal, annuse number 13 näitab allesjäänud annuste arvu.

- Need pen-süstlid on ette nähtud ainult ühele inimesele. Ärge jagage seda kellegi teisega.
- Alati kontrollige, et te kasutate õiget Lyxumia pen-süstlit. Samuti kontrollige kõlblikkusaega. Vale ravimit kasutades võite kahjustada oma tervist.
- Ärge üritage Lyxumia kolbampullist süstlaga vedelikku välja tõmmata.

Nõel (ei sisaldu pakendis)



Nõela väliskate

Nõela sisekate

Nõel

Kaitsekile

- Kasutage ainult Lyxumia'le ette nähtud nõelu. Lyxumia pen-süstlis kasutage ühekordselt kasutatavaid märgistusega 29...32 nõelu. Küsige arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt millise suuruse ja pikkusega nõel teile kõige paremini sobib.
- Kui teid süstib teine isik, peab ta olema ettevaatlik, et teisi juhuslikult nõelaga ei vigastaks. Sel teel võib infektsioon edasi kanduda.
- Iga süsti tegemisel kasutage alati uut nõela. See aitab vältida Lyxumia saastumist või võimalikku nõela ummistumist.

2. lõik - ALUSTAMINE

Alustage roheline 10 mikrogrammiste Lyxumia pen-süstliga.

- **Ärge aktiveerige violetset 20 mikrogrammist Lyxumia pen-süstlit enne kui olete roheline ära kasutanud.**
- **Esimese süsti tegemise päeval aktiveerige pen-süstel.**

Esmalt aktiveerige uus pen-süstel

- **Enne annuse süstimist** – enne süstimist eemaldage pen-süstlist liigne vedelik. Seda teostatakse üks kord ja seda nimetatakse aktiveerimiseks. Allpool olevad sammud 1...5 juhendavad kuidas seda teha.
- Aktiveerimine on vajalik selleks, et veenduda pen-süstli töökorras olekus ja õiges esimeses annuses.
- **Ärge korrake** aktiveerimise toimingut või vastasel juhul ei annusta teie Lyxumia pen-süstel 14 annust.

Allolevatel piltidel on näha kuidas süstimisnupul olev aktiveerimisaken muutub pärast aktiveerimist.

Uus pen-süstel
(oranž aken)



Süstimiseks valmid pen-süstel
(valge aken)



Pen-süstel on aktiveeritud ja valmis süstimiseks. Pärast aktiveerimist jääb aken valgeks.

Kuidas aktiveerida uut Lyxumia pen-süstlit

1. samm Eemaldage pen-süstli kate ja kontrollige pen-süstlit



Kontrollige vedeliku välimust. See peab olema selge ja värvitu, ilma osakesteta. Kui ei ole, ärge kasutage seda ravi alustamise pakendit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kontrollige, et aktiveerimisaken oleks oranž.

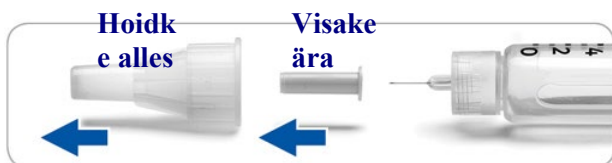
2. samm Kinnitage nõel ja eemaldage nõelakatted



Aktiveerimiseks kasutage alati **uut nõela**.

Eemaldage väliselt nõelakattelt kaitsekile.

Asetage nõel ühele joonele pen-süstliga. Keeramisel hoidke seda otse.



Olge ettevaatlik, et te ei vigastaks ennast katmata nõelaga.

Tõmmake ära välimine ja sisemine nõelakate. Hoidke välimine nõelakate alles, te vajate seda hiljem nõela eemaldamiseks.

3. samm Tõmmake süstimisnupp välja



Tõmmake kindlalt süstimisnuppu kuni see peatub



Nüüd on nool suunatud nõela poole.

4. samm Suruge ja hoidke süstimisnupp all, et eemaldada liigne vedelik



Suunake nõel sobivasse anumasse (nt papptops või nõu) vedeliku kogumiseks, et saaksite selle ära visata.

Suruge süstimisnupp alla. Te võite tunda või kuulda “klõpsu”.

Hoidke süstimisnupp all ja lugege aeglaselt viieni, et viimased tilgad väljuksid.



Kui vedelik ei tule välja, vaadake löiku “Küsimused ja vastused”.
Kontrollige, kas aktiveerimisaken on valge.

5. samm Nüüd on pen-süstel aktiveeritud.

Ärge seda pen-süstlit uuesti aktiveerige.

Te ei pea nõela vahetama aktiveerimise ja esimese süsti vahel.

Esimese süsti teostamine, vaadake 3. lõik, C. samm

Keerake teine pool

3. lõik – PEN-SÜSTLI IGAPÄEVANE KASUTAMINE

Järgige seda lõiku ainult siis kui aktiveerimisaken on valge.

Süstige ainult üks annus iga päev.



Samm A. Eemaldage pen-süstli kate ja kontrollige pen-süstlit



Kontrollige vedeliku välimust. See peab olema selge ja värvitu ilma osakesteta. Kui ei ole, ärge kasutage seda ravi alustamise pakendit.

Õhumullide korral vaadake lõiku “Küsimused ja vastused”.

Kontrollige annuste arvu pen-süstlis. Seda näitab musta kolvi asukoht annustamisskaalal.

Kontrollige kas aktiveerimisaken on valge. Kui see on oranž, vaadake 2. lõiku.

Kontrollige pen-süstli etiketti veendumaks, et tegemist on õige ravimiga.

Samm B. Kinnitage uus nõel ja eemaldage nõelakatted



Iga süsti tegemisel kasutage alati **uut nõela**.

Eemaldage väliselt nõelakattelt kaitsekile.

Asetage nõel ühele joonele pen-süstliga. Keeramisel hoidke seda otse.



Olge ettevaatlik, et te ei vigastaks ennast kui on nõel on katteta.

Tõmmake ära välimine ja sisemine nõelakate. Hoidke välimine nõelakate alles, te vajate seda hiljem nõela eemaldamiseks.

Samm C. Tõmmake süstimisnupp välja



Tõmmake kindlalt süstimisnappu kuni see peatub.



Nüüd on nool suunatud nõela poole.

Samm D. Annuse süstimiseks suruge süstimisnappu ja hoidke all



Haarake nahavolt ja suruge nõel sinna (kuhu süstida vaata lõik “Süstimiskohad”).

Hoidke süstimisnapp all. Te võite tunda või kuulda “klõpsu”.

Hoidke süstimisnapp all ja lugege aeglaselt viieni, et süstida kogu annus.

Nüüd olete saanud oma annuse. Tõmmake nõel nahast välja.

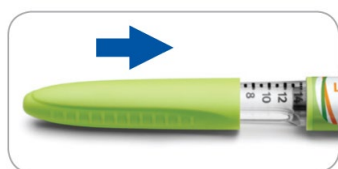
Samm E. Eemaldage nõel ja visake ära pärast igit süstimiskorda



Asetage välimine nõelakate siledale pinnale. Juhtige nõel välimise nõelakatte sisse. Asetage välimine nõelakate nõelale tagasi.



Pigistage välimist nõelakatet nõela haaramiseks ja nõela lahti keeramiseks pen-süstli küljest.



Küsi apteekrilt, kuidas kõrvaldada ohutult süstlanõelad, mida te enam ei kasuta. Asetage kate pen-süstlile.

Samm F. Iga süsti tegemisel korrake 3. lõigu kõik sammud.

14 päeva pärast aktiveerimist visake pen-süstel ära. Tehke seda isegi kui pen-süstel sisaldab ravimit.

Kui olete roheline pen-süstli ära visanud, järgige **4. lõiku** violetse pen-süstli kasutamiseks.

4. lõik – ÜLEMINEK VIOLETSELE PEN-SÜSTLILE

Roheline 10 mikrogrammine pen-süstel on lõpuni kasutatud



Roheline 10 mikrogrammine Lyxumia pen-süstel on tühi kui must kolb on jõudnud annustamisskaalal “0”-ni ja süstimisnappu ei saa lõpuni välja tõmmata.

Kui 10 mikrogrammine Lyxumia pen-süstel on tühi, pete ravi jätkama violetse 20 mikrogrammise Lyxumia pen-süstliga. Selle kasutamine on täpselt samasugune.

Violetse 20 mikrogrammise pen-süstli kasutamine



Violetse 20 mikrogrammise pen-süstli aktiveerimine

Enne kasutamist tuleb ka violetne 20 mikrogrammine Lyxumia pen-süstel aktiveerida. Järgige 2. lõigu kõik sammud.

Violetse 20 mikrogrammise pen-süstli kasutamine

Violetse 20 mikrogrammise Lyxumia pen-süstliga annuse süstimiseks järgige 3. lõigu kõiki samme. Igapäevase süsti tegemisel korra 3. lõiku kuni pen-süstel saab tühjaks.

Aktiveerimise ja hävitamise tabel

Märkige tabelisse aktiveerimise kuupäev ja äraviskamise kuupäev 14 päeva hiljem

| Pen-süstel | Aktiveerimise kuupäev | Äraviskamise kuupäev |
|----------------|-----------------------|----------------------|
| 10 mikrogrammi | ___ / ___ / ___ | ___ / ___ / ___ |
| 20 mikrogrammi | ___ / ___ / ___ | ___ / ___ / ___ |

Säilitamine

Üldine teave

- Hoidke Lyxumia pen-süstlid ohutus, laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke Lyxumia pen-süstlid tolmu ja mustuse eest kaitstult.
- Pärast igat süsti asetage pen-süstli kate tagasi, et kaitsta valguse eest.
- Ärge kasutage Lyxumia't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne pen-süstli aktiveerimist

- Hoidke kasutamata Lyxumia pen-süstleid külmkapis 2°C...8°C).
- Ärge hoidke Lyxumia pen-süstleid sügavkülmas ja ärge kasutage Lyxumia pen-süstleid kui need on külmunud.
- Enne kasutamist laske pen-süstlil toatemperatuurini soojeneda.

Pärast pen-süstli aktiveerimist

- Aktiveeritud Lyxumia pen-süstlit hoida temperatuuril kuni 30°C. Aktiveeritud Lyxumia't ei tohi lasta külmuda.
- Ärge hoidke Lyxumia pen-süstlit koos kinnitatud nõelaga. Kinnitatud nõel võib põhjustada saastumist ja õhu sisenemist, mis võib mõjutada annuse täpsust.
- Aktiveeritud Lyxumia pen-süstlit tohib kasutada kuni 14 päeva. Visake Lyxumia pen-süstel ära pärast 14-ndat kasutamispäeva. Tehke seda isegi kui pen-süstel sisaldab ravimit.

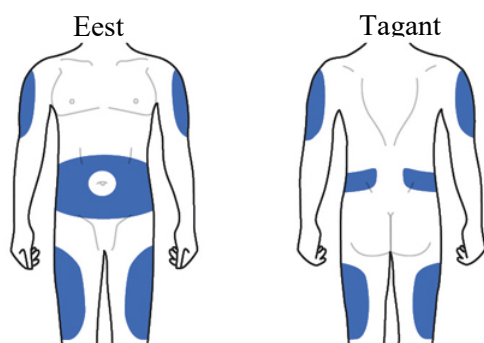
Hävitamine

- Visake Lyxumia pen-süstel ära nagu tervishoiutöötaja on teile selgitanud.
- Visake Lyxumia pen-süstel ära, küsige apteekrilt, kuidas kõrvaldada ohutult ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Säilitamine

- Käsitsege Lyxumia pen-süstlit hoolikalt.
- Lyxumia pen-süstlit võite väljast puhastada pehme lapiga.
- Ärge Lyxumia pen-süstlit leotage, peske või õlitage, kuna see võib kahjustada.
- Kui te arvate, et Lyxumia pen-süstel on kahjustatud, ärge seda kasutage. Ärge üritage pen-süstlit parandada.

Süstekohad



Lyxumia't tuleb süstida naha alla ja võib süstida ülal näidatud sinisega tähistatud piirkonda. Need on reied, kõht või õlavars. Küsige õige süstimistehnika kohta arstilt, apteekrilt või meditsiiniöelt.

Küsimused ja vastused

Mis teha kui ma unustasin Lyxumia pen-süstlit aktiveerida või süstisin ennast enne aktiveerimist?

Kui te süstisite ennast enne pen-süstli aktiveerimist, ärge süstige ennast teist korda õige annuse saamiseks. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega, et kontrollida veresuhkrusisaldust.

Mis teha kui kolbampullis on õhumullid?

Väikesed õhumullid ampullis on tavaline, need ei kahjusta teid. Teie annus on õige ja te võite jätkata juhiste järgimist. Vajadusel võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

Mis teha kui aktiveerimise ajal vedelik ei välju?

Nõel võib olla ummistunud või ei ole korralikult kinnitatud. Eemaldage nõel pen-süstlilt, kinnitage uus ja korrake ainult sammud 4 ja 5. Kui ikka vedelik ei välju, võib Lyxumia pen-süstel olla rikkis. Ärge kasutage seda Lyxumia ravi alustamise pakendit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega abi saamiseks.

Mis teha kui süstimisnuppu on raske alla vajutada?

Nõel võib olla ummistunud või ei ole korralikult kinnitatud. Tõmmake nõel nahast välja ja eemaldage nõel pen-süstlilt. Kinnitage uus nõel ja korrake ainult sammud D ja E. Kui ikka on raske

süstimisnuppu lõpuni sisse vajutada, võib Lyxumia pen-süstel olla rikkis. Ärge kasutage seda Lyxumia ravi alustamise pakendit. Võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega abi saamiseks.

Kui teil on küsimusi Lyxumia või diabeedi kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega või võtke ühendust müügiloo hoidja kohaliku esindajaga, kes on kirjas Lyxumia pakendi infolehes (pakendatud karbis eraldi).