

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi (μg) di lixisenatide (50 μg per mL).

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 20 microgrammi (μg) di lixisenatide (100 μg per mL).

Eccipienti con effetti noti:

ciascuna dose contiene 540 microgrammi di metacresolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lyxumia è indicato per il trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale: 10 μg di lixisenatide una volta al giorno per 14 giorni.

Dose di mantenimento 20 μg di lixisenatide una volta al giorno a partire dal Giorno 15.

Per la dose iniziale è disponibile Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile.

Per la dose di mantenimento è disponibile Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile.

Se Lyxumia è aggiunto alla terapia pre-esistente con metformina, è possibile continuare il trattamento con la dose corrente di metformina senza variazioni.

Se Lyxumia è aggiunto a una terapia pre-esistente con una sulfanilurea o con un'insulina basale, può essere presa in considerazione la riduzione della dose della sulfanilurea o dell'insulina basale per ridurre il rischio di ipoglicemia. Lyxumia non deve essere somministrato in associazione con un'insulina basale associata ad una sulfanilurea a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di Lyxumia non richiede un monitoraggio specifico della glicemia. Tuttavia, se usato in associazione con una sulfanilurea o con un'insulina basale, possono rendersi necessari il monitoraggio

del glucosio ematico o l'auto-monitoraggio glicemico per correggere le dosi della sulfanilurea o dell'insulina basale.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica della dose in base all'età.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è richiesta alcuna modifica della dose. Non esiste esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) o malattia renale terminale, per cui l'uso di lixisenatide in queste popolazioni non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lixisenatide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lyxumia deve essere iniettato sottocute nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. Lyxumia non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

L'iniezione deve essere somministrata una volta al giorno, entro un'ora prima di un pasto qualsiasi della giornata. È preferibile che l'iniezione prandiale di Lyxumia venga effettuata ogni giorno prima dello stesso pasto, una volta che è stato scelto il pasto più comodo per effettuare l'iniezione. Se si salta una dose di Lyxumia, questo deve essere iniettato nell'ora che precede il pasto successivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non esiste esperienza terapeutica con lixisenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e il farmaco non deve essere usato in questi pazienti. Lixisenatide non deve essere usato nel trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati pochi casi di pancreatite acuta in pazienti trattati con lixisenatide sebbene una relazione causa-effetto non sia stata stabilita. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta: dolore addominale grave e persistente. Se si sospetta pancreatite, l'uso di lixisenatide deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, non riprendere la terapia con lixisenatide. Usare cautela nei pazienti con pancreatite progressiva.

Gravi patologie gastrointestinali

L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Lixisenatide non è stato studiato in pazienti con malattia gastrointestinale grave, compresa la gastroparesi grave, per cui l'uso di lixisenatide non è raccomandato in questi pazienti.

Insufficienza renale

Non vi è esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) o con malattia renale terminale.

L'uso in pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale terminale non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Ipoglicemia

I pazienti trattati con Lyxumia associato ad una sulfanilurea o ad un'insulina basale possono avere un aumento del rischio di ipoglicemia. Per ridurre il rischio di ipoglicemia si può prendere in considerazione la riduzione della dose della sulfanilurea o dell'insulina basale (vedere paragrafo 4.2). Lixisenatide non deve essere somministrato in combinazione con un'insulina basale e una sulfanilurea a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia.

Medicinali concomitanti

Il rallentamento dello svuotamento gastrico con lixisenatide può influenzare l'assorbimento di medicinali somministrati per via orale. Lixisenatide deve essere usato con cautela in pazienti che assumono medicinali che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale, un attento monitoraggio clinico o che hanno uno stretto indice terapeutico. Raccomandazioni specifiche sull'assunzione di tali medicinali sono riportate nel paragrafo 4.5.

Popolazioni non studiate

Lixisenatide non è stato studiato in associazione con gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

Disidratazione

I pazienti trattati con lixisenatide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in relazione alle reazioni indesiderate gastrointestinali, cosicché possano prendere precauzioni per evitare la perdita di liquidi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lixisenatide è un peptide e non è metabolizzato dal citocromo P450. Negli studi *in vitro*, lixisenatide non ha influenzato l'attività degli isoenzimi del citocromo P450 o dei trasportatori esaminati nell'uomo. Il rallentamento dello svuotamento gastrico dovuto a lixisenatide può ridurre la percentuale di assorbimento di medicinali somministrati oralmente. I pazienti che assumono medicinali con uno stretto indice terapeutico o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere attentamente seguiti, soprattutto all'inizio della terapia con lixisenatide. Questi medicinali devono essere assunti in maniera controllata in rapporto a lixisenatide. Se tali medicinali devono essere assunti con cibo, i pazienti devono essere istruiti ad assumerli, se possibile, ad un pasto in cui non viene somministrato lixisenatide.

Nel caso di medicinali orali particolarmente dipendenti da concentrazioni soglia per l'efficacia, come gli antibiotici, i pazienti devono essere istruiti ad assumere tali prodotti almeno 1 ora prima o 4 ore dopo l'iniezione di lixisenatide.

Formulazioni gastroresistenti contenenti sostanze sensibili alla degradazione gastrica devono essere somministrate 1 ora prima o 4 ore dopo l'iniezione di lixisenatide.

Paracetamolo

Il paracetamolo è stato usato come medicinale standard per valutare gli effetti di lixisenatide sullo svuotamento gastrico. In seguito alla somministrazione di una singola dose di paracetamolo 1000 mg, AUC e $t_{1/2}$ di paracetamolo sono risultati invariati a prescindere dal momento della somministrazione (prima o dopo l'iniezione di lixisenatide). Se somministrato 1 o 4 ore dopo lixisenatide 10 µg, la C_{max} di paracetamolo si era ridotta del 29 % e del 31 %, rispettivamente e il t_{max} mediano era ritardato di 2,0 e 1,75 ore, rispettivamente. Con la dose di mantenimento di 20 µg sono stati previsti un ulteriore ritardo nella t_{max} e una riduzione della C_{max} di paracetamolo.

Quando paracetamolo è stato somministrato 1 ora prima di lixisenatide non sono stati osservati effetti su C_{max} e t_{max} di paracetamolo.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di paracetamolo ma, quando si richiede un rapido inizio d'azione per l'efficacia, va tenuto in considerazione il ritardo osservato nel t_{max} quando paracetamolo è somministrato 1-4 ore dopo lixisenatide.

Contraccettivi orali

In seguito alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale (etinilestradiolo 0,03 mg / levonorgestrel 0,15 mg) 1 ora prima o 11 ore dopo 10 µg di lixisenatide, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ e t_{max} di etinilestradiolo e levonorgestrel sono risultati invariati.

La somministrazione di un contraccettivo orale 1 ora prima o 4 ore dopo lixisenatide non ha influito su AUC e $t_{1/2}$ di etinilestradiolo e levonorgestrel, mentre la C_{max} di etinilestradiolo si era ridotta del 52% e del 39 %, rispettivamente, la C_{max} di levonorgestrel si era ridotta del 46 % e del 20 %, rispettivamente, e il t_{max} mediano era ritardato di 1-3 ore.

La riduzione della C_{max} è di rilevanza clinica limitata e non sono richieste modifiche della dose dei contraccettivi orali.

Atorvastatina

Quando lixisenatide 20 µg è stato co-somministrato con atorvastatina 40 mg, al mattino per 6 giorni, l'esposizione a atorvastatina è rimasta invariata, mentre la C_{max} si era ridotta del 31 % e il t_{max} era ritardato di 3,25 ore.

Con la somministrazione di atorvastatina la sera e di lixisenatide al mattino, non è stato osservato tale incremento del t_{max} , ma AUC e C_{max} di atorvastatina sono aumentate del 27 % e del 66 %, rispettivamente.

Queste variazioni non sono clinicamente rilevanti, per cui non è indicata alcuna modifica della dose di atorvastatina quando è co-somministrata con lixisenatide.

Warfarin e altri derivati cumarinici

Dopo somministrazione concomitante di warfarin 25 mg con dosi ripetute di lixisenatide 20 µg, non ci sono stati effetti su AUC o INR (International Normalised Ratio: Rapporto Internazionale Normalizzato), mentre la C_{max} si era ridotta del 19 % e il t_{max} era ritardato di 7 ore.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di warfarin quando è co-somministrato con lixisenatide; si raccomanda tuttavia il monitoraggio frequente dell'INR nei pazienti che assumono warfarin e/o derivati della cumarina all'inizio o alla fine del trattamento con lixisenatide.

Digossina

Dopo somministrazione concomitante di lixisenatide 20 µg e digossina 0,25 mg allo stato stazionario, l'AUC di digossina non è stata influenzata. Il t_{max} di digossina era ritardato di 1,5 ore e la C_{max} si era ridotta del 26 %.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di digossina quando è co-somministrata con lixisenatide.

Ramipril

Dopo somministrazione concomitante di lixisenatide 20 µg e ramipril 5 mg nel corso di 6 giorni, l'AUC di ramipril era aumentata del 21 % mentre la C_{max} si era ridotta del 63 %. AUC e C_{max} del metabolita attivo (ramiprilato) non sono state influenzate. Il t_{max} di ramipril e ramiprilato era ritardato di circa 2,5 ore.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di ramipril quando è co-somministrato con lixisenatide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Lyxumia non è raccomandato in donne potenzialmente fertili che non usano metodi contraccettivi.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di Lyxumia in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è ancora sconosciuto. Lyxumia non deve essere usato durante la gravidanza. In alternativa si

raccomanda l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Lyxumia deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se Lyxumia sia escreto nel latte umano. Lyxumia non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lixisenatide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se usato in associazione con una sulfanilurea o un'insulina basale, i pazienti devono essere istruiti a prendere precauzioni contro l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Oltre 2.600 pazienti sono stati trattati con Lyxumia da solo o in associazione con metformina, una sulfanilurea (con o senza metformina) o un'insulina basale (con o senza metformina o con o senza una sulfanilurea) in 8 ampi studi di fase III controllati con placebo o farmaco attivo.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente durante gli studi clinici sono state nausea, vomito e diarrea. Queste reazioni sono state prevalentemente lievi e transitorie. Inoltre, si sono verificate ipoglicemia (quando Lyxumia è stato usato in associazione con una sulfanilurea e/o un'insulina basale) e cefalea. Sono state riferite reazioni allergiche nello 0,4 % dei pazienti trattati con Lyxumia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi di fase III controllati con placebo o controllo attivo nell'intero periodo di trattamento sono presentati nella Tabella 1. La tabella riporta le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza > 5 % se la frequenza è risultata più elevata nei pazienti trattati con Lyxumia rispetto ai pazienti trattati con tutti i farmaci di confronto. La tabella comprende anche reazioni avverse con una frequenza ≥ 1 % nel gruppo trattato con Lyxumia se la frequenza era più di 2 volte superiore rispetto a quella di tutti i gruppi di confronto.

La frequenza delle reazioni avverse è definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$).

Le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente all'interno di ciascuna classe di sistemi e organi.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi di fase III controllati con placebo o controllo attivo, nell'intero periodo di trattamento (incluso il periodo successivo al periodo di principale trattamento di 24 settimane negli studi con ≥ 76 settimane di trattamento totali).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Infezioni ed infestazioni		Influenza Infezione delle vie respiratorie superiori Cistite Infezione virale		
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (in associazione con una sulfanilurea e/o un'insulina basale)	Ipoglicemia (in associazione con metformina da sola)		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Sonnolenza		
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Diarrea	 Dispepsia		Ritardato svuotamento gastrico
Patologie epatobiliari			Colelitiasi Colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Prurito in sede d'iniezione		

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipoglicemia

Nei pazienti che hanno assunto Lyxumia in monoterapia, si è verificata ipoglicemia sintomatica nell'1,7 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nell'1,6 % dei pazienti trattati con placebo. Quando Lyxumia è usato in associazione con metformina da sola, l'ipoglicemia sintomatica si è verificata nel 7,0 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 4,8 % dei pazienti trattati con placebo durante l'intero periodo di trattamento.

Nei pazienti che assumevano Lyxumia in associazione con una sulfanilurea e metformina, si è verificata ipoglicemia nel 22 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 18,4 % dei pazienti trattati con placebo durante l'intero periodo di trattamento (differenza assoluta 3,6 %). Se Lyxumia è somministrato in associazione con un'insulina basale, con o senza metformina, si è verificata ipoglicemia sintomatica nel 42,1 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 38,9 % dei pazienti trattati con placebo durante l'intero periodo di trattamento (differenza assoluta 3,2 %).

Quando Lyxumia è stato somministrato con una sulfanilurea da sola, si è verificata ipoglicemia sintomatica nel 22,7 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto al 15,2 % dei pazienti trattati con placebo (differenza assoluta 7,5 %) durante l'intero periodo di trattamento. Quando Lyxumia è stato somministrato con una sulfanilurea e un'insulina basale, si è verificata ipoglicemia sintomatica nel 47,2 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto al 21,6 % dei pazienti trattati con placebo (differenza assoluta 25,6 %).

Complessivamente, l'incidenza di ipoglicemia sintomatica grave è stata non comune (0,4 % nei pazienti trattati con lixisenatide e 0,2 % nei pazienti trattati con placebo) durante l'intero periodo di trattamento degli studi di Fase III controllati con placebo.

Patologie gastrointestinali

Nausea e vomito sono state le reazioni avverse segnalate più frequentemente durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. L'incidenza di nausea è stata più elevata nel gruppo trattato con lixisenatide (26,1%) rispetto al gruppo placebo (6,2 %) e l'incidenza di vomito è stata più elevata nel gruppo trattato con lixisenatide (10,5 %) rispetto al gruppo placebo (1,8 %). Questi sintomi sono stati prevalentemente lievi e transitori e si sono verificati nelle prime 3 settimane dall'inizio del trattamento. In seguito si sono ridotti gradualmente nel corso delle settimane successive.

Reazioni in sede d'iniezione

Reazioni in sede d'iniezione sono state segnalate nel 3,9 % dei pazienti trattati con Lyxumia, mentre sono state segnalate nell'1,4 % dei pazienti che ricevevano placebo durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. La maggior parte delle reazioni sono state di intensità lieve e generalmente non hanno portato all'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogene di medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-lixisenatide in seguito al trattamento con Lyxumia e, al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane degli studi controllati con placebo, il 69,8 % dei pazienti trattati con lixisenatide risultava positivo agli anticorpi. Al termine dell'intero periodo di trattamento di 76 settimane la percentuale di pazienti che erano positivi agli anticorpi era simile. Al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane, il 32,2 % dei pazienti positivi agli anticorpi presentava una concentrazione di anticorpi al di sopra del limite inferiore di quantificazione, e al termine del periodo di trattamento di 76 settimane, il 44,7 % dei pazienti presentava una concentrazione di anticorpi al di sopra del limite inferiore di quantificazione. Dopo l'interruzione del trattamento, pochi pazienti positivi agli anticorpi sono stati seguiti per il profilo anticorpale; la percentuale è diminuita a circa il 90 % entro 3 mesi e al 30 % a 6 mesi e oltre. La variazione di HbA_{1c} dal valore basale è stata simile a prescindere dal profilo anticorpale (positivo o negativo).

Dei pazienti trattati con lixisenatide con una valutazione di HbA_{1c}, il 79,3 % presentava un profilo anticorpale negativo o una concentrazione di anticorpi al di sotto del limite inferiore di quantificazione, mentre il restante 20,7 % dei pazienti presentava una concentrazione anticorpale quantificabile. Nel sottogruppo di pazienti con le concentrazioni anticorpali più elevate (5,2 %), il miglioramento medio di HbA_{1c} alla settimana 24 e alla settimana 76 rientrava nell'intervallo clinicamente rilevante, ma è stata riscontrata variabilità nella risposta glicemica e l'1,9 % non ha mostrato diminuzione di HbA_{1c}. Il profilo anticorpale (positivo o negativo) non è predittivo della riduzione di HbA_{1c} nel singolo paziente.

Non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza globale dei pazienti a prescindere dal profilo anticorpale, a eccezione di un aumento dell'incidenza di reazioni in sede d'iniezione (4,7 % nei pazienti positivi agli anticorpi rispetto al 2,5 % nei pazienti negativi agli anticorpi durante l'intero periodo di trattamento). La maggior parte delle reazioni in sede d'iniezione sono state lievi, a prescindere dal profilo anticorpale.

Non c'è stata reattività crociata rispetto a glucagone nativo o GLP-1 endogeno.

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche potenzialmente associate a lixisenatide (come reazione anafilattica, angioedema e orticaria) sono state segnalate nello 0,4 % dei pazienti trattati con lixisenatide mentre reazioni allergiche potenzialmente associate si sono verificate in meno dello 0,1 % dei pazienti trattati con placebo durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. Reazioni anafilattiche sono state riportate nello 0,2 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto a nessuna reazione nel gruppo trattato con placebo. La maggior parte delle reazioni allergiche riportate erano di grado lieve. Durante gli studi clinici con lixisenatide è stato riportato un caso di reazione anafilattoide.

Frequenza cardiaca

In uno studio in volontari sani, è stato osservato un aumento transitorio della frequenza cardiaca dopo somministrazione di lixisenatide 20 µg. In pazienti trattati con lixisenatide, rispetto ai pazienti trattati con placebo, sono state riportate aritmie cardiache, in particolare tachicardia, (0,8 % vs 0,1 %) e palpitazioni (1,5 % vs 0,8 %).

Sospensione del trattamento

L'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,4 % per Lyxumia rispetto al 3,2 % del gruppo placebo durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento nel gruppo lixisenatide sono state nausea (3,1 %) e vomito (1,2 %).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nel corso degli studi clinici, sono state somministrate dosi fino a 30 µg di lixisenatide due volte al giorno in uno studio di 13 settimane in pazienti con diabete di tipo 2. È stato osservato un aumento dell'incidenza di patologie gastrointestinali.

In caso di sovradosaggio, un appropriato trattamento di supporto deve essere assicurato a seconda dei segni e sintomi clinici del paziente e la dose di lixisenatide deve essere ridotta a quella prescritta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1). Codice ATC: A10BJ03.

Meccanismo d'azione

Lixisenatide è un agonista selettivo del recettore del GLP-1. Il recettore del GLP-1 è il bersaglio del GLP-1 nativo, un ormone incretinico endogeno, che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente da parte delle cellule pancreatiche beta.

L'azione di lixisenatide è mediata da un'interazione specifica con i recettori del GLP-1, che porta a un aumento dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) intracellulare. Lixisenatide stimola la secrezione di insulina quando il glucosio nel sangue aumenta, ma non in caso di normoglicemia, limitando così il rischio di ipoglicemia. Parallelamente viene soppressa la secrezione di glucagone. In caso di ipoglicemia, il meccanismo di salvataggio della secrezione di glucagone è conservato. Lixisenatide rallenta lo svuotamento gastrico riducendo conseguentemente la velocità alla quale il glucosio derivante dal cibo compare in circolo.

Effetti farmacodinamici

Quando somministrato una volta al giorno, lixisenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti immediati e prolungati di riduzione delle concentrazioni di glucosio post-prandiale e a digiuno in pazienti con diabete di tipo 2.

Questo effetto sul glucosio post-prandiale è stato confermato in uno studio di 4 settimane verso liraglutide 1,8 mg una volta al giorno in combinazione con metformina. La riduzione dal basale della $AUC_{0:30-4:30h}$ del glucosio plasmatico dopo un pasto test è stata: $-12,61 \text{ h} \cdot \text{mmol/L}$ ($-227,25 \text{ h} \cdot \text{mg/dl}$) nel gruppo lixisenatide e $-4,04 \text{ h} \cdot \text{mmol/L}$ ($-72,83 \text{ h} \cdot \text{mg/dL}$) nel gruppo liraglutide. Questo è stato confermato anche in uno studio di 8 settimane verso liraglutide, somministrato prima di colazione, in combinazione con insulina glargine con o senza metformina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica di Lyxumia sono state valutate in nove studi clinici randomizzati in doppio cieco e controllati verso placebo, condotti su 4508 pazienti con diabete di tipo 2 (2 869 pazienti randomizzati a lixisenatide, 47,5 % uomini e 52,5 % donne, e 517 avevano ≥ 65 anni di età).

L'efficacia di Lyxumia è stata anche valutata in due studi randomizzati, in aperto con controllo attivo (verso exenatide o verso insulina glulisina) e in uno studio sul pasto principale (in totale 1 067 pazienti randomizzati a lixisenatide).

L'efficacia e la sicurezza di Lyxumia in pazienti con età superiore a 70 anni sono state valutate in uno studio specificamente dedicato, controllato con placebo (176 pazienti randomizzati a lixisenatide, inclusi 62 pazienti di età ≥ 75 anni).

Inoltre, uno studio di outcome cardiovascolare in doppio cieco, controllato verso placebo (ELIXA) ha arruolato 6068 pazienti con diabete di tipo 2 e precedente sindrome coronarica acuta (3034 randomizzati a lixisenatide, inclusi 198 pazienti con ≥ 75 anni di età e 655 pazienti con insufficienza renale moderata).

Negli studi di fase III completati è stato osservato che circa il 90 % dei pazienti poteva rimanere alla dose di mantenimento di 20 μg di Lyxumia, una volta al giorno, al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane.

- Controllo glicemico:

Terapia aggiuntiva di associazione agli antidiabetici orali

Lyxumia in combinazione con metformina, una sulfanilurea, pioglitazone o una associazione di questi medicinali ha mostrato riduzioni statisticamente significative della HbA_{1c} , del glucosio plasmatico a digiuno e del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test rispetto a placebo, al termine del periodo principale di trattamento di 24 settimane (tabelle 2 e 3). La riduzione di HbA_{1c} è stata significativa con la monosomministrazione giornaliera, indipendentemente dalla somministrazione al mattino o alla sera.

Questo effetto su HbA_{1c} è stato mantenuto negli studi a lungo termine fino a 76 settimane.

Trattamento aggiuntivo a metformina da sola

Tabella 2: Studi controllati verso placebo in associazione con metformina (risultati a 24 settimane).

	Metformina come terapia sottostante				
	Lixisenatide 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatide 20 µg		Placebo (N= 170)
			Mattina (N= 255)	Sera (N= 255)	
HbA_{1c} media (%)					
Basale	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Variazione dal basale (media stimata*)	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Peso corporeo medio (kg)					
Basale					
Variazione dal basale (media stimata*)	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

In uno studio controllato verso controllo attivo, Lyxumia una volta al giorno ha mostrato una riduzione di -0,79 % di HbA_{1c} rispetto a -0,96 % con exenatide due volte al giorno al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane e con una differenza media fra i trattamenti di 0,17 % (IC 95 %: 0,033-0,297) e una percentuale simile di pazienti che hanno raggiunto un valore di HbA_{1c} inferiore a 7% nel gruppo lixisenatide (48,5 %) e nel gruppo exenatide (49,8 %).

L'incidenza di nausea è stata del 24,5 % nel gruppo lixisenatide rispetto al 35,1 % nel gruppo exenatide due volte al giorno e l'incidenza di ipoglicemia sintomatica con lixisenatide è stata del 2,5 % durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane rispetto al 7,9 % nel gruppo exenatide.

In uno studio in aperto, della durata di 24 settimane, lixisenatide somministrato prima del pasto principale della giornata era non-inferiore a lixisenatide somministrato dopo colazione, in termini di riduzione di HbA_{1c}, (variazione media stimata* dal basale: -0,65 % verso -0,74 %). Simili riduzioni di HbA_{1c} sono state osservate indipendentemente da quale fosse il pasto principale (colazione, pranzo o cena). Al termine dello studio il 43,6 % (gruppo pasto principale) e il 42,8 % (gruppo colazione) dei pazienti hanno raggiunto un HbA_{1c} inferiore al 7%. E' stata riportata nausea nel 14,7 % e nel 15,5 % dei pazienti, ipoglicemia sintomatica nel 5,8 % e nel 2,2 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo pasto principale e nel gruppo colazione.

Trattamento aggiuntivo ad una sulfanilurea da sola o in associazione con metformina

Tabella 3: Studio controllato verso placebo in associazione con una sulfanilurea (risultati a 24 settimane)

	Sulfanilurea come terapia sottostante con o senza metformina	
	Lixisenatide 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,28	8,22
Variazione dal basale (media stimata*)	-0,85	-0,10
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	82,58	84,52
Variazione dal basale (media stimata*)	-1,76	-0,93

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone da solo o in associazione con metformina

In uno studio clinico, l'aggiunta di lixisenatide a pioglitazone con o senza metformina, in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone, ha prodotto una riduzione di HbA_{1c} rispetto al basale di 0,90 %, rispetto a una riduzione dal basale di 0,34 % nel gruppo placebo alla fine del periodo di trattamento principale di 24 settimane. Alla fine del periodo di trattamento principale di 24 settimane, il 52,3 % dei pazienti trattati con lixisenatide ha raggiunto un valore di HbA_{1c} inferiore al 7 %, rispetto al 26,4 % nel gruppo placebo.

Durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane, è stata riportata nausea nel 23,5 % del gruppo lixisenatide rispetto al 10,6 % nel gruppo placebo ed è stata riportata ipoglicemia sintomatica nel 3,4 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto all'1,2 % nel gruppo placebo.

Terapia di associazione aggiuntiva ad insulina basale

Lyxumia somministrato con un'insulina basale da sola, o con una associazione di un'insulina basale e metformina o con una associazione di un'insulina basale e una sulfanilurea, ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA_{1c} e del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test rispetto a placebo.

Tabella 4: Studi controllati verso placebo in associazione con insulina basale (risultati a 24 settimane)

	Insulina basale come terapia sottostante Da sola o in associazione con metformina		Insulina basale come terapia sottostante Da sola o in associazione con una sulfanilurea*	
	Lixisenatide 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatide 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
HbA_{1c} media (%)				
Basale	8,39	8,38	8,53	8,53
Variazione dal basale (media stimata**)	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Durata media del trattamento con insulina con insulina basale al basale (anni)	3,06	3,2	2,94	3,01
Variazione media della dose di insulina basale (U)				
Basale	53,62	57,65	24,87	24,11
Variazione dal basale (media stimata**)	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	87,39	89,11	65,99	65,60
Variazione dal basale (media stimata**)	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* condotto in una popolazione asiatica

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

E' stato condotto uno studio clinico in pazienti mai trattati con insulina non sufficientemente controllati con agenti antidiabetici orali. Questo studio consisteva in un periodo di *run-in* di 12 settimane, con inizio e titolazione di insulina glargine e un periodo di 24 settimane durante il quale i pazienti ricevevano lixisenatide o placebo in associazione con insulina glargine e metformina con o senza tiazolidinedioni.

L'insulina glargine è stata titolata costantemente durante questo periodo.

Durante il periodo di *run-in* di 12 settimane, l'aggiunta e la titolazione di insulina glargine ha prodotto una riduzione dell'HbA_{1c} dell'1 %. L'aggiunta di lixisenatide ha prodotto una diminuzione di HbA_{1c} di 0,71 %, significativamente superiore nel gruppo lixisenatide rispetto a 0,40 % nel gruppo placebo.

Alla fine del periodo di trattamento di 24 settimane, il 56,3 % dei pazienti trattati con lixisenatide ha ottenuto un valore di HbA_{1c} inferiore al 7 % rispetto al 38,5 % nel gruppo placebo.

Durante il periodo di trattamento di 24 settimane, il 22,4 % dei pazienti trattati con lixisenatide ha riportato almeno un evento ipoglicemico sintomatico rispetto al 13,5 % nel gruppo placebo.

L'incidenza di ipoglicemia era aumentata nel gruppo lixisenatide durante le prime 6 settimane di trattamento, e successivamente diventava simile al gruppo placebo.

Pazienti con diabete di tipo 2, con terapia insulinica basale associata a 1-3 farmaci anti-diabetici orali, sono stati arruolati in uno studio randomizzato in aperto per l'intensificazione della terapia insulinica. Dopo 12 settimane di titolazione ottimale di insulina glargine con o senza metformina, i pazienti non adeguatamente controllati sono stati randomizzati ad aggiungere una singola dose di lixisenatide o una singola dose (QD) di insulina glulisina (entrambi prima del pasto principale) o di insulina glulisina somministrata 3 volte al giorno (TID) per 26 settimane.

Il livello di riduzione di HbA_{1c} è risultato confrontabile tra i gruppi (tabella 5).

A differenza di entrambi i regimi di trattamento con insulina glulisina, lixisenatide ha ridotto il peso corporeo (tabella 5).

Il tasso di eventi ipoglicemici sintomatici è risultato più basso con lixisenatide (36 %) rispetto alla terapia con insulina glulisina QD e TID (rispettivamente 47 % e 52 %).

Tabella 5: Studio con controllo attivo in combinazione con terapia insulinica basale con o senza metformina (risultati alla 26° settimana) - (mITT) e popolazione di sicurezza.

	Lixisenatide	Insulina glulisina QD	Insulina glulisina TID
HbA_{1c} Media (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Variazione dal basale (media stimata ^{**})	-0,63	-0,58	-0,84
Differenza tra variazione ^{**} (SE) di lixisenatide verso		-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95 % CI		(-0,170 to 0,064)	(0,095 to 0,328)
Peso corporeo medio (kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Variazione dal basale (media stimata ^{**})	-0,63	+1,03	+1,37
Differenza tra variazione ^{**} (SE) di lixisenatide verso		-1,66 (0,305)	-1,99 (0,305)
95 % CI		(-2,257 to -1,062)	(-2,593 to -1,396)*

*p<0.0001

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

- Glicemia a digiuno

Le riduzioni del glucosio plasmatico a digiuno ottenute con il trattamento con Lyxumia sono state comprese tra 0,42 mmol/L e 1,19 mmol/L (tra 7,6 e 21,4 mg/dl) dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane negli studi controllati con placebo.

- Glicemia post-prandiale

Il trattamento con Lyxumia ha prodotto riduzioni del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test statisticamente superiori al placebo, a prescindere dal trattamento sottostante.

Le riduzioni con Lyxumia sono state comprese tra 4,51 mmol/L e 7,96 mmol/L (tra 81,2 e 143,3 mg/dl) dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane in tutti gli studi in cui è stato misurato il glucosio post-prandiale; dal 26,2 % al 46,8 % dei pazienti avevano un valore del glucosio post-prandiale a 2 ore inferiore a 7,8 mmol/L (140,4 mg/dl).

- Peso corporeo

In tutti gli studi controllati il trattamento con Lyxumia in associazione con metformina e/o una sulfanilurea ha prodotto una notevole riduzione del peso corporeo, tra -1,76 kg e -2,96 kg dal basale, al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane.

Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale, compresa tra -0,38 kg e -1,80 kg, è stata osservata anche nei pazienti trattati con lixisenatide che ricevevano una dose stabile di insulina basale da sola o in associazione con metformina o una sulfanilurea.

In pazienti che hanno iniziato *ex-novo* la terapia con insulina, il peso corporeo è rimasto stabile nel gruppo lixisenatide mentre è stato osservato un incremento nel gruppo placebo.

La riduzione del peso corporeo è stata mantenuta negli studi a lungo termine fino a 76 settimane.

La riduzione del peso corporeo è indipendente dal manifestarsi di nausea e vomito.

- Funzione beta-cellulare

Gli studi clinici su Lyxumia indicano una migliore funzione delle cellule pancreatiche beta misurata mediante la valutazione di un modello di omeostasi per la funzione beta-cellulare (HOMA-β). Il ripristino della prima fase della secrezione insulinica e il miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta a un bolo endovenoso di glucosio sono stati dimostrati in pazienti con diabete di tipo 2 (n=20) dopo una dose singola di Lyxumia.

- Valutazione cardiovascolare

Non è stato osservato alcun incremento della frequenza cardiaca media in pazienti con diabete di tipo 2 in nessuno degli studi controllati con placebo di fase III.

Negli studi di fase III controllati con placebo sono state osservate riduzioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica media fino a 2,1 mmHg e fino a 1,5 mmHg, rispettivamente.

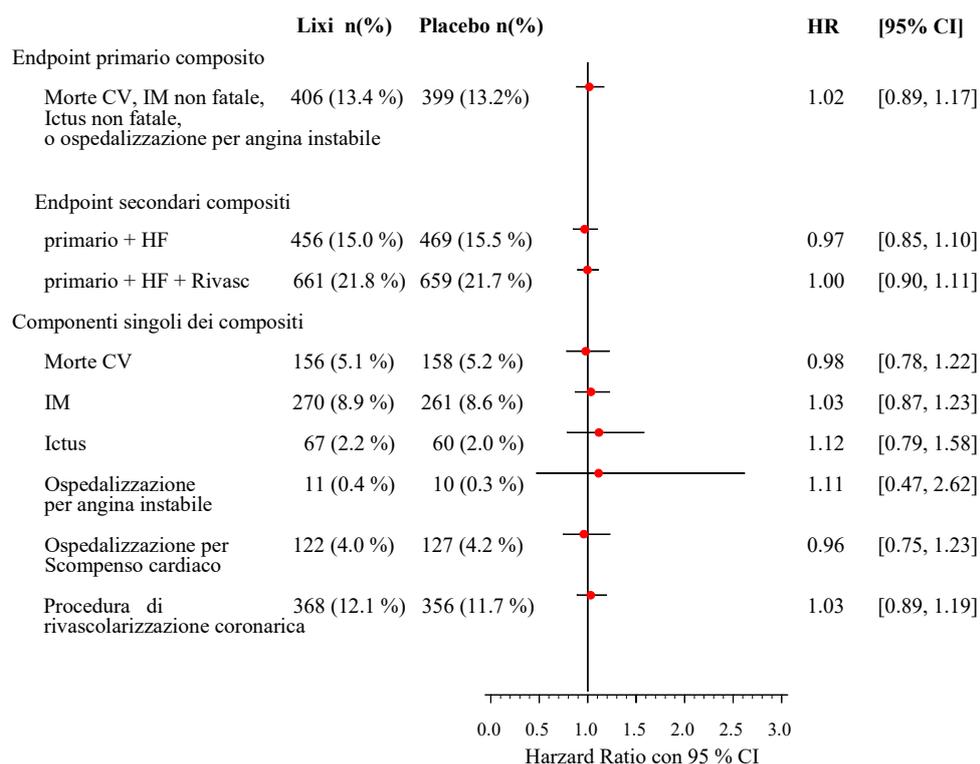
Lo studio ELIXA era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, internazionale, che ha valutato gli outcome cardiovascolari (CV) durante il trattamento con lixisenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 2 dopo recente Sindrome Coronarica Acuta.

Complessivamente, 6 068 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a placebo o a lixisenatide 20 µg (dopo una dose iniziale di 10 µg durante le prime 2 settimane).

Il 96% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento ha completato lo studio in conformità con il protocollo e alla conclusione dello studio lo stato in vita era noto per il 99 % e il 98 % dei pazienti, rispettivamente nei gruppi lixisenatide e placebo. La durata mediana del trattamento è stata di 22,4 mesi nel gruppo lixisenatide e 23,3 mesi nel gruppo placebo e la durata mediana del follow-up dello studio è stata rispettivamente di 25,8 e 25,7 mesi. La HbA1c media (± DS) nei gruppi lixisenatide e placebo era rispettivamente di 7,72 (± 1,32) % e 7,64 (±1,28) % al basale e 7,46 (±1,51) % e 7.61 (±1,48) % a 24 mesi.

I risultati degli endpoint compositi di efficacia primario e secondari, e i risultati di tutti i singoli componenti degli endpoint compositi sono mostrati nella Figura 1.

Figura 1: Forest plot: analisi di ogni singolo evento cardiovascolare – popolazione ITT



CV: cardiovascolare, IM: infarto miocardico, HF: ospedalizzazione per scompenso cardiaco, Rivasc: procedura di rivascularizzazione coronarica, HR: hazard ratio, CI: intervallo di confidenza.

Anziani

Persone con età ≥ 70 anni

L'efficacia e la sicurezza di lixisenatide, in persone con età ≥ 70 anni con diabete di tipo 2, sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane. I pazienti fragili, inclusi i pazienti a rischio di malnutrizione, pazienti con recenti eventi cardiovascolari e pazienti con un deficit cognitivo da moderato a grave, sono stati esclusi. Sono stati randomizzati 350 pazienti in totale (rapporto randomizzazione 1:1). Complessivamente il 37 % dei pazienti aveva un'età ≥ 75 anni (N=131) e il 31 % aveva un'insufficienza renale moderata (N=107). I pazienti hanno ricevuto dosi stabili di farmaci antidiabetici orali (OAD) e/o insulina basale come terapia sottostante. Sulfaniluree o glinidi non sono stati utilizzati con insulina basale come terapia sottostante.

Lixisenatide ha fornito miglioramenti significativi in HbA1c (variazione di -0,64 % rispetto a placebo; 95 % CI: da -0,810 % a -0,464; $p < 0,0001$) da una media al basale di HbA1C di 8,0 %.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha derogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lyxumia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea in pazienti con diabete di tipo 2, la velocità di assorbimento di lixisenatide è rapida e non è influenzata dalla dose somministrata. Il t_{max} mediano è compreso tra 1 e 3,5 ore nei pazienti con diabete di tipo 2, a prescindere dalla dose e se lixisenatide sia somministrato come dose singola o multipla. Non vi sono differenze clinicamente significative nella velocità di assorbimento quando lixisenatide è somministrato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nel braccio.

Distribuzione

Lixisenatide ha un livello moderato di legame alle proteine umane (55 %).

Il volume di distribuzione apparente dopo somministrazione sottocutanea di lixisenatide (V_z/F) è circa 100 L.

Biotrasformazione ed eliminazione

Come peptide, lixisenatide è eliminato attraverso filtrazione glomerulare, seguita da riassorbimento tubulare e successiva degradazione metabolica che produce peptidi più piccoli e amminoacidi che sono reintrodotti nel metabolismo proteico.

Dopo somministrazione in dose multipla in pazienti con diabete di tipo 2, l'emivita terminale media è stata di circa 3 ore e la clearance apparente media (CL/F) di circa 35 L/h.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

In soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina calcolata con la formula di Cockcroft-Gault 60-90 mL/min) moderata (clearance della creatinina 30- 60 mL/min) e grave (clearance della creatinina 15-30 mL/min) l'AUC è aumentata rispettivamente del 46 %, 51 % e 87 %.

Pazienti con insufficienza epatica

Dal momento che lixisenatide è eliminato prevalentemente dal rene, non sono stati condotti studi farmacocinetici su pazienti con insufficienza epatica acuta o cronica. Non si prevede che la disfunzione epatica influisca sulla farmacocinetica di lixisenatide.

Sesso

Il sesso non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide.

Razza

L'origine etnica non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide in base ai risultati di studi farmacocinetici in soggetti caucasici, giapponesi e cinesi.

Anziani

L'età non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide.

In uno studio farmacocinetico in soggetti anziani non diabetici, la somministrazione di lixisenatide 20 µg ha prodotto un incremento medio dell'AUC del 29 % nella popolazione anziana (11 soggetti fra 65 e 74 anni e 7 soggetti di età ≥ 75 anni) rispetto a 18 soggetti di età compresa tra 18 e 45 anni, dato probabilmente correlato alla minore funzionalità renale del gruppo più anziano.

Peso corporeo

Il peso corporeo non ha effetti clinicamente rilevanti sull'AUC di lixisenatide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia e tossicologia.

In studi di cancerogenicità sottocutanea di 2 anni sono stati osservati tumori non letali delle cellule C della tiroide in ratti e topi e sono considerati causati da un meccanismo non genotossico mediato dal recettore del GLP-1 a cui i roditori sono particolarmente sensibili. Iperplasia delle cellule C e adenoma sono stati osservati nei ratti a tutte le dosi e non è stato possibile definire la dose alla quale non sono stati evidenziati effetti indesiderati (NOAEL). Nei topi, questi effetti si sono verificati ad un livello di esposizione 9,3 volte superiore rispetto all'esposizione alle dosi terapeutiche nell'uomo. Non sono stati osservati carcinomi delle cellule C nel topo e carcinomi delle cellule C si sono verificati nei ratti ad un tasso di esposizione di circa 900 volte rispetto all'esposizione umana alle dosi terapeutiche. In uno studio di cancerogenicità per via sottocutanea durato 2 anni nel topo, sono stati osservati 3 casi di adenocarcinoma dell'endometrio nel gruppo a dose intermedia con un aumento statisticamente

significativo, corrispondente a un tasso di esposizione di 97 volte. Non è stato dimostrato nessun effetto correlato al trattamento.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità maschile e femminile nel ratto. Lesioni reversibili testicolari e dell'epididimo sono state osservate in cani trattati con lixisenatide. Non sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi in uomini sani.

In studi sullo sviluppo embrio-fetale, sono stati osservati malformazioni, ritardo della crescita, ritardata ossificazione, ed effetti scheletrici nei ratti a tutte le dosi (esposizione 5 volte superiore rispetto all'esposizione umana) e nei conigli ad alte dosi di lixisenatide (esposizione 32 volte superiore rispetto all'esposizione umana). In entrambe le specie, vi è stata una lieve tossicità materna consistente in un basso consumo di cibo e riduzione del peso corporeo. La crescita neonatale è risultata ridotta in ratti maschi esposti ad alte dosi di lixisenatide durante la fine della gestazione e l'allattamento, con un leggero aumento della mortalità della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo 85 %

Sodio acetato triidrato

Metionina

Metacresolo

Acido cloridrico (per la correzione del pH)

Soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo il primo utilizzo: 14 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Non congelare.

Non conservare con l'ago inserito. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia in vetro di tipo I con uno stantuffo in gomma (bromobutilica), tappi flangiati (alluminio) con dischetti ermetici laminati (gomma bromobutilica all'interno e poliisoprene all'esterno). Ciascuna cartuccia è inserita in una penna monouso.

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Ciascuna penna verde pre-riempita contiene 3 mL di soluzione, ovvero 14 dosi da 10 µg.

Confezioni contenenti 1 penna verde pre-riempita.

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile
Ciascuna penna viola pre-riempita contiene 3 mL di soluzione, ovvero 14 dosi da 20 µg.
Confezioni contenenti 1, 2 e 6 penne viola pre-riempite.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lyxumia non deve essere usato se è stato congelato.

Lyxumia può essere usato con aghi monouso per il dispositivo a penna da 29 a 32 G. Gli aghi per la penna non sono inclusi.

Il paziente deve essere istruito a smaltire l'ago dopo ciascun utilizzo in conformità alla normativa locale e a conservare la penna senza l'ago inserito. Ciò contribuisce a prevenire la contaminazione e la possibile ostruzione dell'ago. La penna deve essere utilizzata da un solo paziente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile
EU/1/12/811/001 (1 penna preriempita)

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile
EU/1/12/811/002 (1 penna preriempita)
EU/1/12/811/003 (2 penne preriempite)
EU/1/12/811/004 (6 penne preriempite)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Febbraio 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Confezione di inizio trattamento

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi (μg) di lixisenatide (50 μg per mL).

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 20 microgrammi (μg) di lixisenatide (100 μg per mL).

Eccipienti con effetti noti:

ciascuna dose contiene 540 microgrammi di metacresolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lyxumia è indicato per il trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale: la somministrazione inizia con 10 μg di lixisenatide una volta al giorno per 14 giorni.

Dose di mantenimento: una dose di mantenimento fissa da 20 μg di lixisenatide una volta al giorno a partire dal Giorno 15.

Se Lyxumia è aggiunto alla terapia pre-esistente con metformina, è possibile continuare il trattamento con la dose corrente di metformina senza variazioni.

Se Lyxumia è aggiunto a una terapia pre-esistente con una sulfanilurea o con un'insulina basale, può essere presa in considerazione la dose della sulfanilurea o dell'insulina basale per ridurre il rischio di ipoglicemia. Lyxumia non deve essere somministrato in associazione con un'insulina basale associata ad una sulfanilurea a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di Lyxumia non richiede un monitoraggio specifico della glicemia. Tuttavia, se usato in associazione con una sulfanilurea o con un'insulina basale, possono rendersi necessari il monitoraggio del glucosio ematico o l'auto-monitoraggio glicemico per correggere le dosi della sulfanilurea o dell'insulina basale.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica della dose in base all'età.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è richiesta alcuna modifica della dose. Non esiste esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) o malattia renale terminale, per cui l'uso di lixisenatide in queste popolazioni non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lixisenatide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lyxumia deve essere iniettato sottocute nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. Lyxumia non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

L'iniezione deve essere somministrata una volta al giorno, entro un'ora prima di un pasto qualsiasi della giornata. È preferibile che l'iniezione prandiale di Lyxumia venga effettuata ogni giorno prima dello stesso pasto, una volta che è stato scelto il pasto più comodo per effettuare l'iniezione. Se si salta una dose di Lyxumia, questo deve essere iniettato nell'ora che precede il pasto successivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non esiste esperienza terapeutica con lixisenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e il farmaco non deve essere usato in questi pazienti. Lixisenatide non deve essere usato nel trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati pochi casi di pancreatite acuta in pazienti trattati con lixisenatide sebbene una relazione causa-effetto non sia stata stabilita. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta: dolore addominale grave e persistente. Se si sospetta pancreatite, l'uso di lixisenatide deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, non riprendere la terapia con lixisenatide. Usare cautela nei pazienti con pancreatite pregressa.

Gravi patologie gastrointestinali

L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Lixisenatide non è stato studiato in pazienti con malattia gastrointestinale grave, compresa la gastroparesi grave, per cui l'uso di lixisenatide non è raccomandato in questi pazienti.

Insufficienza renale

Non vi è esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) o con malattia renale terminale.

L'uso in pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale terminale non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Ipoglicemia

I pazienti trattati con Lyxumia associato ad una sulfanilurea o ad un'insulina basale possono avere un aumento del rischio di ipoglicemia. Per ridurre il rischio di ipoglicemia si può prendere in considerazione la riduzione della dose della sulfanilurea o dell'insulina basale (vedere paragrafo 4.2). Lixisenatide non deve essere somministrato in associazione con un'insulina basale associata ad una sulfanilurea a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia.

Medicinali concomitanti

Il rallentamento dello svuotamento gastrico con lixisenatide può influenzare l'assorbimento di medicinali somministrati per via orale. Lixisenatide deve essere usato con cautela in pazienti che assumono medicinali che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale, un attento monitoraggio clinico o che hanno uno stretto indice terapeutico. Raccomandazioni specifiche sull'assunzione di tali medicinali sono riportate nel paragrafo 4.5.

Popolazioni non studiate

Lixisenatide non è stato studiato in associazione con gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

Disidratazione

I pazienti trattati con lixisenatide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in relazione alle reazioni indesiderate gastrointestinali, cosicché possano prendere precauzioni per evitare la perdita di liquidi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lixisenatide è un peptide e non è metabolizzato dal citocromo P450. Negli studi *in vitro*, lixisenatide non ha influenzato l'attività degli isoenzimi del citocromo P450 o dei trasportatori esaminati nell'uomo. Il rallentamento dello svuotamento gastrico dovuto a lixisenatide può ridurre la percentuale di assorbimento di medicinali somministrati oralmente. I pazienti che assumono medicinali con uno stretto indice terapeutico o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere attentamente seguiti, soprattutto all'inizio della terapia con lixisenatide. Questi medicinali devono essere assunti in maniera controllata in rapporto a lixisenatide. Se tali medicinali devono essere assunti con cibo, i pazienti devono essere istruiti ad assumerli, se possibile, ad un pasto in cui non viene somministrato lixisenatide.

Nel caso di medicinali orali particolarmente dipendenti da concentrazioni soglia per l'efficacia, come gli antibiotici, i pazienti devono essere istruiti ad assumere tali prodotti almeno 1 ora prima o 4 ore dopo l'iniezione di lixisenatide.

Formulazioni gastroresistenti contenenti sostanze sensibili alla degradazione gastrica devono essere somministrate 1 ora prima o 4 ore dopo l'iniezione di lixisenatide.

Paracetamolo

Il paracetamolo è stato usato come medicinale standard per valutare gli effetti di lixisenatide sullo svuotamento gastrico. In seguito alla somministrazione di una singola dose di paracetamolo 1 000 mg, AUC e $t_{1/2}$ di paracetamolo sono risultati invariati a prescindere dal momento della somministrazione (prima o dopo l'iniezione di lixisenatide). Se somministrato 1 o 4 ore dopo lixisenatide 10 µg, la C_{max} di paracetamolo si era ridotta del 29 % e del 31 %, rispettivamente e il t_{max} mediano era ritardato di 2,0 e 1,75 ore, rispettivamente. Con la dose di mantenimento di 20 µg sono stati previsti un ulteriore ritardo nella t_{max} e una riduzione della C_{max} di paracetamolo.

Quando paracetamolo è stato somministrato 1 ora prima di lixisenatide non sono stati osservati effetti su C_{max} e t_{max} di paracetamolo.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di paracetamolo ma, quando si richiede un rapido inizio d'azione per l'efficacia, va tenuto in considerazione il ritardo osservato nel t_{max} quando paracetamolo è somministrato 1-4 ore dopo lixisenatide.

Contraccettivi orali

In seguito alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale (etinilestradiolo 0,03 mg / levonorgestrel 0,15 mg) 1 ora prima o 11 ore dopo 10 µg di lixisenatide, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ e t_{max} di etinilestradiolo e levonorgestrel sono risultati invariati.

La somministrazione di un contraccettivo orale 1 ora prima o 4 ore dopo lixisenatide non ha influito su AUC e $t_{1/2}$ di etinilestradiolo e levonorgestrel, mentre la C_{max} di etinilestradiolo si era ridotta del 52 % e del 39 %, rispettivamente, la C_{max} di levonorgestrel si era ridotta del 46 % e del 20 %, rispettivamente, e il t_{max} mediano era ritardato di 1-3 ore.

La riduzione della C_{max} è di rilevanza clinica limitata e non sono richieste modifiche della dose dei contraccettivi orali.

Atorvastatina

Quando lixisenatide 20 µg è stato co-somministrato con atorvastatina 40 mg, al mattino per 6 giorni, l'esposizione a atorvastatina è rimasta invariata, mentre la C_{max} si era ridotta del 31 % e il t_{max} era ritardato di 3,25 ore.

Con la somministrazione di atorvastatina la sera e di lixisenatide al mattino, non è stato osservato tale incremento del t_{max} , ma AUC e C_{max} di atorvastatina sono aumentate del 27 % e del 66 %, rispettivamente.

Queste variazioni non sono clinicamente rilevanti, per cui non è indicata alcuna modifica della dose di atorvastatina quando è co-somministrata con lixisenatide.

Warfarin e altri derivati cumarinici

Dopo somministrazione concomitante di warfarin 25 mg con dosi ripetute di lixisenatide 20 µg, non ci sono stati effetti su AUC o INR (International Normalised Ratio: Rapporto Internazionale Normalizzato), mentre la C_{max} si era ridotta del 19 % e il t_{max} era ritardato di 7 ore.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di warfarin quando è co-somministrato con lixisenatide; si raccomanda tuttavia il monitoraggio frequente dell'INR nei pazienti che assumono warfarin e/o derivati della cumarina all'inizio o alla fine del trattamento con lixisenatide.

Digossina

Dopo somministrazione concomitante di lixisenatide 20 µg e digossina 0,25 mg allo stato stazionario, l'AUC di digossina non è stata influenzata. Il t_{max} di digossina era ritardato di 1,5 ore e la C_{max} si era ridotta del 26 %.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di digossina quando è co-somministrata con lixisenatide.

Ramipril

Dopo somministrazione concomitante di lixisenatide 20 µg e ramipril 5 mg nel corso di 6 giorni, l'AUC di ramipril è aumentata del 21 % mentre la C_{max} si era ridotta del 63 %. AUC e C_{max} del metabolita attivo (ramiprilato) non sono state influenzate. Il t_{max} di ramipril e ramiprilato era ritardato di circa 2,5 ore.

In base a questi risultati, non è indicata alcuna modifica della dose di ramipril quando è co-somministrato con lixisenatide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Lyxumia non è raccomandato in donne potenzialmente fertili che non usano metodi contraccettivi.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di Lyxumia in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è ancora sconosciuto. Lyxumia non deve essere usato durante la gravidanza. In alternativa si

raccomanda l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Lyxumia deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se Lyxumia sia escreto nel latte umano. Lyxumia non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lixisenatide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se usato in associazione con una sulfanilurea o un'insulina basale, i pazienti devono essere istruiti a prendere precauzioni contro l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Oltre 2 600 pazienti sono stati trattati con Lyxumia da solo o in associazione con metformina, una sulfanilurea (con o senza metformina) o un'insulina basale (con o senza metformina o con o senza una sulfanilurea) in 8 ampi studi di fase III controllati con placebo o farmaco attivo.

Le reazioni avverse riferite più frequentemente durante gli studi clinici sono state nausea, vomito e diarrea. Queste reazioni sono state prevalentemente lievi e transitorie. Inoltre, si sono verificate ipoglicemia (quando Lyxumia è stato usato in associazione con una sulfanilurea e/o un'insulina basale) e cefalea. Sono state riferite reazioni allergiche nello 0,4% dei pazienti trattati con Lyxumia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi di fase III controllati con placebo o controllo attivo nell'intero periodo di trattamento sono presentati nella Tabella 1. La tabella riporta le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza > 5 % se la frequenza è risultata più elevata nei pazienti trattati con Lyxumia rispetto ai pazienti trattati con tutti i farmaci di confronto. La tabella comprende anche reazioni avverse con una frequenza ≥ 1 % nel gruppo trattato con Lyxumia se la frequenza era più di 2 volte superiore rispetto a quella di tutti i gruppi di confronto.

La frequenza delle reazioni avverse è definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$).

Le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente all'interno di ciascuna classe di sistemi e organi.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi di fase III controllati con placebo o controllo attivo, nell'intero periodo di trattamento (incluso il periodo successivo al periodo di principale trattamento di 24 settimane negli studi con ≥ 76 settimane di trattamento totali).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Infezioni ed infestazioni		Influenza Infezione delle vie respiratorie superiori Cistite Infezione virale		
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (in associazione con una sulfanilurea e/o un'insulina basale)	Ipoglicemia (in associazione con metformina da sola)		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Sonnolenza		
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Diarrea	 Dispepsia		Ritardato svuotamento gastrico
Patologie epatobiliari			Colelitiasi Colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Prurito in sede d'iniezione		

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipoglicemia

Nei pazienti che hanno assunto Lyxumia in monoterapia, si è verificata ipoglicemia sintomatica nell'1,7 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nell'1,6 % dei pazienti trattati con placebo. Quando Lyxumia è usato in associazione con metformina da sola, l'ipoglicemia sintomatica si è verificata nel 7,0 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 4,8 % dei pazienti trattati con placebo durante l'intero periodo di trattamento.

Nei pazienti che assumevano Lyxumia in associazione con una sulfanilurea e metformina, si è verificata ipoglicemia nel 22 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 18,4 % dei pazienti trattati con placebo durante l'intero periodo di trattamento (differenza assoluta 3,6 %). Se Lyxumia è somministrato in associazione con un'insulina basale, con o senza metformina, si è verificata ipoglicemia sintomatica nel 42,1 % dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 38,9 % dei pazienti trattati con placebo durante l'intero periodo di trattamento (differenza assoluta 3,2 %).

Quando Lyxumia è stato somministrato con una sulfanilurea da sola, si è verificata ipoglicemia sintomatica nel 22,7 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto al 15,2 % dei pazienti trattati con placebo (differenza assoluta 7,5 %) durante l'intero periodo di trattamento. Quando Lyxumia è stato somministrato con una sulfanilurea e un'insulina basale, si è verificata ipoglicemia sintomatica nel 47,2 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto al 21,6 % dei pazienti trattati con placebo (differenza assoluta 25,6 %).

Complessivamente, l'incidenza di ipoglicemia sintomatica grave è stata non comune (0,4 % nei pazienti trattati con lixisenatide e 0,2 % nei pazienti trattati con placebo) durante l'intero periodo di trattamento degli studi di Fase III controllati con placebo.

Patologie gastrointestinali

Nausea e vomito sono state le reazioni avverse segnalate più frequentemente durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. L'incidenza di nausea è stata più elevata nel gruppo trattato con lixisenatide (26,1 %) rispetto al gruppo placebo (6,2 %) e l'incidenza di vomito è stata più elevata nel gruppo trattato con lixisenatide (10,5 %) rispetto al gruppo placebo (1,8 %). Questi sintomi sono stati prevalentemente lievi e transitori e si sono verificati nelle prime 3 settimane dall'inizio del trattamento. In seguito si sono ridotti gradualmente nel corso delle settimane successive.

Reazioni in sede d'iniezione

Reazioni in sede d'iniezione sono state segnalate nel 3,9 % dei pazienti trattati con Lyxumia, mentre sono state segnalate nell'1,4 % dei pazienti che ricevevano placebo durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. La maggior parte delle reazioni sono state di intensità lieve e generalmente non hanno portato all'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogene di medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-lixisenatide in seguito al trattamento con Lyxumia e, al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane degli studi controllati con placebo, il 69,8 % dei pazienti trattati con lixisenatide risultava positivo agli anticorpi. Al termine dell'intero periodo di trattamento di 76 settimane la percentuale di pazienti che erano positivi agli anticorpi era simile. Al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane, il 32,2 % dei pazienti positivi agli anticorpi presentava una concentrazione di anticorpi al di sopra del limite inferiore di quantificazione, e al termine del periodo di trattamento di 76 settimane, il 44,7 % dei pazienti presentava una concentrazione di anticorpi al di sopra del limite inferiore di quantificazione. Dopo l'interruzione del trattamento, pochi pazienti positivi agli anticorpi sono stati seguiti per il profilo anticorpale; la percentuale è diminuita a circa il 90 % entro 3 mesi e al 30 % a 6 mesi e oltre. La variazione di HbA_{1c} dal valore basale è stata simile a prescindere dal profilo anticorpale (positivo o negativo).

Dei pazienti trattati con lixisenatide con una valutazione di HbA_{1c}, il 79,3 % presentava un profilo anticorpale negativo o una concentrazione di anticorpi al di sotto del limite inferiore di quantificazione, mentre il restante 20,7 % dei pazienti presentava una concentrazione anticorpale quantificabile. Nel sottogruppo di pazienti con le concentrazioni anticorpali più elevate (5,2 %), il miglioramento medio di HbA_{1c} alla settimana 24 e alla settimana 76 rientrava nell'intervallo clinicamente rilevante, ma è stata riscontrata variabilità nella risposta glicemica e l'1,9 % non ha mostrato diminuzione di HbA_{1c}. Il profilo anticorpale (positivo o negativo) non è predittivo della riduzione di HbA_{1c} nel singolo paziente.

Non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza globale dei pazienti a prescindere dal profilo anticorpale, a eccezione di un aumento dell'incidenza di reazioni in sede d'iniezione (4,7 % nei pazienti positivi agli anticorpi rispetto al 2,5 % nei pazienti negativi agli anticorpi durante l'intero periodo di trattamento). La maggior parte delle reazioni in sede d'iniezione sono state lievi, a prescindere dal profilo anticorpale.

Non c'è stata reattività crociata rispetto a glucagone nativo o GLP-1 endogeno.

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche potenzialmente associate a lixisenatide (come reazione anafilattica, angioedema e orticaria) sono state segnalate nello 0,4 % dei pazienti trattati con lixisenatide mentre reazioni allergiche potenzialmente associate si sono verificate in meno dello 0,1 % dei pazienti trattati con placebo durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. Reazioni anafilattiche sono state riportate nello 0,2 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto a nessuna reazione nel gruppo trattato con placebo. La maggior parte delle reazioni allergiche riportate erano di grado lieve. Durante gli studi clinici con lixisenatide è stato riportato un caso di reazione anafilattoide.

Frequenza cardiaca

In uno studio in volontari sani, è stato osservato un aumento transitorio della frequenza cardiaca dopo somministrazione di lixisenatide 20 µg. In pazienti trattati con lixisenatide, rispetto ai pazienti trattati con placebo, sono state riportate aritmie cardiache, in particolare tachicardia, (0,8 % vs 0,1 %) e palpitazioni (1,5 % vs 0,8 %).

Sospensione del trattamento

L'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,4 % per Lyxumia rispetto al 3,2 % del gruppo placebo durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento nel gruppo lixisenatide sono state nausea (3,1 %) e vomito (1,2 %).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nel corso degli studi clinici, sono state somministrate dosi fino a 30 µg di lixisenatide due volte al giorno in uno studio di 13 settimane in pazienti con diabete di tipo 2. È stato osservato un aumento dell'incidenza di patologie gastrointestinali.

In caso di sovradosaggio, un appropriato trattamento di supporto deve essere assicurato a seconda dei segni e sintomi clinici del paziente e la dose di lixisenatide deve essere ridotta a quella prescritta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1). Codice ATC: A10BJ03.

Meccanismo d'azione

Lixisenatide è un agonista selettivo del recettore del GLP-1. Il recettore del GLP-1 è il bersaglio del GLP-1 nativo, un ormone incretinico endogeno, che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente da parte delle cellule pancreatiche beta.

L'azione di lixisenatide è mediata da un'interazione specifica con i recettori del GLP-1, che porta a un aumento dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) intracellulare. Lixisenatide stimola la secrezione di insulina quando il glucosio nel sangue aumenta, ma non in caso di normoglicemia, limitando così il rischio di ipoglicemia. Parallelamente viene soppressa la secrezione di glucagone. In caso di ipoglicemia, il meccanismo di salvataggio della secrezione di glucagone è conservato. Lixisenatide rallenta lo svuotamento gastrico riducendo conseguentemente la velocità alla quale il glucosio derivante dal cibo compare in circolo.

Effetti farmacodinamici

Quando somministrato una volta al giorno, lixisenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti immediati e prolungati di riduzione delle concentrazioni di glucosio post-prandiale e a digiuno in pazienti con diabete di tipo 2.

Questo effetto sul glucosio post-prandiale è stato confermato in uno studio di 4 settimane verso liraglutide 1,8 mg una volta al giorno in combinazione con metformina. La riduzione dal basale della $AUC_{0:30-4:30h}$ del glucosio plasmatico dopo un pasto test è stata: $-12,61 \text{ h} \cdot \text{mmol/L}$ ($-227,25 \text{ h} \cdot \text{mg/dl}$) nel gruppo lixisenatide e $-4,04 \text{ h} \cdot \text{mmol/L}$ ($-72,83 \text{ h} \cdot \text{mg/dl}$) nel gruppo liraglutide. Questo è stato confermato in uno studio di 8 settimane verso liraglutide, somministrato prima di colazione, in combinazione con insulina glargine con o senza metformina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica di Lyxumia sono state valutate in nove studi clinici randomizzati in doppio cieco e controllati verso placebo condotti su 4508 pazienti con diabete di tipo 2 (2869 pazienti randomizzati a lixisenatide, 47,5 % uomini e 52,5 % donne, e 517 avevano ≥ 65 anni di età).

L'efficacia di Lyxumia è stata anche valutata in due studi randomizzati, in aperto con controllo attivo (verso exenatide o verso insulina glulisina) e in uno studio sul pasto principale (in totale 1 067 pazienti randomizzati a lixisenatide).

L'efficacia e la sicurezza di Lyxumia in pazienti con età superiore a 70 anni sono state valutate in uno studio specificamente dedicato controllato con placebo (176 pazienti randomizzati a lixisenatide, inclusi 62 pazienti di età ≥ 75 anni).

Inoltre, uno studio di outcome cardiovascolare in doppio cieco, controllato verso placebo (ELIXA) ha arruolato 6068 pazienti con diabete di tipo 2 e precedente sindrome coronarica acuta (3 034 randomizzati a lixisenatide, inclusi 198 pazienti con ≥ 75 anni di età e 655 pazienti con insufficienza renale moderata).

Negli studi di fase III completati è stato osservato che circa il 90 % dei pazienti poteva di rimanere alla dose di mantenimento di 20 μg di Lyxumia, una volta al giorno, al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane.

- Controllo glicemico:

Terapia aggiuntiva di associazione agli antidiabetici orali

Lyxumia in combinazione con metformina, una sulfanilurea, pioglitazone o una associazione di questi medicinali ha mostrato riduzioni statisticamente significative della HbA_{1c} , del glucosio plasmatico a digiuno e del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test rispetto a placebo, al termine del periodo principale di trattamento di 24 settimane (tabelle 2 e 3). La riduzione di HbA_{1c} è stata significativa con la monosomministrazione giornaliera, indipendentemente dalla somministrazione al mattino o alla sera.

Questo effetto su HbA_{1c} è stato mantenuto negli studi a lungo termine fino a 76 settimane.

Trattamento aggiuntivo a metformina da sola

Tabella 2: Studi controllati verso placebo in associazione con metformina (risultati a 24 settimane).

	Metformina come terapia sottostante				
	Lixisenatide 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatide 20 µg		Placebo (N= 170)
			Mattina (N= 255)	Sera (N= 255)	
HbA_{1c} media (%)					
Basale	7,99	8,03			
Variazione dal basale (media stimata*)	-0,92	-0,42	8,07	8,07	8,02
			-0,87	-0,75	-0,38
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Peso corporeo medio (kg)					
Basale	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Variazione dal basale (media stimata*)	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

In uno studio controllato verso controllo attivo, Lyxumia una volta al giorno ha mostrato una riduzione di -0,79 % di HbA_{1c} rispetto a -0,96 % con exenatide due volte al giorno al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane e con una differenza media fra i trattamenti di 0,17 % (IC 95 %: 0,033-0,297) e una percentuale simile di pazienti che hanno raggiunto un valore di HbA_{1c} inferiore a 7 % nel gruppo lixisenatide (48,5 %) e nel gruppo exenatide (49,8 %).

L'incidenza di nausea è stata del 24,5 % nel gruppo lixisenatide rispetto al 35,1 % nel gruppo exenatide due volte al giorno e l'incidenza di ipoglicemia sintomatica con lixisenatide è stata del 2,5 % durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane rispetto al 7,9 % nel gruppo exenatide.

In uno studio in aperto, della durata di 24 settimane, lixisenatide somministrato prima del pasto principale della giornata era non-inferiore a lixisenatide somministrato dopo colazione, in termini di riduzione di HbA_{1c}, (variazione media stimata* dal basale: -0,65 % verso -0,74 %). Simili riduzioni di HbA_{1c} sono state osservate indipendentemente da quale fosse il pasto principale (colazione, pranzo o cena). Al termine dello studio il 43,6 % (gruppo pasto principale) e il 42,8% (gruppo colazione) dei pazienti hanno raggiunto un HbA_{1c} inferiore al 7 %. E' stata riportata nausea nel 14,7 % e nel 15,5 % dei pazienti, ipoglicemia sintomatica nel 5,8 % e nel 2,2 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo pasto principale e nel gruppo colazione.

Trattamento aggiuntivo ad una sulfanilurea da sola o in associazione con metformina

Tabella 3: Studio controllato verso placebo in associazione con una sulfanilurea (risultati a 24 settimane)

	Sulfanilurea come terapia sottostante con o senza metformina	
	Lixisenatide 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,28	8,22
Variazione dal basale (media stimata*)	-0,85	-0,10
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	82,58	84,52
Variazione dal basale (media stimata*)	-1,76	-0,93

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone da solo o in associazione con metformina

In uno studio clinico, l'aggiunta di lixisenatide a pioglitazone con o senza metformina, in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone, ha prodotto una riduzione di HbA_{1c} rispetto al basale di 0,90 %, rispetto a una riduzione dal basale di 0,34 % nel gruppo placebo alla fine del periodo di trattamento principale di 24 settimane. Alla fine del periodo di trattamento principale di 24 settimane, il 52,3 % dei pazienti trattati con lixisenatide ha raggiunto un valore di HbA_{1c} inferiore al 7 %, rispetto al 26,4 % nel gruppo placebo.

Durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane, è stata riportata nausea nel 23,5 % del gruppo lixisenatide rispetto al 10,6 % nel gruppo placebo ed è stata riportata ipoglicemia sintomatica nel 3,4 % dei pazienti trattati con lixisenatide rispetto all'1,2 % nel gruppo placebo.

Terapia di associazione aggiuntiva ad insulina basale

Lyxumia somministrato con un'insulina basale da sola, o con una associazione di un'insulina basale e metformina o con una associazione di un'insulina basale e una sulfanilurea, ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA_{1c} e del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test rispetto a placebo.

Tabella 4: Studi controllati verso placebo in associazione con insulina basale (risultati a 24 settimane)

	Insulina basale come terapia sottostante Da sola o in associazione con metformina		Insulina basale come terapia sottostante Da sola o in associazione con una sulfanilurea*	
	Lixisenatide 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatide 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
HbA_{1c} media (%)				
Basale	8,39	8,38	8,53	8,53
Variazione dal basale (media stimata**)	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Durata media del trattamento con insulina con insulina basale al basale (anni)	3,06	3,2	2,94	3,01
Variazione media della dose di insulina basale (U)				
Basale	53,62	57,65	24,87	24,11
Variazione dal basale (media stimata**)	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	87,39	89,11	65,99	65,60
Variazione dal basale (media stimata**)	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* condotto in una popolazione asiatica

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

E' stato condotto uno studio clinico in pazienti mai trattati con insulina non sufficientemente controllati con agenti antidiabetici orali. Questo studio consisteva in un periodo di *run-in* di 12 settimane, con inizio e titolazione di insulina glargine e un periodo di 24 settimane durante il quale i pazienti ricevevano lixisenatide o placebo in associazione con insulina glargine e metformina con o senza tiazolidinedioni.

L'insulina glargine è stata titolata costantemente durante questo periodo.

Durante il periodo di *run-in* di 12 settimane, l'aggiunta e la titolazione di insulina glargine ha prodotto una riduzione dell'HbA_{1c} dell'1 %. L'aggiunta di lixisenatide ha prodotto una diminuzione di HbA_{1c} di 0,71 %, significativamente superiore nel gruppo lixisenatide rispetto a 0,40 % nel gruppo placebo.

Alla fine del periodo di trattamento di 24 settimane, il 56,3 % dei pazienti trattati con lixisenatide ha ottenuto un valore di HbA_{1c} inferiore al 7 % rispetto al 38,5 % nel gruppo placebo.

Durante il periodo di trattamento di 24 settimane, il 22,4 % dei pazienti trattati con lixisenatide ha riportato almeno un evento ipoglicemico sintomatico rispetto al 13,5 % nel gruppo placebo.

L'incidenza di ipoglicemia era aumentata nel gruppo lixisenatide durante le prime 6 settimane di trattamento, e successivamente diventava simile al gruppo placebo.

Pazienti con diabete di tipo 2, con terapia insulinica basale associata a 1-3 farmaci anti-diabetici orali, sono stati arruolati in uno studio randomizzato in aperto per l'intensificazione della terapia insulinica. Dopo 12 settimane di titolazione ottimale di insulina glargine con o senza metformina, i pazienti non adeguatamente controllati sono stati randomizzati ad aggiungere una singola dose di lixisenatide o una singola dose (QD) di insulina glulisina (entrambi prima del pasto principale) o di insulina glulisina somministrata 3 volte al giorno (TID) per 26 settimane.

Il livello di riduzione di HbA_{1c} è risultato confrontabile tra i gruppi (tabella 5).

A differenza di entrambi i regimi di trattamento con insulina glulisina, lixisenatide ha ridotto il peso corporeo (tabella 5).

Il tasso di eventi ipoglicemici sintomatici è risultato più basso con lixisenatide (36 %) rispetto alla terapia con insulina glulisina QD e TID (rispettivamente 47 % e 52 %).

Tabella 5: Studio con controllo attivo in combinazione con terapia insulinica basale con o senza metformina (risultati alla 26^o settimana)-(mITT) e popolazione di sicurezza.

	Lixisenatide	Insulina glulisina QD	Insulina glulisina TID
HbA_{1c} Media (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Variazione dal basale (media stimata**)	-0.63	-0.58	-0.84
Differenza tra variazione** (SE) di lixisenatide verso		-0.05 (0.059)	0.21 (0.059)
95% CI		(-0.170 to 0.064)	(0.095 to 0.328)
Peso corporeo medio (kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Variazione dal basale (media stimata**)	-0.63	+1.03	+1.37
Differenza tra variazione**(SE) di lixisenatide verso		-1.66 (0.305)	-1.99 (0.305)
95% CI		(-2.257 to -1.062)	(-2.593 to -1.396)*

*p<0.0001

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

- Glicemia a digiuno

Le riduzioni del glucosio plasmatico a digiuno ottenute con il trattamento con Lyxumia sono state comprese tra 0,42 mmol/L e 1,19 mmol/L (tra 7,6 e 21,4 mg/dl) dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane negli studi controllati con placebo.

- Glicemia post-prandiale

Il trattamento con Lyxumia ha prodotto riduzioni del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test statisticamente superiori al placebo, a prescindere dal trattamento sottostante.

Le riduzioni con Lyxumia sono state comprese tra 4,51 mmol/L e 7,96 mmol/L (tra 81,2 e 143,3 mg/dl) dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane in tutti gli studi in cui è stato misurato il glucosio post-prandiale; dal 26,2 % al 46,8 % dei pazienti avevano un valore del glucosio post-prandiale a 2 ore inferiore a 7,8 mmol/L (140,4 mg/dl).

- Peso corporeo

In tutti gli studi controllati il trattamento con Lyxumia in associazione con metformina e/o una sulfanilurea ha prodotto una notevole riduzione del peso corporeo, tra -1,76 kg e -2,96 kg dal basale, al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane.

Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale, compresa tra -0,38 kg e -1,80 kg, è stata osservata anche nei pazienti trattati con lixisenatide che ricevevano una dose stabile di insulina basale da sola o in associazione con metformina o una sulfanilurea.

In pazienti che hanno iniziato *ex-novo* la terapia con insulina, il peso corporeo è rimasto stabile nel gruppo lixisenatide mentre è stato osservato un incremento nel gruppo placebo.

La riduzione del peso corporeo è stata mantenuta negli studi a lungo termine fino a 76 settimane.

La riduzione del peso corporeo è indipendente dal manifestarsi di nausea e vomito.

- Funzione beta-cellulare

Gli studi clinici su Lyxumia indicano una migliore funzione delle cellule pancreatiche beta misurata mediante la valutazione di un modello di omeostasi per la funzione beta-cellulare (HOMA- β).

Il ripristino della prima fase della secrezione insulinica e il miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta a un bolo endovenoso di glucosio sono stati dimostrati in pazienti con diabete di tipo 2 (n=20) dopo una dose singola di Lyxumia.

- Valutazione cardiovascolare

Non è stato osservato alcun incremento della frequenza cardiaca media in pazienti con diabete di tipo 2 in nessuno degli studi controllati con placebo di fase III.

Negli studi di fase III controllati con placebo sono state osservate riduzioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica media fino a 2,1 mmHg e fino a 1,5 mmHg, rispettivamente.

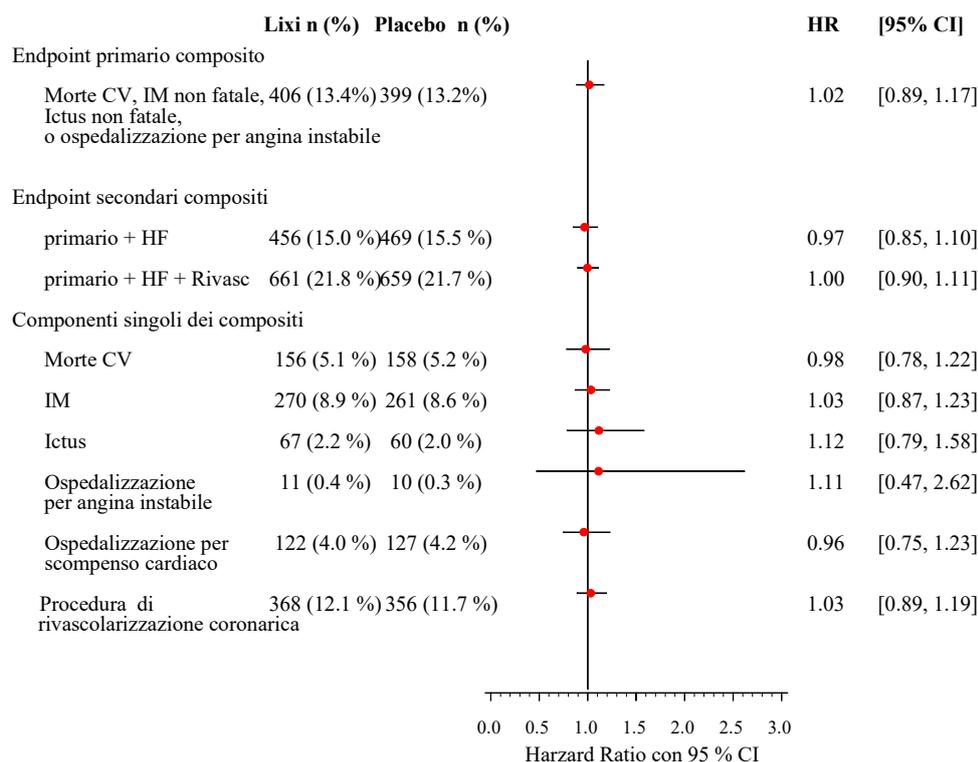
Lo studio ELIXA era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, internazionale, che ha valutato gli outcome cardiovascolari (CV) durante il trattamento con lixisenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 2 dopo recente Sindrome Coronarica Acuta.

Complessivamente, 6068 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a placebo o a lixisenatide 20 μ g (dopo una dose iniziale di 10 μ g durante le prime 2 settimane).

Il 96 % dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento ha completato lo studio in conformità con il protocollo e alla conclusione dello studio lo stato in vita era noto per il 99 % e il 98 % dei pazienti, rispettivamente nei gruppi lixisenatide e placebo. La durata mediana del trattamento è stata di 22,4 mesi nel gruppo lixisenatide e 23,3 mesi nel gruppo placebo e la durata mediana del follow-up dello studio è stata rispettivamente di 25,8 e 25,7 mesi. La HbA1c media (\pm DS) nei gruppi lixisenatide e placebo era rispettivamente di 7,72 (\pm 1,32) % e 7,64 (\pm 1,28) % al basale e 7,46 (\pm 1,51) % e 7,61 (\pm 1,48) a 24 mesi.

I risultati degli endpoint compositi di efficacia primario e secondari, e i risultati di tutti i singoli componenti degli endpoint compositi sono mostrati nella Figura 1.

Figura 1: Forest plot: analisi di ogni singolo evento cardiovascolare – popolazione ITT



CV: cardiovascolare, IM: infarto miocardico, HF: ospedalizzazione per scompenso cardiaco, Rivasc: procedura di rivascularizzazione coronarica, HR: hazard ratio, CI: intervallo di confidenza.

Anziani

Persone con età ≥ 70 anni

L'efficacia e la sicurezza di lixisenatide, in persone con età ≥ 70 anni con diabete di tipo 2, sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane. I pazienti fragili, inclusi i pazienti a rischio di malnutrizione, pazienti con recenti eventi cardiovascolari e pazienti con un deficit cognitivo da moderato a grave, sono stati esclusi. Sono stati randomizzati 350 pazienti in totale (rapporto randomizzazione 1:1). Complessivamente il 37 % dei pazienti aveva ≥ 75 anni (N=131) e il 31 % aveva un'insufficienza renale moderata (N=107). I pazienti hanno ricevuto dosi stabili di farmaci antidiabetici orali (OAD) e/o insulina basale come terapia sottostante. Sulfaniluree o glinidi non sono stati utilizzati con insulina basale come terapia sottostante.

Lixisenatide ha fornito miglioramenti significativi in HbA1c (variazione di -0,64 % rispetto a placebo; 95%CI: da -0,810 % a -0,464; $p < 0,0001$) da una media al basale di HbA1c di 8.0 %,

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha derogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lyxumia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea in pazienti con diabete di tipo 2, la velocità di assorbimento di lixisenatide è rapida e non è influenzata dalla dose somministrata. Il t_{max} mediano è compreso tra 1 e 3,5 ore nei pazienti con diabete di tipo 2, a prescindere dalla dose e se lixisenatide sia somministrato come dose singola o multipla. Non vi sono differenze clinicamente significative nella

velocità di assorbimento quando lixisenatide è somministrato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nel braccio.

Distribuzione

Lixisenatide ha un livello moderato di legame alle proteine umane (55 %).

Il volume di distribuzione apparente dopo somministrazione sottocutanea di lixisenatide (V_z/F) è circa 100 L.

Biotrasformazione ed eliminazione

Come peptide, lixisenatide è eliminato attraverso filtrazione glomerulare, seguita da riassorbimento tubulare e successiva degradazione metabolica che produce peptidi più piccoli e amminoacidi che sono reintrodotti nel metabolismo proteico.

Dopo somministrazione in dose multipla in pazienti con diabete di tipo 2, l'emivita terminale media è stata di circa 3 ore e la clearance apparente media (CL/F) di circa 35 L/h.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

In soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina calcolata con la formula di Cockcroft-Gault 60-90 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30-60 mL/min) e grave (clearance della creatinina 15-30 mL/min) l'AUC è aumentata rispettivamente del 46 %, 51 % e 87 %.

Pazienti con insufficienza epatica

Dal momento che lixisenatide è eliminato prevalentemente dal rene, non sono stati condotti studi farmacocinetici su pazienti con insufficienza epatica acuta o cronica. Non si prevede che la disfunzione epatica influisca sulla farmacocinetica di lixisenatide.

Sesso

Il sesso non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide.

Razza

L'origine etnica non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide in base ai risultati di studi farmacocinetici in soggetti caucasici, giapponesi e cinesi.

Anziani

L'età non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide.

In uno studio farmacocinetico in soggetti anziani non diabetici, la somministrazione di lixisenatide 20 µg ha prodotto un incremento medio dell'AUC del 29 % nella popolazione anziana (11 soggetti fra 65 e 74 anni e 7 soggetti di età ≥ 75 anni) rispetto a 18 soggetti di età compresa tra 18 e 45 anni, dato probabilmente correlato alla minore funzionalità renale del gruppo più anziano.

Peso corporeo

Il peso corporeo non ha effetti clinicamente rilevanti sull'AUC di lixisenatide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia e tossicologia.

In studi di cancerogenicità sottocutanea di 2 anni sono stati osservati tumori non letali delle cellule C della tiroide in ratti e topi e sono considerati causati da un meccanismo non genotossico mediato dal recettore del GLP-1 a cui i roditori sono particolarmente sensibili. Iperplasia delle cellule C e adenoma sono stati osservati nei ratti a tutte le dosi e non è stato possibile definire la dose alla quale non sono stati evidenziati effetti indesiderati (NOAEL). Nei topi, questi effetti si sono verificati ad un livello di esposizione 9,3 volte superiore rispetto all'esposizione alle dosi terapeutiche nell'uomo. Non sono stati osservati carcinomi delle cellule C nel topo e carcinomi delle cellule C si sono verificati nei ratti ad un

tasso di esposizione di circa 900 volte rispetto all'esposizione umana alle dosi terapeutiche. In uno studio di cancerogenicità per via sottocutanea durato 2 anni nel topo, sono stati osservati 3 casi di adenocarcinoma dell'endometrio nel gruppo a dose intermedia con un aumento statisticamente significativo, corrispondente a un tasso di esposizione di 97 volte. Non è stato dimostrato nessun effetto correlato al trattamento.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità maschile e femminile nel ratto. Lesioni reversibili testicolari e dell'epididimo sono state osservate in cani trattati con lixisenatide. Non sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi in uomini sani.

In studi sullo sviluppo embrio-fetale, sono stati osservati malformazioni, ritardo della crescita, ritardata ossificazione, ed effetti scheletrici nei ratti a tutte le dosi (esposizione 5 volte superiore rispetto all'esposizione umana) e nei conigli ad alte dosi di lixisenatide (esposizione 32 volte superiore rispetto all'esposizione umana). In entrambe le specie, vi è stata una lieve tossicità materna consistente in un basso consumo di cibo e riduzione del peso corporeo. La crescita neonatale è risultata ridotta in ratti maschi esposti ad alte dosi di lixisenatide durante la fine della gestazione e l'allattamento, con un leggero aumento della mortalità della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo 85 %
Sodio acetato triidrato
Metionina
Metacresolo
Acido cloridrico (per la correzione del pH)
Soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo il primo utilizzo: 14 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Non congelare.
Non conservare con l'ago inserito. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione di inizio trattamento

Cartuccia in vetro di tipo I con uno stantuffo in gomma (bromobutilica), tappi flangiati (alluminio) con dischetti ermetici laminati (gomma bromobutilica all'interno e poliisoprene all'esterno). Ciascuna cartuccia è inserita in una penna monouso.

Confezione contenente 1 penna verde pre-riempita di Lyxumia 10 microgrammi soluzione per iniezione e 1 penna viola pre-riempita di Lyxumia 20 microgrammi soluzione per iniezione .
Ciascuna penna verde pre-riempita contiene 3 mL di soluzione, ovvero 14 dosi da 10 µg.
Ciascuna penna viola pre-riempita contiene 3 mL di soluzione, ovvero 14 dosi da 20 µg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lyxumia non deve essere usato se è stato congelato.

Lyxumia può essere usato con aghi monouso per il dispositivo a penna da 29 a 32 G. Gli aghi per la penna non sono inclusi.

Il paziente deve essere istruito a smaltire l'ago dopo ciascun utilizzo in conformità alla normativa locale e a conservare la penna senza l'ago inserito. Ciò contribuisce a prevenire la contaminazione e la possibile ostruzione dell'ago. La penna deve essere utilizzata da un solo paziente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/811/005 (1 penna preriempita + 1 penna preriempita)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Febbraio 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quarter, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (CONFEZIONE INIZIO TRATTAMENTO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

lixisenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di lixisenatide (50 microgrammi per mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo 85%, sodio acetato triidrato, metionina, metacresolo (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acido cloridrico e soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna pre-riempita con 3 ml (14 dosi)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. / EXP

Eliminare la penna 14 giorni dopo il primo utilizzo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima del primo utilizzo

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare con l'ago inserito.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/811/001 - 1 penna

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lyxumia 10

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (CONFEZIONE DI MANTENIMENTO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

lixisenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 20 microgrammi di lixisenatide (100 microgrammi per mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo 85 %, sodio acetato triidrato, metionina, metacresolo (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acido cloridrico e soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna pre-riempita con 3 mL (14 dosi)

2 penne pre-riempite con 3 mL (2x14 dosi)

6 penne pre-riempite con 3 mL (6x14 dosi)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. / EXP

Eliminare la penna 14 giorni dopo il primo utilizzo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima del primo utilizzo

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare con l'ago inserito.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/811/002 - 1 penna

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lyxumia 20

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO DI 28 GIORNI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

lixisenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose (0,2 mL) contiene 10 o 20 microgrammi di lixisenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo 85 %, sodio acetato triidrato, metionina, metacresolo (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acido cloridrico e soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione di inizio trattamento

Ogni confezione da 2 penne pre-riempite per uno schema di trattamento di 4 settimane contiene:

1 penna pre-riempita con 3 mL per 14 dosi da 10 microgrammi

1 penna pre-riempita con 3 mL per 14 dosi da 20 microgrammi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Stampato all'interno:

Leggere attentamente le istruzioni per l'uso prima di usare le penne di Lyxumia.

Si deve iniziare il trattamento con la penna verde di Lyxumia 10 microgrammi.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. / EXP

Eliminare la penna 14 giorni dopo il primo utilizzo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima del primo utilizzo

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare con l'ago inserito.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lyxumia
10
20

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lyxumia 10 µg iniettabile
lixisenatide

Usso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. / EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL (14 dosi)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lyxumia 20 µg iniettabile
lixisenatide

Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. / EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL (14 dosi)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile
Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile
lixisenatide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Lyxumia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lyxumia
3. Come usare Lyxumia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lyxumia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Lyxumia e a cosa serve

Lyxumia contiene il principio attivo lixisenatide.

E' un medicinale iniettabile che serve ad aiutare il suo organismo a controllare il livello di zuccheri nel sangue quando è troppo alto. E' usato in adulti con diabete di tipo 2.

Lyxumia è usato con altri medicinali per il diabete quando questi non sono sufficienti a controllare i livelli di zucchero nel sangue, come ad esempio:

- antidiabetici orali (quali metformina, pioglitazone, sulfaniluree)
e/o
- un'insulina basale, un tipo di insulina che agisce tutto il giorno.

2. Cosa deve sapere prima di usare Lyxumia

Non usi Lyxumia

- se è allergico a lixisenatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Lyxumia:

- se ha il diabete di tipo 1 o "chetoacidosi diabetica" (una complicanza del diabete che si verifica quando l'organismo non riesce a trasformare il glucosio perché non c'è abbastanza insulina) poiché questo medicinale non è appropriato per lei
- se ha o ha avuto un'inflammatione del pancreas (pancreatite)
- se ha un problema grave allo stomaco o all'intestino, come una malattia dei muscoli dello stomaco chiamata "gastroparesi", che produce un ritardato svuotamento dello stomaco

- se ha una grave malattia ai reni o è in dialisi; in questi casi l'uso di questo medicinale non è raccomandato
- se sta prendendo anche una sulfanilurea o un'insulina basale. In tal caso potrebbe verificarsi una riduzione degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia). Il medico potrebbe controllare il suo livello di zuccheri nel sangue e quindi decidere di ridurre la sua dose di insulina basale o di sulfanilurea. Lyxumia non deve essere usato in associazione con un'insulina basale insieme ad una sulfanilurea.
- se sta prendendo altri medicinali, poiché vi sono altri medicinali quali antibiotici o compresse o capsule gastroresistenti che non devono rimanere a lungo nello stomaco (vedere Altri medicinali e Lyxumia)
- se riscontra perdita di liquidi/disidratazione, ad es. in caso di vomito, nausea e diarrea. E' importante evitare la disidratazione bevendo abbondanti liquidi, soprattutto all'inizio del trattamento con Lyxumia.
- se soffre di problemi al cuore che possono causare respiro corto o gonfiore delle caviglie, dato che vi è esperienza limitata in questa popolazione

Bambini e adolescenti

Non esistono dati su Lyxumia nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, per cui l'uso di Lyxumia in questo gruppo di età non è raccomandato.

Altri medicinali e Lyxumia

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, se ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Lyxumia può influire sugli effetti di alcuni medicinali assunti per bocca. E' possibile che sia necessario assumere alcuni medicinali, come gli antibiotici, compresse o capsule gastroresistenti che non devono rimanere troppo a lungo nello stomaco almeno un'ora prima o quattro ore dopo l'iniezione di Lyxumia.

Gravidanza e allattamento

Lyxumia non deve essere usato durante la gravidanza. Non è noto se Lyxumia può essere dannoso per il feto.

Lyxumia non deve essere usato durante l'allattamento. Non è noto se Lyxumia passi nel latte materno. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se usa Lyxumia con una sulfanilurea oppure un'insulina basale, può avere una riduzione degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia). Ciò può renderle difficile concentrarsi e può provocare capogiri o sonnolenza. Se ciò accade, non guidi veicoli né utilizzi utensili o macchinari.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Lyxumia

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio". Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Lyxumia

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale iniettare

- La dose iniziale è 10 microgrammi una volta al giorno per i primi 14 giorni – iniettati con la penna verde.

- Da quel momento in poi la dose sarà 20 microgrammi una volta al giorno - usando la penna **viola**.

Quando iniettare il medicinale

Inietti Lyxumia entro un'ora prima di un pasto qualsiasi della giornata. Preferibilmente inietti Lyxumia ogni giorno prima dello stesso pasto, una volta scelto il pasto più comodo per l'iniezione.

Dove iniettare il medicinale

Inietti Lyxumia nella pelle (sottocute) nell'area dello stomaco (addome) nella parte superiore della gamba (coscia) o nella parte superiore del braccio.

Come usare le penne pre-riempite

Prima di usare la penna pre-riempita per la prima volta, il medico o l'infermiere le mostreranno come iniettare Lyxumia.

- **Legga sempre le “Istruzioni per l'uso” contenute nella scatola.**
- **Usi sempre la penna come descritto nelle Istruzioni per l'uso.**

Altre informazioni importanti sull'uso delle penne pre-riempite

Le “Istruzioni per l'uso” contengono ulteriori informazioni sull'uso delle penne. I punti più importanti sono i seguenti:

- Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Getti gli aghi dopo ogni utilizzo, in un contenitore per oggetti taglienti in accordo con le disposizioni locali. Consulti il medico l'infermiere o il farmacista per avere informazione su come smaltire gli oggetti taglienti.
- Usi solo aghi compatibili con la penna Lyxumia (vedere “Istruzioni per l'uso”).
- **Prima di usarla per la prima volta, deve attivare la penna di Lyxumia.** In questo modo si assicurerà che funzioni correttamente e che la dose della prima iniezione sia corretta.
- Se ritiene che la penna Lyxumia possa essere danneggiata, non la usi. Ne prenda una nuova. Non cerchi di riparare la penna.

Se usa più Lyxumia di quanto deve

Se usa più Lyxumia di quanto deve, contatti immediatamente il medico. Una dose troppo alta di Lyxumia può causare sensazione di malessere o farla stare male.

Se dimentica di usare Lyxumia

Se salta una dose di Lyxumia, può iniettarla nell'ora precedente il pasto successivo. Non prenda due dosi nello stesso giorno per compensare la dimenticanza di un'iniezione.

Se interrompe il trattamento con Lyxumia

Non smetta di usare Lyxumia senza prima parlare con il medico. Se smette di usare Lyxumia, il suo livello di zuccheri nel sangue può aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nei pazienti in trattamento con Lyxumia sono state riferite raramente alcune reazioni allergiche gravi (come l'anafilassi). Se manifesta sintomi come gonfiore del volto, della lingua o della gola che rende difficile respirare, si rivolga immediatamente al medico.

Sospenda l'assunzione di Lyxumia e contatti immediatamente il medico se nota la comparsa dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- Dolore grave e persistente all'addome (zona dello stomaco), che potrebbe estendersi fino alla schiena, come anche nausea e vomito, che potrebbero essere segno di una infiammazione al pancreas (pancreatite).

Gli effetti indesiderati più frequenti riferiti con Lyxumia che possono riguardare più di 1 utilizzatore su 10 (frequenza molto comune) sono stati nausea (malessere) e vomito. Questi effetti indesiderati sono stati prevalentemente lievi e in genere scompaiono con il tempo.

Altri effetti indesiderati includono:

Effetti indesiderati molto comuni che possono riguardare più di 1 persona su 10

- Diarrea
- Mal di testa
- Riduzione degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia) soprattutto quando Lyxumia è usato con un'insulina o una sulfanilurea

I segnali di allerta di una riduzione degli zuccheri nel sangue possono comprendere sudore freddo, pelle pallida e fredda, mal di testa, sensazione di sonnolenza, debolezza, capogiro, confusione o irritabilità, fame, battito cardiaco accelerato e nervosismo. Il medico le dirà che cosa fare in caso di una riduzione degli zuccheri nel sangue.

E' più probabile che ciò accada se prende anche una sulfanilurea o un'insulina basale. Il medico può ridurre la dose di questi medicinali prima che lei inizi a usare Lyxumia.

Effetti indesiderati comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10

- Influenza
- Raffreddore (infezione delle vie respiratorie superiori)
- Capogiro
- Indigestione (dispepsia)
- Mal di schiena
- Cistite
- Infezione virale
- Bassi livelli di zucchero nel sangue (quando Lyxumia è assunta con metformina)
- Sonnolenza
- Reazioni nel sito di iniezione (come prurito)

Effetti indesiderati non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100

- Orticaria
- Calcoli biliari
- Cistifellea infiammata

Effetto indesiderato raro (può interessare fino ad una persona su 1000)

- Un ritardo nello svuotamento dello stomaco

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione [riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lyxumia

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima del primo utilizzo

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare lontano dal comparto congelatore.

Durante l'uso della penna

La penna può essere usata per 14 giorni se conservata a una temperatura inferiore a 30°C. Non congelare. Non conservare con l'ago inserito. Quando non usa la penna, rimetta sempre il cappuccio per proteggerla dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lyxumia

- Il principio attivo è lixisenatide.
- Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile: ogni dose contiene 10 microgrammi di lixisenatide (50 microgrammi per mL).
- Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile: ogni dose contiene 20 microgrammi di lixisenatide (100 microgrammi per mL).
- Gli altri componenti sono glicerolo 85%, sodio acetato triidrato, metionina, metacresolo, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Lyxumia e contenuto della confezione

Lyxumia è una soluzione iniettabile limpida e incolore (iniezione) all'interno di una cartuccia in vetro inserita in una penna pre-riempita.

Ciascuna penna verde di Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile contiene 3 mL di soluzione, ovvero 14 dosi da 10 microgrammi. Confezione da 1 penna pre-riempita.

Ciascuna penna viola di Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile contiene 3 mL di soluzione, ovvero 14 dosi da 20 microgrammi. Confezioni da 1, 2 o 6 penne pre-riempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili nel suo paese.

E' inoltre disponibile una confezione di inizio trattamento da utilizzare nei primi 28 giorni della terapia. La confezione di inizio trattamento contiene una penna verde di Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile e una penna viola di Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

lixisenatide

ISTRUZIONI PER L'USO

Ogni penna pre-riempita contiene 14 dosi, ciascuna dose contiene **10** microgrammi in **0,2 mL**.

Paragrafo 1 - INFORMAZIONI IMPORTANTI

Legga attentamente queste istruzioni prima di usare la penna Lyxumia.

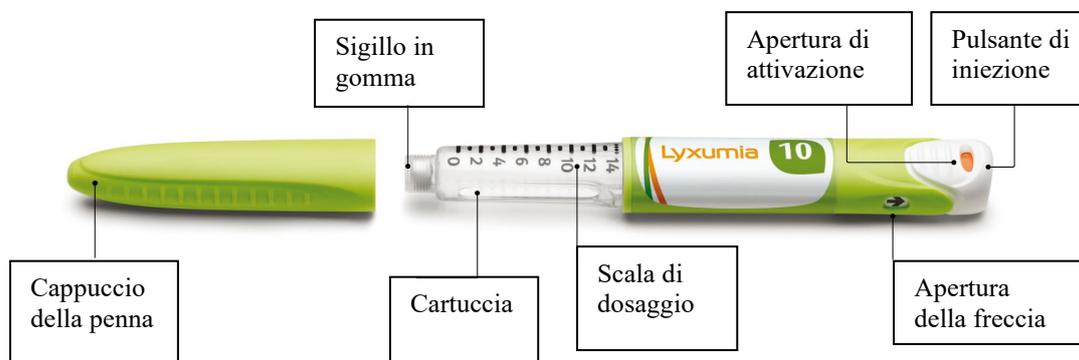
Conservi questo foglio come riferimento futuro.

Informazioni sulla penna Lyxumia

Lyxumia è fornito in una penna pre-riempita per iniezione.

- **Inietti una sola dose al giorno.**
- Ogni penna Lyxumia contiene 14 dosi predefinite. Non è necessario misurare ciascuna dose.
- Prima dell'uso chiedi al medico, al farmacista o all'infermiere come eseguire correttamente l'iniezione.
- Se non è in grado di seguire alla lettera le istruzioni da solo o non è in grado di maneggiare la penna (ad esempio se ha problemi alla vista), la usi solo in presenza di qualcuno che la aiuti.

La penna Lyxumia



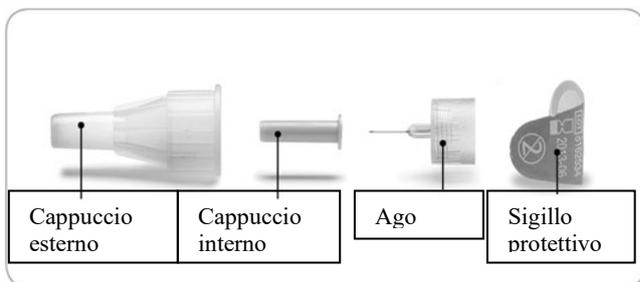


Stantuffo nero

Lo stantuffo si sposterà lungo la scala di dosaggio dopo ciascuna iniezione. Nell'esempio sopra, il numero della dose indica che vi sono ancora 13 iniezioni.

- Questa penna deve essere usata da una sola persona. Non deve essere condivisa con nessuno.
- Controlli sempre l'etichetta per assicurarsi di avere la penna Lyxumia corretta. Controlli anche la data di scadenza. L'uso del medicinale sbagliato può essere dannoso per la salute.
- Non cerchi di estrarre il liquido dalla cartuccia con una siringa.

L'ago (fornito separatamente)



- Usi solo aghi approvati per l'uso con Lyxumia. Usi aghi monouso per il dispositivo a penna da 29 a 32 G con la penna Lyxumia. Chiedi al medico, al farmacista o all'infermiere di riferimento quali sono lo spessore e la lunghezza dell'ago più adatti a lei.
- Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, questa deve fare attenzione a non ferire accidentalmente qualcuno con l'ago. Potrebbe esservi il rischio di infezione.
- Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Ciò contribuisce a prevenire la contaminazione di Lyxumia o la possibile ostruzione dell'ago.

Paragrafo 2 - COME INIZIARE

- **Attivi la penna il giorno della prima iniezione**

Prima di tutto attivi la penna nuova

- **Prima di iniettare una dose** - prima di eseguire l'iniezione deve rimuovere il liquido in eccesso dalla penna nuova. Questo processo va eseguito una sola volta ed è chiamato "attivazione". I punti da 1 a 5 seguenti le mostrano come fare.
- L'attivazione serve ad assicurarsi che la penna funzioni correttamente e che la dose della prima iniezione sia corretta.
- **Non ripeta** il processo di attivazione, o non sarà in grado di ottenere 14 dosi dalla penna Lyxumia.

Le immagini seguenti mostrano come cambia l'apertura di attivazione sul pulsante di iniezione della penna dopo l'attivazione.

Penna nuova
(apertura arancio)



Penna pronta per le iniezioni
(apertura bianca)



La penna è attivata e pronta per le iniezioni. Dopo l'attivazione l'apertura rimane bianca.

Come attivare la penna Lyxumia nuova

Fase 1 Tolga il cappuccio della penna e la controlli



Controlli il liquido. Deve essere limpido e incolore, senza particelle. In caso contrario, non usi questa penna. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Verifichi che l'apertura di attivazione sia di colore arancio.

Fase 2 Inserisca un ago e tolga i cappucci dell'ago



Usi sempre un **ago nuovo** per l'attivazione.
Tolga il sigillo protettivo dal cappuccio esterno dell'ago.
Allinei l'ago con la penna. Lo tenga diritto mentre lo avvita sulla penna.



Faccia attenzione a non ferirsi mentre l'ago è esposto.
Tolga il cappuccio esterno e il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio esterno dell'ago - le servirà in seguito per togliere l'ago.

Fase 3 Tiri in fuori il pulsante di iniezione



Tiri il pulsante di iniezione verso l'esterno finché si fermerà.



La freccia si troverà ora in direzione dell'ago.

Fase 4 Prema il pulsante di iniezione e lo tenga premuto per eliminare il liquido in eccesso



Orienti l'ago verso un contenitore idoneo (come un bicchiere di carta o un fazzoletto) per raccogliere il liquido in modo da poterlo eliminare.

Prema completamente il pulsante di iniezione. Potrebbe avvertire o udire un “click”.

Tenga premuto il pulsante di iniezione e conti lentamente fino a 5 per espellere le ultime gocce.



Se non esce alcun liquido, veda il paragrafo “Domande e risposte”.
Verifichi che ora l'apertura di attivazione sia di colore bianco.

Fase 5 La penna è ora attivata.

Non attivi nuovamente questa penna.

Non è necessario sostituire l'ago tra l'attivazione e la prima iniezione.

Per la prima iniezione vada direttamente al Paragrafo 3 – Fase C.

Girare

Paragrafo 3 - USO GIORNALIERO DELLA PENNA

**Segua le indicazioni di questo paragrafo solo quando l'apertura di attivazione è bianca.
Inietti una sola dose ogni giorno.**



Fase A Tolga il cappuccio della penna e la controlli



Controlli il liquido. Deve essere limpido e incolore, senza particelle. In caso contrario, non usi questa penna.

In presenza di bolle d'aria, veda il paragrafo “Domande e risposte”.

Controlli il numero di dosi nella penna. Sono indicate dalla posizione dello stantuffo nero sulla scala di dosaggio.

Verifichi che l'apertura di attivazione sia di colore bianco. Se è di colore arancio, vada al Paragrafo 2. Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi di avere il medicinale corretto.

Fase B Inserisca un ago nuovo e tolga i cappucci dell'ago



Usi sempre un **ago nuovo** per ogni iniezione.

Tolga il sigillo protettivo dal cappuccio esterno dell'ago.

Allinei l'ago con la penna. Lo tenga diritto mentre lo avvita sulla penna.



Faccia attenzione a non ferirsi mentre l'ago è esposto.

Tolga il cappuccio esterno e il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio esterno dell'ago - le servirà in seguito per togliere l'ago.

Fase C Tiri in fuori il pulsante di iniezione



Tiri il pulsante di iniezione verso l'esterno finché si fermerà.



La freccia si troverà ora in direzione dell'ago.

Fase D Prema il pulsante di iniezione e lo tenga premuto per iniettare la dose



Afferri un lembo di pelle e inserisca l'ago (veda il paragrafo “Sedi di iniezione” per sapere dove iniettare il medicinale).

Prema completamente il pulsante di iniezione. Potrebbe avvertire o udire un “click”.

Tenga premuto il pulsante di iniezione e conti lentamente fino a 5 per ricevere la dose completa.

La dose è stata ora somministrata. Estragga l'ago dalla pelle.

Fase E Tolga l'ago e lo getti via dopo ogni iniezione



Appoggi il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana. Infili l'ago nel cappuccio esterno dell'ago.

Metta nuovamente il cappuccio esterno sull'ago.



Stringa il cappuccio esterno dell'ago per afferrarlo e lo usi per svitare l'ago dalla penna.



Chieda al farmacista come eliminare l'ago che non usa più.
Rimetta il cappuccio alla penna.

**Fase F Ripeta le fasi riportate nel Paragrafo 3 per ciascuna iniezione.
Getti via la penna 14 giorni dopo l'attivazione, anche se contiene ancora del medicinale.**

Tabella di attivazione ed eliminazione

Scriva nella tabella la data di attivazione della penna e la data in cui la dovrà gettare via 14 giorni dopo.

Penna	Data di attivazione	Data di eliminazione
1		
2		

Conservazione

Informazioni generali

- Tenga le sue penne Lyxumia in un luogo sicuro fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Protegga le sue penne Lyxumia dalla polvere e dalla sporcizia.
- Rimetta il cappuccio sulla penna dopo ciascun utilizzo per proteggerla dalla luce.
- Non usi Lyxumia dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Prima dell'attivazione della penna:

- Conservi le sue penne Lyxumia inutilizzate nel frigorifero, tra 2 °C e 8 °C.
- Non congeli le penne Lyxumia e non usi Lyxumia se è stato congelato.
- Attenda che la penna torni a temperatura ambiente prima di usarla.

Dopo l'attivazione della penna:

- Una volta attivata, conservi la penna Lyxumia al di sotto di 30 °C. Non congeli Lyxumia dopo l'attivazione.
- Non conservi la penna Lyxumia con l'ago inserito. Lasciare l'ago inserito potrebbe causare contaminazione e possibile ingresso d'aria che possono rendere la dose imprecisa.
- Una volta attivata, la penna Lyxumia può essere usata per massimo 14 giorni. Getti via la penna Lyxumia dopo 14 giorni, anche se contiene ancora del medicinale.

Smaltimento

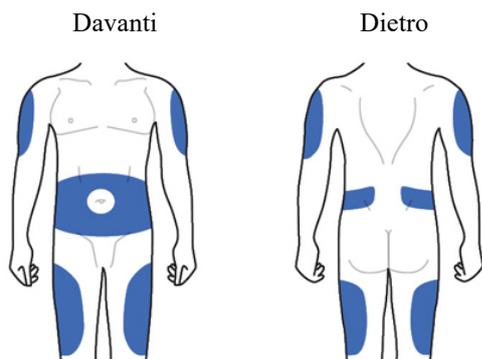
- Rimetta il cappuccio sulla penna prima di gettare via la penna Lyxumia.

- Smaltisca la penna Lyxumia. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non usa più.

Cura

- Maneggi la penna Lyxumia con attenzione.
- Può pulire l'esterno della penna Lyxumia con un panno inumidito.
- Non immerga la penna Lyxumia in un liquido, non la lavi né la bagni (per lubrificarla) - potrebbe danneggiarsi.
- Se ritiene che la penna Lyxumia possa essere danneggiata, non la usi. Non cerchi di riparare la penna.

Sedi d'iniezione



Lyxumia deve essere iniettato sotto la pelle, in una delle aree indicate in blu nella figura precedente. Queste aree si trovano sulla coscia, sull'addome o sulla parte superiore del braccio. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come eseguire l'iniezione correttamente.

Domande e risposte

Cosa devo fare se dimentico di attivare la penna Lyxumia o se faccio un'iniezione prima dell'attivazione?

Se si è fatto un'iniezione prima di attivare la penna, non cerchi di rimediare facendosi una seconda iniezione. Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere sul controllo degli zuccheri nel sangue.

Cosa devo fare se ci sono bolle d'aria nel contenitore?

La presenza di bollicine d'aria nel contenitore è normale - non le faranno del male. La dose sarà corretta e potrà continuare a seguire le istruzioni. Se ha bisogno di aiuto contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Cosa devo fare se non esce liquido durante l'attivazione?

L'ago potrebbe essere ostruito o non essere fissato correttamente. Tolga l'ago dalla penna, ne metta uno nuovo e ripeta solo le Fasi 4 e 5. Se continua a non uscire liquido, la penna Lyxumia potrebbe essere danneggiata. Non usi questa confezione di Lyxumia. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Cosa devo fare se è difficile premere completamente il pulsante di iniezione?

L'ago potrebbe essere ostruito o non essere fissato correttamente. Estragga l'ago dalla pelle e lo tolga dalla penna. Metta un ago nuovo e ripeta solo le Fasi D ed E. Se il pulsante di iniezione è ancora difficile da premere, la penna Lyxumia potrebbe essere danneggiata. Non usi questa confezione di Lyxumia. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se ha domande su Lyxumia o sul diabete, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere o contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riportato nel "Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore" di Lyxumia (fornito separatamente nella scatola).

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

lixisenatide

ISTRUZIONI PER L'USO

Ogni penna pre-riempita contiene 14 dosi, ciascuna dose contiene **20 microgrammi in 0,2 mL**.

Paragrafo 1 - INFORMAZIONI IMPORTANTI

Legga attentamente queste istruzioni prima di usare la penna Lyxumia.

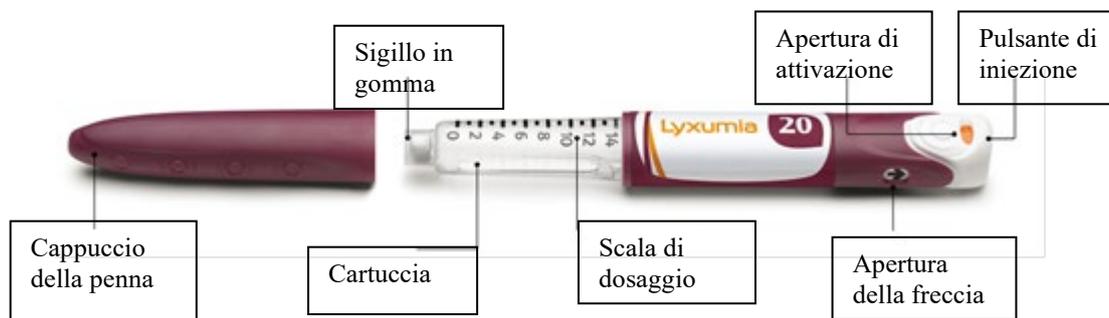
Conservi questo foglio come riferimento futuro.

Informazioni sulla penna Lyxumia

Lyxumia è fornito in una penna pre-riempita per iniezione.

- **Inietti una sola dose al giorno.**
- Ogni penna Lyxumia contiene 14 dosi predefinite. Non è necessario misurare ciascuna dose.
- Prima dell'uso chiedi al medico, al farmacista o all'infermiere come eseguire correttamente l'iniezione.
- Se non è in grado di seguire alla lettera le istruzioni da solo o non è in grado di maneggiare la penna (ad esempio se ha problemi alla vista), la usi solo in presenza di qualcuno che la aiuti.

La penna Lyxumia



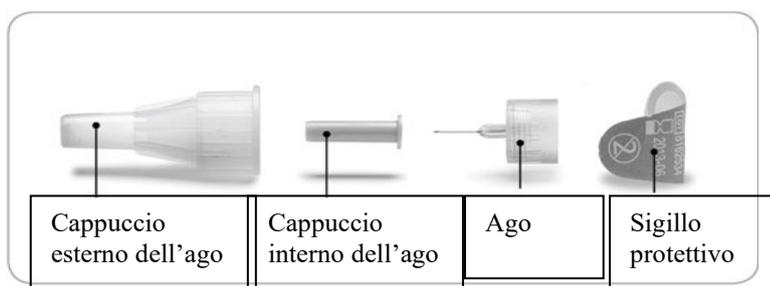


Stantuffo nero

Lo stantuffo si sposterà lungo la scala di dosaggio dopo ciascuna iniezione. Nell'esempio sopra, il numero della dose indica che vi sono ancora 13 iniezioni.

- Questa penna deve essere usata da una sola persona. Non deve essere condivisa con nessuno.
- Controlli sempre l'etichetta per assicurarsi di avere la penna Lyxumia corretta. Controlli anche la data di scadenza. L'uso del medicinale sbagliato può essere dannoso per la salute.
- Non cerchi di estrarre il liquido dalla cartuccia con una siringa.

L'ago (fornito separatamente)



- Usi solo aghi approvati per l'uso con Lyxumia. Usi aghi monouso per il dispositivo a penna da 29 a 32 G con la penna Lyxumia. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere quali sono lo spessore e la lunghezza dell'ago più adatti a lei.
- Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, questi deve fare attenzione a non ferire accidentalmente qualcuno con l'ago. Potrebbe esservi il rischio di infezione.
- Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Ciò contribuisce a prevenire la contaminazione di Lyxumia o la possibile ostruzione dell'ago.

Paragrafo 2 - COME INIZIARE

- **Attivi la penna il giorno della prima iniezione**

Prima di tutto attivi la penna nuova

- **Prima di iniettare una dose** - prima di eseguire l'iniezione deve rimuovere il liquido in eccesso dalla penna nuova. Questo processo va eseguito una sola volta ed è chiamato "attivazione". I punti da 1 a 5 seguenti le mostrano come fare.
- L'attivazione serve ad assicurarsi che la penna funzioni correttamente e che la dose della prima iniezione sia corretta.
- **Non ripeta** il processo di attivazione, o non sarà in grado di ottenere 14 dosi dalla penna Lyxumia.

Le immagini seguenti mostrano come cambia l'apertura di attivazione sul pulsante di iniezione della penna dopo l'attivazione.

Penna nuova
(apertura arancio)



Penna pronta per le iniezioni
(apertura bianca)



La penna è attivata e pronta per le iniezioni. Dopo l'attivazione l'apertura rimane bianca.

Come attivare la penna Lyxumia nuova

Fase 1 Tolga il cappuccio della penna e la controlli



Controlli il liquido. Deve essere limpido e incolore, senza particelle. In caso contrario, non usi questa penna.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Fase 2 Inserisca un ago e tolga i cappucci dell'ago



Usi sempre un **ago nuovo** per l'attivazione.

Tolga il sigillo protettivo dal cappuccio esterno dell'ago.

Allinei l'ago con la penna. Lo tenga diritto mentre lo avvita sulla penna.



Faccia attenzione a non ferirsi mentre l'ago è esposto.

Tolga il cappuccio esterno e il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio esterno dell'ago - le servirà in seguito per togliere l'ago.

Fase 3 Tiri in fuori il pulsante di iniezione



Tiri il pulsante di iniezione verso l'esterno finché si fermerà.



La freccia si troverà ora in direzione dell'ago.

Fase 4 Prema il pulsante di iniezione e lo tenga premuto per eliminare il liquido in eccesso



Orienti l'ago verso un contenitore idoneo (come un bicchiere di carta o un fazzoletto) per raccogliere il liquido in modo da poterlo eliminare.

Prema completamente il pulsante di iniezione. Potrebbe avvertire un "click".

Tenga premuto il pulsante di iniezione e conti lentamente fino a 5 per espellere le ultime gocce.



Se non esce alcun liquido, veda il paragrafo "Domande e risposte".
Verifichi che ora l'apertura di attivazione sia di colore bianco.

Fase 5 La penna è ora attivata.

Non attivi nuovamente questa penna.

Non è necessario sostituire l'ago tra l'attivazione e la prima iniezione.
Per la prima iniezione vada direttamente al Paragrafo 3 – Fase C.

Girare

Paragrafo 3 - USO GIORNALIERO DELLA PENNA

Segua le indicazioni di questo paragrafo solo quando l'apertura di attivazione è bianca.
Inietti una sola dose ogni giorno.



Fase A Tolga il cappuccio della penna e la controlli



Controlli il liquido. Deve essere limpido e incolore, senza particelle. In caso contrario, non usi questa penna.

In presenza di bolle d'aria, veda il paragrafo “Domande e risposte”.

Controlli il numero di dosi nella penna. Sono indicate dalla posizione dello stantuffo nero sulla scala di dosaggio.

Verifichi che l'apertura di attivazione sia di colore bianco. Se è di colore arancio, vada al Paragrafo 2. Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi di avere il medicinale corretto.

Fase B Inserisca un ago nuovo e tolga i cappucci dell'ago



Usi sempre un **ago nuovo** per ogni iniezione.

Tolga il sigillo protettivo dal cappuccio esterno dell'ago.

Allinei l'ago con la penna. Lo tenga diritto mentre lo avvita sulla penna.



Faccia attenzione a non ferirsi mentre l'ago è esposto.

Tolga il cappuccio esterno e il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio esterno dell'ago - le servirà in seguito per togliere l'ago.

Fase C Tiri il pulsante di iniezione



Tiri il pulsante di iniezione verso l'esterno finché si fermerà.



La freccia si troverà ora in direzione dell'ago.

Fase D Prema il pulsante di iniezione e lo tenga premuto per iniettare la dose



Afferri un lembo di pelle e inserisca l'ago (veda il paragrafo “Sedi di iniezione” per sapere dove iniettare il medicinale).

Prema completamente il pulsante di iniezione. Potrebbe avvertire o udire un “click”.

Tenga premuto il pulsante di iniezione e conti lentamente fino a 5 per ricevere la dose completa.

La dose è stata ora somministrata. Estragga l'ago dalla pelle.

Fase E Tolga l'ago e lo getti via dopo ogni iniezione



Appoggi il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana. Infili l'ago nel cappuccio esterno dell'ago.

Metta nuovamente il cappuccio esterno sull'ago.



Stringa il cappuccio esterno dell'ago per afferrarlo e lo usi per svitare l'ago dalla penna.



Chieda al farmacista come eliminare l'ago che non usa più.

Rimetta il cappuccio alla penna.

Fase F Ripeta le fasi riportate nel Paragrafo 3 per ciascuna iniezione.

Getti via la penna 14 giorni dopo l'attivazione, anche se contiene ancora del medicinale.

Tabella di attivazione ed eliminazione

Scriva nella tabella la data di attivazione della penna e la data in cui la dovrà gettare via 14 giorni dopo.

Penna	Data di attivazione	Data di eliminazione
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Conservazione

Informazioni generali

- Tenga la penna Lyxumia in un luogo sicuro fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Protegga la penna Lyxumia dalla polvere e dalla sporcizia.
- Rimetta il cappuccio sulla penna dopo ciascun utilizzo per proteggerla dalla luce.

- Non usi Lyxumia dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Prima dell'attivazione della penna:

- Conservi le sue penne Lyxumia inutilizzate nel frigorifero, tra 2 e 8 °C.
- Non congeli le penne Lyxumia e non usi Lyxumia se è stato congelato.
- Attenda che la penna torni a temperatura ambiente prima di usarla.

Dopo l'attivazione della penna:

- Una volta attivata, conservi la penna Lyxumia al di sotto di 30 °C. Non congeli Lyxumia dopo l'attivazione.
- Non conservi la penna Lyxumia con l'ago inserito. Lasciare l'ago inserito potrebbe causare contaminazione e possibile ingresso d'aria che possono rendere la dose imprecisa.
- Una volta attivata, la penna Lyxumia può essere usata per massimo 14 giorni. Getti via la penna Lyxumia dopo 14 giorni, anche se contiene ancora del medicinale.

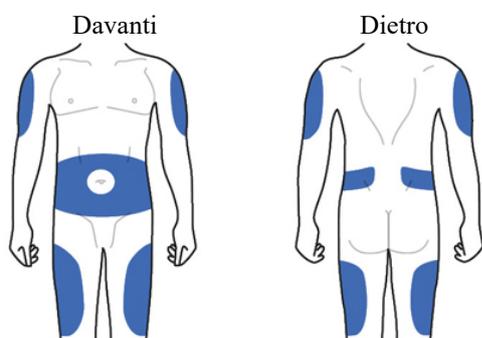
Smaltimento

- Rimetta il cappuccio sulla penna prima di gettare via la penna Lyxumia.
- Smaltisca la penna Lyxumia. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non usa più..

Cura

- Maneggi la penna Lyxumia con attenzione.
- Può pulire l'esterno della penna Lyxumia con un panno inumidito.
- Non immerga la penna Lyxumia in un liquido, non la lavi né la bagni (per lubrificarla) - potrebbe danneggiarsi.
- Se ritiene che la penna Lyxumia possa essere danneggiata, non la usi. Non cerchi di riparare la penna.

Sedi d'iniezione



Lyxumia deve essere iniettato sotto la pelle, in una delle aree indicate in blu nella figura precedente. Queste aree si trovano sulla coscia, sull'addome o sulla parte superiore del braccio. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come eseguire l'iniezione correttamente.

Domande e risposte

Cosa devo fare se dimentico di attivare la penna Lyxumia o se faccio un'iniezione prima dell'attivazione?

Se si è fatto un'iniezione prima di attivare la penna, non cerchi di rimediare facendosi una seconda iniezione. Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere sul controllo degli zuccheri nel sangue.

Cosa devo fare se ci sono bolle d'aria nel contenitore?

La presenza di bollicine d'aria nel contenitore è normale - non le faranno del male. La dose sarà corretta e potrà continuare a seguire le istruzioni. Se ha bisogno di aiuto contatti il suo operatore sanitario di riferimento.

Cosa devo fare se non esce liquido durante l'attivazione?

L'ago potrebbe essere ostruito o non essere fissato correttamente. Tolga l'ago dalla penna, ne metta uno nuovo e ripeta solo le Fasi 4 e 5. Se continua a non uscire liquido, la penna Lyxumia potrebbe essere danneggiata. Non usi questa confezione di Lyxumia. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Cosa devo fare se è difficile premere completamente il pulsante di iniezione?

L'ago potrebbe essere ostruito o non essere fissato correttamente. Estragga l'ago dalla pelle e lo tolga dalla penna. Metta un ago nuovo e ripeta solo le Fasi D ed E. Se il pulsante di iniezione è ancora difficile da premere la penna Lyxumia potrebbe essere danneggiata. Non usi questa confezione di Lyxumia. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se ha domande su Lyxumia o sul diabete, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere o contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riportato nel "Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore" di Lyxumia (fornito separatamente nella scatola).

Lyxumia

lixisenatide

ISTRUZIONI PER L'USO

Confezione di inizio trattamento - Contiene due penne pre-riempite con **14** dosi ciascuna.

Una penna verde da **10 microgrammi** (Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile), ciascuna dose contiene **10** microgrammi in **0,2 mL**.

Una penna viola da **20 microgrammi** (Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile), ciascuna dose contiene **20** microgrammi in **0,2 mL**.

Paragrafo 1 - INFORMAZIONI IMPORTANTI

Legga attentamente queste istruzioni prima di usare le sue penne Lyxumia.

Conservi questo foglio come riferimento futuro.

Informazioni sulla penna Lyxumia

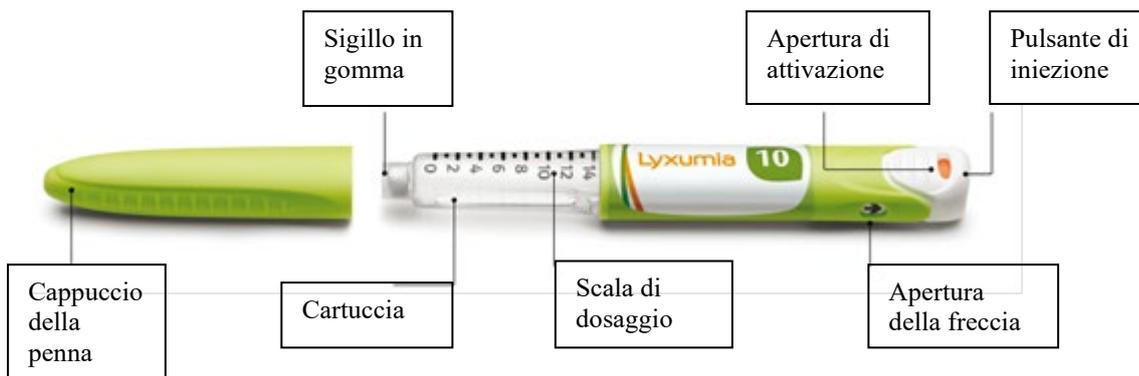
- **Inietti una sola dose al giorno.**
- Ogni penna Lyxumia contiene 14 dosi predefinite. Non è necessario misurare ciascuna dose.
- Prima dell'uso chiedi al medico, al farmacista o all'infermiere come eseguire correttamente l'iniezione.
- Se non è in grado di seguire alla lettera le istruzioni da solo o non è in grado di maneggiare la penna (ad esempio se ha problemi alla vista), la usi solo in presenza di qualcuno che la aiuti.

La confezione di inizio trattamento

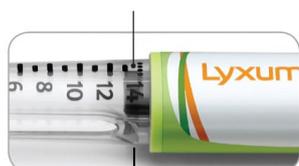
La confezione di inizio trattamento di Lyxumia contiene due penne di diverso colore. Ciascuna penna contiene una concentrazione diversa di Lyxumia. Entrambe le penne si usano nello stesso modo.

- La penna verde contiene 14 dosi predefinite; ciascuna dose contiene 10 microgrammi di Lyxumia.
 - La penna viola contiene 14 dosi predefinite; ciascuna dose contiene 20 microgrammi di Lyxumia.
- Deve iniziare il trattamento con la penna Lyxumia verde da 10 microgrammi. Deve prima utilizzare tutte le 14 dosi di questa penna, quindi potrà usare la penna Lyxumia viola da 20 microgrammi.

Le sue penne Lyxumia
Penna Lyxumia verde da 10 microgrammi



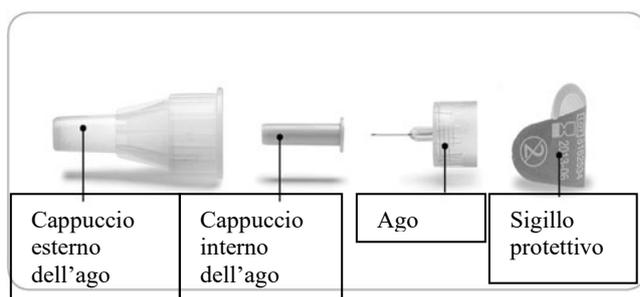
Penna Lyxumia verde da 20 microgrammi



Stantuffo nero
 Lo stantuffo si sposterà lungo la scala di dosaggio dopo ciascuna iniezione. Nell'esempio sopra, il numero della dose indica che vi sono ancora 13 iniezioni.

- Queste penne devono essere usate da una sola persona. Non devono essere condivise con nessuno.
- Controlli sempre l'etichetta per assicurarsi di avere la penna Lyxumia corretta. Controlli anche la data di scadenza. L'uso del medicinale sbagliato può essere dannoso per la salute.
- Non cerchi di estrarre il liquido dalla cartuccia con una siringa.

L'ago (fornito separatamente)



- Usi solo aghi approvati per l'uso con Lyxumia. Usi aghi monouso per il dispositivo a penna da 29 a 32 G con la penna Lyxumia. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere quali sono lo spessore e la lunghezza dell'ago più adatti a lei.
- Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, questi deve fare attenzione a non ferire accidentalmente qualcuno con l'ago. Potrebbe esservi il rischio di infezione.
- Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Ciò contribuisce a prevenire la contaminazione di Lyxumia o la possibile ostruzione dell'ago.

Paragrafo 2 - COME INIZIARE

Inizi con la penna Lyxumia verde da 10 microgrammi.

- **Non attivi la penna Lyxumia viola da 20 microgrammi finché non ha esaurito la penna verde.**
- **Attivi la penna il giorno della prima iniezione**

Prima di tutto attivi la penna nuova

- **Prima di iniettare una dose** - prima di eseguire l'iniezione deve rimuovere il liquido in eccesso dalla penna nuova. Questo processo va eseguito una sola volta ed è chiamato "attivazione". I punti da 1 a 5 seguenti le mostrano come fare.
- L'attivazione serve ad assicurarsi che la penna funzioni correttamente e che la dose della prima iniezione sia corretta.
- **Non ripeta** il processo di attivazione, o non sarà in grado di ottenere 14 dosi dalla penna Lyxumia.

Le immagini seguenti mostrano come cambia l'apertura di attivazione sul pulsante di iniezione della penna dopo l'attivazione.

Penna nuova
(apertura arancio)



Penna pronta per le iniezioni
(apertura bianca)



La penna è attivata e pronta per le iniezioni. Dopo l'attivazione l'apertura rimane bianca.

Come attivare la penna Lyxumia nuova

Fase 1 Tolga il cappuccio della penna e la controlli



Controlli il liquido. Deve essere limpido e incolore, senza particelle. In caso contrario, non usi questa confezione di inizio trattamento. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Verifichi che l'apertura di attivazione sia di colore arancio.

Fase 2 Inserisca un ago e tolga i cappucci dell'ago



Usi sempre un **ago nuovo** per l'attivazione. Tolga il sigillo protettivo dal cappuccio esterno dell'ago. Allinei l'ago con la penna. Lo tenga diritto mentre lo avvita sulla penna.



Faccia attenzione a non ferirsi mentre l'ago è esposto. Tolga il cappuccio esterno e il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio esterno dell'ago - le servirà in seguito per togliere l'ago.

Fase 3 Tiri il pulsante di iniezione



Tiri il pulsante di iniezione verso l'esterno finché si fermerà.



La freccia si troverà ora in direzione dell'ago.

Fase 4 Prema il pulsante di iniezione e lo tenga premuto per eliminare il liquido in eccesso



Orienti l'ago verso un contenitore idoneo (come un bicchiere di carta o un fazzoletto) per raccogliere il liquido in modo da poterlo eliminare.

Prema completamente il pulsante di iniezione. Potrebbe avvertire o udire un “click”.

Tenga premuto il pulsante di iniezione e conti lentamente fino a 5 per espellere le ultime gocce.



Se non esce alcun liquido, veda il paragrafo “Domande e risposte”.
Verifichi che ora l'apertura di attivazione sia di colore bianco.

Fase 5 La penna è ora attivata.

Non attivi nuovamente questa penna.

Non è necessario sostituire l'ago tra l'attivazione e la prima iniezione
Per la prima iniezione vada direttamente al Paragrafo 3 – Fase C.

Girare

Paragrafo 3 - USO GIORNALIERO DELLA PENNA

Segua le indicazioni di questo paragrafo solo quando l'apertura di attivazione è bianca.
Inietti una sola dose ogni giorno.



Fase A Tolga il cappuccio della penna e la controlli



Controlli il liquido. Deve essere limpido e incolore, senza particelle. In caso contrario, non usi questa confezione di inizio trattamento.

In presenza di bolle d'aria, veda il paragrafo "Domande e risposte".

Controlli il numero di dosi nella penna. Sono indicate dalla posizione dello stantuffo nero sulla scala di dosaggio.

Verifichi che l'apertura di attivazione sia di colore bianco. Se è di colore arancio, vada al Paragrafo 2. Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi di avere il medicinale corretto.

Fase B Inserisca un ago nuovo e tolga i cappucci dell'ago



Usi sempre un **ago nuovo** per ogni iniezione.

Tolga il sigillo protettivo dal cappuccio esterno dell'ago.

Allinei l'ago con la penna. Lo tenga diritto mentre lo avvita sulla penna.



Faccia attenzione a non ferirsi mentre l'ago è esposto.

Tolga il cappuccio esterno e il cappuccio interno dell'ago. Conservi il cappuccio esterno dell'ago - le servirà in seguito per togliere l'ago.

Fase C Tiri in fuori il pulsante di iniezione



Tiri il pulsante di iniezione verso l'esterno finché si fermerà.



La freccia si troverà ora in direzione dell'ago.

Fase D Prema il pulsante di iniezione e lo tenga premuto per iniettare la dose



Afferri un lembo di pelle e inserisca l'ago (veda il paragrafo “Sedi di iniezione” per sapere dove iniettare il medicinale).

Prema completamente il pulsante di iniezione. Potrebbe avvertire o udire un “click”.

Tenga premuto il pulsante di iniezione e conti lentamente fino a 5 per ricevere la dose completa.

La dose è stata ora somministrata. Estragga l'ago dalla pelle.

Fase E Tolga l'ago e lo getti via dopo ogni iniezione



Appoggi il cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana. Infilì l'ago nel cappuccio esterno dell'ago.

Metta nuovamente il cappuccio esterno sull'ago.



Stringa il cappuccio esterno dell'ago per afferrarlo e lo usi per svitare l'ago dalla penna.



Chiedi al farmacista come eliminare l'ago che non usa più.
Rimetta il cappuccio sulla penna.

Fase F Ripeta le fasi riportate nel Paragrafo 3 per ciascuna iniezione.

Getti via la penna 14 giorni dopo l'attivazione, anche se contiene ancora del medicinale.

Una volta eliminata la penna verde, continui con il **Paragrafo 4** per iniziare a usare la penna viola.

Paragrafo 4 – PASSAGGIO ALLA PENNA VIOLA

La penna Lyxumia verde da 10 microgrammi è esaurita



La penna Lyxumia verde da 10 microgrammi è esaurita quando lo stantuffo nero ha raggiunto lo '0' sulla scala di dosaggio e non è più possibile estrarre completamente il pulsante di iniezione.

Una volta esaurita la penna Lyxumia verde da 10 microgrammi, deve proseguire il trattamento, prendendo la dose successiva quando prevista, con la penna Lyxumia viola da 20 microgrammi. La penna viola si usa esattamente nello stesso modo.

Uso della penna viola da 20 microgrammi



Attivazione della penna viola da 20 microgrammi

Anche la penna Lyxumia viola da 20 microgrammi deve essere attivata prima dell'uso. Segua tutte le fasi riportate nel Paragrafo 2.

Uso della penna viola da 20 microgrammi

Per iniettare una dose con la penna Lyxumia viola da 20 microgrammi, segua tutte le fasi riportate nel Paragrafo 3. Ripeta le fasi del Paragrafo 3 per le sue iniezioni giornaliere finché la penna sarà esaurita.

Tabella di attivazione ed eliminazione

Scriva nella tabella la data di attivazione della penna e la data in cui la dovrà gettare via 14 giorni dopo.

Penna	Data di attivazione	Data di eliminazione
10 microgrammi	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 microgrammi	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Conservazione

Informazioni generali

- Tenga le sue penne Lyxumia in un luogo sicuro fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Protegga le sue penne Lyxumia dalla polvere e dalla sporcizia.
- Rimetta il cappuccio sulla penna dopo ciascun utilizzo per proteggerla dalla luce.
- Non usi Lyxumia dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Prima dell'attivazione della penna:

- Conservi le sue penne Lyxumia inutilizzate nel frigorifero, tra 2 ° e 8 °C.
- Non congeli le penne Lyxumia e non usi Lyxumia se è stato congelato.
- Attenda che la penna torni a temperatura ambiente prima di usarla.

Dopo l'attivazione della penna:

- Una volta attivata, conservi la penna Lyxumia al di sotto di 30 °C. Non congeli Lyxumia dopo l'attivazione.
- Non conservi la penna Lyxumia con l'ago inserito. Lasciare l'ago inserito potrebbe causare contaminazione e possibile ingresso d'aria che possono rendere la dose imprecisa.
- Una volta attivata, la penna Lyxumia può essere usata per massimo 14 giorni. Getti via la penna Lyxumia dopo 14 giorni, anche se contiene ancora del medicinale.

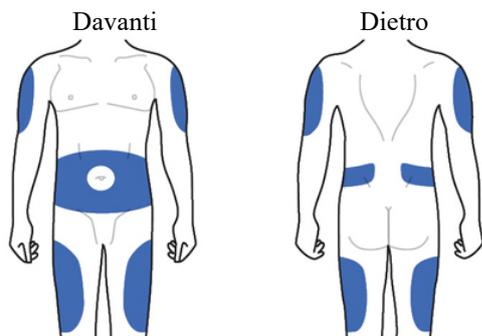
Smaltimento

- Rimetta il cappuccio sulla penna prima di gettare via la penna Lyxumia.
- Smaltisca la penna Lyxumia. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non usa più.

Cura

- Maneggi la penna Lyxumia con attenzione.
- Può pulire l'esterno della penna Lyxumia con un panno inumidito.
- Non immerga la penna Lyxumia in un liquido, non la lavi né la bagni (per lubrificarla) - potrebbe danneggiarsi.
- Se ritiene che la penna Lyxumia possa essere danneggiata, non la usi. Ne prenda una nuova. Non cerchi di riparare la penna.

Sedi d'iniezione



Lyxumia deve essere iniettato sotto la pelle, in una delle aree indicate in blu nella figura precedente. Queste aree si trovano sulla coscia, sull'addome o sulla parte superiore del braccio. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come eseguire l'iniezione correttamente.

Domande e risposte

Cosa devo fare se dimentico di attivare la penna Lyxumia o se faccio un'iniezione prima dell'attivazione?

Se si è fatto un'iniezione prima di attivare la penna, non cerchi di rimediare facendoti una seconda iniezione. Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere sul controllo degli zuccheri nel sangue.

Cosa devo fare se ci sono bolle d'aria nel contenitore?

La presenza di bollicine d'aria nel contenitore è normale - non le faranno del male. La dose sarà corretta e potrà continuare a seguire le istruzioni. Se ha bisogno di aiuto contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Cosa devo fare se non esce liquido durante l'attivazione?

L'ago potrebbe essere ostruito o non essere fissato correttamente. Tolga l'ago dalla penna, ne metta uno nuovo e ripeta solo le Fasi 4 e 5. Se continua a non uscire liquido, la penna Lyxumia potrebbe essere danneggiata. Non usi questa confezione di inizio trattamento di Lyxumia. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Cosa devo fare se è difficile premere completamente il pulsante di iniezione?

L'ago potrebbe essere ostruito o non essere fissato correttamente. Estragga l'ago dalla pelle e lo tolga dalla penna. Metta un ago nuovo e ripeta solo le Fasi D ed E. Se il pulsante di iniezione è ancora difficile da premere, la penna Lyxumia potrebbe essere danneggiata. Non usi questa confezione di inizio trattamento di Lyxumia. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se ha domande su Lyxumia o sul diabete, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere o contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riportato nel "Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore" di Lyxumia (fornito separatamente nella scatola).