

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyxumia 10 microgramas solução injetável

Lyxumia 20 microgramas solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgramas solução injetável

Cada dose (0,2 ml) contém 10 microgramas (mcg) de lixisenatido (50 mcg por ml).

Lyxumia 20 microgramas solução injetável

Cada dose (0,2 ml) contém 20 microgramas (mcg) de lixisenatido (100 mcg por ml).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada dose contém 540 microgramas de metacresol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lyxumia é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 para alcançar o controlo glicémico em associação com medicamentos orais redutores dos níveis de glucose e/ou insulina basal quando estes, juntamente com dieta e exercício, não consigam um controlo glicémico adequado (ver secções 4.4 e 5.1 quanto a dados disponíveis sobre as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dose inicial: a dosagem é iniciada com 10 mcg de lixisenatido uma vez ao dia durante 14 dias.

Dose de manutenção: no Dia 15 é iniciada uma dose fixa de manutenção de 20 mcg de lixisenatido uma vez ao dia.

Para a dose inicial encontra-se disponível Lyxumia 10 microgramas solução injetável.

Para a dose de manutenção encontra-se disponível Lyxumia 20 microgramas solução injetável.

Quando se adiciona Lyxumia a uma terapêutica já existente de metformina, a dose atual de metformina pode continuar inalterada.

Quando se adiciona Lyxumia a uma terapêutica já existente com uma sulfonilureia ou com uma insulina basal, pode ser considerada a redução da dose da sulfonilureia ou de insulina basal para diminuir o risco de hipoglicemia. Lyxumia não deve ser administrado em combinação com insulina basal e uma sulfonilureia devido ao risco aumentado de hipoglicemia (ver secção 4.4).

A utilização de Lyxumia não requer uma monitorização específica da glicemia. No entanto, quando utilizado em associação com uma sulfonilureia ou uma insulina basal, pode ser necessário monitorizar a glicemia ou efetuar uma automonitorização da glicemia para ajustar as doses da sulfonilureia ou da insulina basal.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose em função da idade.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) ou com doença renal terminal, pelo que não se recomenda a utilização de lixisenatido nestas populações (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia do lixisenatido em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. (ver secções 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Lyxumia destina-se a ser injetado por via subcutânea na coxa, no abdómen ou na parte superior do braço. Lyxumia não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

A injeção é administrada uma vez ao dia, durante a hora anterior a qualquer refeição do dia. É preferível que a injeção prandial de Lyxumia seja feita antes da mesma refeição todos os dias, quando a refeição mais conveniente tenha sido escolhida. Caso haja a falha de uma dose, esta deve ser injetada na hora anterior à refeição seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existe experiência terapêutica com lixisenatido em doentes com diabetes mellitus tipo 1, pelo que não deve ser utilizado nestes doentes. O lixisenatido não deve ser utilizado para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) foi associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Foram notificados poucos casos de pancreatite aguda com lixisenatido, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda: dor abdominal severa e persistente. Caso se suspeite de pancreatite, o lixisenatido deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, o lixisenatido não deve ser reiniciado. Deverá haver precaução em doentes com historial de pancreatite.

Doença gastrointestinal grave

A utilização de agonistas do recetor do GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. O lixisenatido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparese grave, pelo que a sua utilização não está recomendada nestes doentes.

Compromisso renal

Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) ou com doença renal terminal. A sua utilização não está recomendada em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

Hipoglicemia

Os doentes que estejam a ser tratados com Lyxumia e com uma sulfonilureia ou uma insulina basal podem apresentar risco acrescido de hipoglicemia. Pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina basal de forma a diminuir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.2). Lixisenatido não deve ser administrado em associação com uma insulina basal e uma sulfonilureia devido ao risco aumentado de hipoglicemia.

Medicamentos concomitantes

O atraso no esvaziamento gástrico verificado com o lixisenatido pode reduzir a velocidade de absorção de medicamentos administrados por via oral. Lixisenatido deve ser utilizado com precaução em doentes em tratamento com outros medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal, de uma monitorização clínica apertada ou que tenham uma janela terapêutica estreita. Na secção 4.5 são dadas recomendações específicas sobre a ingestão destes medicamentos.

Populações não estudadas

O lixisenatido não foi estudado em associação com inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

Desidratação

Os doentes tratados com lixisenatido devem ser avisados sobre o potencial risco de desidratação devido a reações adversas gastrointestinais e tomar precauções de forma a evitar a depleção de fluidos.

Excipientes

Este medicamento contém metacresol, que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, isto é, é essencialmente “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O lixisenatido é um péptido e não é metabolizado pelo citocromo P450. Em estudos realizados *in vitro*, o lixisenatido não afetou a atividade das isoenzimas do citocromo P450, nem dos transportadores humanos testados.

O atraso no esvaziamento gástrico observado com o lixisenatido pode reduzir a velocidade de absorção de medicamentos administrados por via oral. Os doentes que estejam a receber medicamentos com janela terapêutica estreita ou medicamentos que necessitem de uma monitorização clínica apertada devem ser vigiados atentamente, especialmente quando iniciam o tratamento com lixisenatido. Estes medicamentos devem ser tomados de forma padronizada em relação ao lixisenatido. Caso estes medicamentos tenham de ser tomados com alimentos, os doentes devem ser avisados para, se possível, os tomarem com uma refeição em que não se administre lixisenatido.

Quanto a medicamentos cuja eficácia depende principalmente da concentração limite, como por exemplo os antibióticos, os doentes devem ser avisados para os tomarem pelo menos 1 hora antes ou 4 horas após a injeção de lixisenatido.

As formulações gastroresistentes que contenham substâncias sensíveis à degradação gástrica devem ser administradas 1 hora antes ou 4 horas após a injeção de lixisenatido.

Paracetamol

Utilizou-se paracetamol como medicamento modelo para avaliar o efeito do lixisenatido sobre o esvaziamento gástrico. Após a administração de uma dose única de 1000 mg de paracetamol, a AUC e o $t_{1/2}$ do paracetamol mantiveram-se inalterados, qualquer que fosse a altura da sua administração (antes ou após a injeção de lixisenatido). Quando administrado 1 ou 4 horas após 10 mcg de lixisenatido, a C_{max} do paracetamol diminuiu 29% e 31%, respetivamente, e o t_{max} mediano sofreu um atraso de 2,0 e 1,75 horas, respetivamente. Com a dose de manutenção de 20 mcg, prevê-se um atraso ainda maior no t_{max} e uma diminuição da C_{max} do paracetamol.

Não se observaram efeitos sobre a C_{max} e o t_{max} do paracetamol quando este foi administrado 1 hora antes do lixisenatido.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose do paracetamol, mas o atraso do t_{max} verificado quando se administrou paracetamol 1-4 horas após o lixisenatido deve ser tido em conta quando se pretende um rápido início de ação para assegurar a eficácia.

Contracetivos orais

Após a administração de uma dose única de um contracetivo oral (0,03 mg de etinilestradiol /0,15 mg de levonorgestrel) 1 hora antes ou 11 horas após 10 mcg de lixisenatido, não houve alteração da C_{max} , da AUC, do $t_{1/2}$ e do t_{max} do etinilestradiol e do levonorgestrel.

A administração de um contracetivo oral 1 hora antes ou 4 horas após o lixisenatido não afetou a AUC e o $t_{1/2}$ do etinilestradiol e do levonorgestrel, enquanto a C_{max} do etinilestradiol diminuiu 52% e 39%, respetivamente e a C_{max} do levonorgestrel diminuiu 46% e 20%, respetivamente, e o t_{max} mediano sofreu um atraso de 1 a 3 horas.

A redução da C_{max} é de relevância clínica limitada e não é necessário um ajuste da dose dos contracetivos orais.

Atorvastatina

Ao se administrar simultaneamente de manhã 20 mcg de lixisenatido e 40 mg de atorvastatina durante 6 dias, a exposição à atorvastatina não foi afetada, enquanto a C_{max} diminuiu 31% e o t_{max} sofreu um atraso de 3,25 horas.

Não se observou este aumento do t_{max} quando se administrou atorvastatina à noite e lixisenatido de manhã, mas a AUC e a C_{max} da atorvastatina aumentaram 27% e 66%, respetivamente.

Estas alterações não são clinicamente relevantes, pelo que não é necessário um ajuste de dose da atorvastatina quando administrada concomitantemente com lixisenatido.

Varfarina e outros derivados da cumarina

Após administração concomitante de 25 mg de varfarina com dosagem repetida de 20 mcg de lixisenatido, não houve qualquer efeito sobre a AUC ou o INR (Razão Normalizada Internacional), enquanto a C_{max} diminuiu 19% e o t_{max} sofreu um atraso de 7 horas.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose da varfarina quando administrada concomitantemente com lixisenatido; no entanto, recomenda-se monitorizar o INR com frequência em doentes sob terapêutica com varfarina e/ou derivados da cumarina ao se iniciar ou terminar o tratamento com lixisenatido.

Digoxina

Após administração concomitante de 20 mcg de lixisenatido e 0,25 mg de digoxina no equilíbrio, a AUC da digoxina não foi afetada. O t_{max} da digoxina sofreu um atraso de 1,5 hora e a C_{max} diminuiu 26%.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose da digoxina quando administrada concomitantemente com lixisenatido.

Ramipril

Após administração concomitante de 20 mcg de lixisenatido e 5 mg de ramipril durante 6 dias, a AUC do ramipril aumentou 21%, enquanto a C_{max} diminuiu 63%. A AUC e a C_{max} do metabolito ativo

(ramiprilato) não foram afetadas. O t_{max} do ramipril e do ramiprilato atrasaram aproximadamente 2,5 horas.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose do ramipril quando administrado concomitantemente com lixisenatido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Lyxumia não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados adequados resultantes da utilização de Lyxumia em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Lyxumia não deve ser utilizado durante a gravidez. Em alternativa, recomenda-se a utilização de insulina. Caso uma doente pretenda engravidar ou caso engravide, o tratamento com Lyxumia deverá ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se Lyxumia é excretado no leite humano. Lyxumia não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O lixisenatido não influencia ou possui uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina basal, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções de forma a evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram tratados mais de 2.600 doentes com Lyxumia em monoterapia ou em associação com metformina, uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou uma insulina basal (com ou sem metformina, ou com ou sem uma sulfonilureia) em 8 estudos de grande dimensão de fase III, controlados com placebo ou com ativo.

As reações adversas notificadas com maior frequência durante os ensaios clínicos foram náuseas, vômitos e diarreia. Estas reações foram na maior parte ligeiras e transitórias.

Além disso, ocorreu hipoglicemia (quando se utilizou Lyxumia em associação com uma sulfonilureia e /ou uma insulina basal) e cefaleias.

Foram notificadas reações alérgicas em 0,4% dos doentes com Lyxumia.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios de fase III controlados com placebo e controlados com ativo durante todo o período de tratamento são apresentadas na Tabela 1. A tabela apresenta as reações adversas que ocorreram com uma incidência >5%, caso a frequência tenha sido superior entre os doentes tratados com Lyxumia em relação aos doentes tratados com todos os comparadores. A tabela inclui também reações adversas com frequência $\geq 1\%$ no grupo de Lyxumia, caso a frequência tenha sido mais de 2 vezes superior à frequência de todos os grupos de comparadores.

As frequências das reações adversas são definidas como: muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$.

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 1: Reações adversas notificadas nos estudos de fase III controlados com placebo e controlados com ativo durante todo o período de tratamento (incluindo o período para além do período principal de tratamento de 24 semanas nos estudos com ≥ 76 semanas de tratamento total).

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência de ocorrência			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Rara
Infeções e infestações		Gripe Infeção do trato respiratório superior Cistite Infeção viral		
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia (em associação com uma sulfonilureia e/ou uma insulina basal)	Hipoglicemia (em associação apenas com metformina)		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas Sonolência		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos Diarreia	Dispepsia		Esvaziamento gástrico retardado
Afeções hepatobiliares			Colelitíase Colecistite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Urticária	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Prurido no local da injeção		

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

Em doentes em tratamento com Lyxumia em monoterapia, ocorreu hipoglicemia sintomática em 1,7% dos doentes tratados com lixisenatido e em 1,6% dos doentes tratados com placebo. Quando se utilizou Lyxumia em associação apenas com metformina, ocorreu hipoglicemia sintomática em 7,0% dos doentes tratados com lixisenatido e em 4,8% dos doentes tratados com placebo durante todo o período de tratamento.

Em doentes em tratamento com Lyxumia em associação com uma sulfonilureia e metformina, ocorreu hipoglicemia sintomática em 22,0% dos doentes tratados com lixisenatido e em 18,4% dos doentes

tratados com placebo durante todo o período de tratamento (3,6% de diferença absoluta). Quando se utilizou Lyxumia em associação com uma insulina basal com ou sem metformina, ocorreu hipoglicemia sintomática em 42,1% dos doentes tratados com lixisenatido e em 38,9% dos doentes tratados com placebo durante todo o período de tratamento (3,2% de diferença absoluta).

Durante todo o período de tratamento, quando se administrou Lyxumia em associação com uma sulfonilureia em monoterapia ocorreu hipoglicemia sintomática em 22,7% dos doentes tratados com lixisenatido *versus* 15,2% com placebo (7,5% de diferença absoluta). Quando se administrou Lyxumia com uma sulfonilureia e uma insulina basal, ocorreu hipoglicemia sintomática em 47,2% dos doentes tratados com lixisenatido em comparação com 21,6% com placebo (25,6% de diferença absoluta).

No global, a incidência de hipoglicemia sintomática grave foi pouco frequente (0,4% nos doentes tratados com lixisenatido e 0,2% nos doentes tratados com placebo) durante todo o período de tratamento nos ensaios de fase III controlados com placebo.

Doenças gastrointestinais

As reações adversas notificadas com maior frequência durante o período principal de tratamento de 24 semanas foram náuseas e vômitos. A incidência de náuseas foi superior no grupo de lixisenatido (26,1%) em comparação com o grupo de placebo (6,2%) e a incidência de vômitos foi superior no grupo de lixisenatido (10,5%) em relação ao grupo de placebo (1,8%). Na maior parte das vezes as reações foram ligeiras e transitórias e ocorreram durante as primeiras 3 semanas após início do tratamento. Posteriormente, diminuíram progressivamente durante as semanas seguintes.

Reações no local da injeção

Foram notificadas reações no local da injeção em 3,9% dos doentes tratados com Lyxumia, tendo sido apenas notificadas em 1,4% dos doentes tratados com placebo durante o período principal de tratamento de 24 semanas. A maior parte das reações foram de intensidade ligeira e normalmente não resultaram na descontinuação do tratamento.

Imunogenicidade

Devido às propriedades potencialmente imunogénicas de medicamentos que contêm proteínas ou péptidos, os doentes podem desenvolver anticorpos antilixisenatido após tratamento com Lyxumia e, no final do período principal de tratamento de 24 semanas nos ensaios controlados com placebo, 69,8% dos doentes tratados com lixisenatido apresentaram título de anticorpos positivo. A percentagem de doentes com título de anticorpos positivo foi idêntica no final do período total de tratamento de 76 semanas. No final do período principal de tratamento de 24 semanas, 32,2% dos doentes que tinham título de anticorpos positivo apresentavam uma concentração de anticorpos acima do limite inferior de quantificação e, no final do período total de 76 semanas de tratamento, 44,7% dos doentes tinham uma concentração de anticorpos acima do limite inferior de quantificação. Após interrupção do tratamento, foram seguidos poucos doentes com anticorpos positivos no que respeita ao seu título; a percentagem diminuiu para aproximadamente 90% no prazo de 3 meses e para 30% aos 6 meses ou posteriormente.

A alteração da HbA_{1c}, relativamente aos valores iniciais, foi similar, independentemente do título de anticorpos (positivo ou negativo).

Dos doentes tratados com lixisenatido e com medição de HbA_{1c}, 79,3% tinham título de anticorpos negativo ou uma concentração abaixo do limite inferior de quantificação e os restantes 20,7% dos doentes tinham uma concentração de anticorpos quantificada. No subgrupo de doentes (5,2%) com as concentrações mais elevadas de anticorpos, a melhoria média da HbA_{1c} na Semana 24 e na Semana 76 estava dentro de um intervalo clinicamente relevante; no entanto, houve variabilidade na resposta glicémica e 1,9% não apresentaram diminuição da HbA_{1c}.

O título de anticorpos (positivo ou negativo) não é preditivo da redução da HbA_{1c} num doente individual.

Não houve diferença no perfil de segurança global dos doentes em função do título de anticorpos, com exceção de um aumento da incidência de reações no local da injeção (4,7% nos doentes com título de anticorpos positivo em comparação com 2,5% nos doentes com título de anticorpos negativo durante todo o período de tratamento). A maior parte das reações no local da injeção foram ligeiras, independentemente do título de anticorpos.

Não houve reatividade cruzada *versus* glucagon natural ou GLP-1 endógeno.

Reações alérgicas

Foram notificadas reações alérgicas possivelmente associadas ao lixisenatido (tais como reação anafilática, angioedema e urticária) em 0,4% dos doentes tratados com lixisenatido, enquanto reações alérgicas possivelmente associadas ocorreram em menos de 0,1% dos doentes tratados com placebo durante o período principal de tratamento de 24 semanas. Foram notificadas reações anafiláticas em 0,2% dos doentes tratados com lixisenatido vs. nenhum no grupo do placebo. A maior parte destas reações alérgicas foram de intensidade ligeira.

Foi notificado um caso de reação anafilactóide durante os ensaios clínicos com lixisenatido.

Frequência cardíaca

Num estudo em voluntários saudáveis, foi observado um aumento transitório da frequência cardíaca após a administração de 20 mcg de lixisenatido. Foram notificadas arritmias cardíacas, principalmente taquicardia (0,8% vs <0,1%) e palpitações (1,5% vs 0,8%) nos doentes tratados com lixisenatido em comparação com os doentes tratados com placebo.

Descontinuação

A incidência de descontinuação do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 7,4% com o Lyxumia em comparação com 3,2% no grupo de placebo durante o período principal de tratamento de 24 semanas. As reações adversas mais frequentes que originaram descontinuação do tratamento no grupo do lixisenatido foram náuseas (3,1%) e vômitos (1,2%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os ensaios clínicos, foram administradas doses até 30 mcg de lixisenatido duas vezes ao dia a doentes com diabetes tipo 2 num estudo de 13 semanas. Verificou-se um aumento da incidência de distúrbios gastrointestinais.

Em caso de sobredosagem, deve-se iniciar tratamento de suporte adequado em função dos sinais clínicos e sintomas do doente e a dose de lixisenatido deve ser reduzida para a dose prescrita.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados em diabetes, análogos de peptídeo Glucagon-1 (GLP-1), código ATC: A10BJ03.

Mecanismo de ação

O lixisenatido é um agonista seletivo do recetor do GLP-1. O recetor do GLP-1 é o alvo do GLP-1 natural, uma hormona incretina endógena que potencia a secreção de insulina de forma dependente da glucose a partir das células beta pancreáticas.

A ação do lixisenatido é mediada por uma interação específica com os recetores do GLP-1, originando um aumento do monofosfato de adenosina cíclico intracelular (AMPC). O lixisenatido estimula a secreção de insulina quando a glicemia se encontra aumentada, mas não em caso de normoglicemia, o que limita o risco de hipoglicemia. Ao mesmo tempo, a secreção de glucagon é suprimida. Em caso de hipoglicemia, o mecanismo de recuperação da secreção de glucagon é preservado. O lixisenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo desta forma a velocidade com que a glucose proveniente dos alimentos chega à circulação.

Efeitos farmacodinâmicos

Quando administrado uma vez ao dia, o lixisenatido melhora o controlo glicémico por efeito imediato e sustentado de redução das concentrações de glucose pós-prandial e em jejum em doentes com diabetes tipo 2.

Este efeito sobre a glucose pós-prandial foi confirmado num estudo de 4 semanas *versus* 1,8 mg de liraglutido uma vez ao dia em combinação com metformina. A redução da AUC_{0:30-4:30h} da glucose plasmática, relativamente aos valores iniciais, após uma refeição de teste foi: -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) no grupo do lixisenatido e de -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) no grupo do liraglutido. Este foi também confirmado num estudo de 8 semanas *versus* liraglutido, administrado antes do pequeno-almoço, em combinação com insulina glargina com ou sem metformina.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínica de Lyxumia foram avaliadas em nove ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo incluindo 4.508 doentes com diabetes tipo 2 (2.869 doentes aleatorizados para lixisenatido, 47,5% homens e 52,5% mulheres, e 517 com idade ≥65 anos).

A eficácia de Lyxumia foi também avaliada em dois ensaios clínicos aleatorizados, abertos, com controlo ativo (*versus* exenatido ou *versus* insulina glulisina) e num estudo no momento de refeição (no total 1.067 doentes aleatorizados para lixisenatido).

A eficácia e segurança de Lyxumia em doentes com mais de 70 anos foi avaliada num estudo clínico específico, controlado por placebo (176 doentes aleatorizados para o lixisenatido, incluindo 62 doentes com idade ≥75 anos).

Adicionalmente, um estudo clínico de dupla ocultação controlado com placebo com *outcome* cardiovascular (ELIXA) envolveu 6.068 doentes com diabetes tipo 2 com síndrome coronário agudo prévio (3.034 aleatorizados para lixisenatido, incluindo 198 doentes com idade ≥75 anos e 655 doentes com compromisso renal moderado).

Nos ensaios de Fase III finalizados, verificou-se que aproximadamente 90% dos doentes conseguiu manter uma dose de manutenção de 20 mcg de Lyxumia uma vez ao dia no final do período principal de tratamento de 24 semanas.

- Controlo glicémico

Terapêutica adicional combinada com antidiabéticos orais

Quando associado a metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona ou uma associação destes fármacos, o Lyxumia reduziu de forma estatisticamente significativa a HbA_{1c}, a glucose plasmática em jejum e a glucose pós-prandial às 2 horas após uma refeição teste, em comparação com o placebo no final do período principal de tratamento de 24 semanas (tabelas 2 e 3). A redução de HbA_{1c} foi significativa com a administração uma vez ao dia, quer fosse administrado de manhã ou à noite. Este efeito sobre a HbA_{1c} manteve-se nos ensaios a longo prazo de até 76 semanas.

Terapêutica adicional à metformina em monoterapia

Tabela 2: Ensaios controlados com placebo em associação com metformina (resultados às 24 semanas).

	Metformina como terapêutica de base				
	Lixisenatido 20 mcg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatido 20 mcg		Placebo (N= 170)
			Manhã (N= 255)	Noite (N= 255)	
HbA_{1c} média (%)					
Valor inicial	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Doentes (%) que atingem HbA_{1c} <7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Peso corporal médio (kg)					
Valor inicial	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Alteração média relativamente ao valor (MQ) inicial	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Num ensaio controlado com ativo, o Lyxumia uma vez ao dia reduziu a HbA_{1c} em -0,79% em comparação com -0,96% com exenatido duas vezes ao dia no final do período principal de tratamento de 24 semanas, com uma diferença de tratamento média de 0,17% (IC de 95%: 0,033, 0,297) e uma percentagem similar de doentes obteve uma HbA_{1c} inferior a 7% no grupo de lixisenatido (48,5%) e no grupo de exenatido (49,8%).

A incidência de náuseas foi de 24,5% no grupo de lixisenatido em comparação com 35,1% no grupo do exenatido duas vezes ao dia e a incidência de hipoglicemia sintomática com o lixisenatido foi de 2,5% durante o período principal de tratamento de 24 semanas, em comparação com 7,9% no grupo do exenatido.

Num estudo aberto de 24 semanas, em que lixisenatido foi administrado antes da refeição principal do dia revelou não inferioridade face ao lixisenatido administrado antes do pequeno-almoço em termos de redução de HbA_{1c} (alteração média MQ desde o valor inicial: -0,65% versus 0,74%). Reduções similares na HbA_{1c} foram observadas independentemente da refeição considerada como principal (pequeno-almoço, almoço ou jantar). No final do estudo 43,6% (grupo refeição principal) e 42,8% (grupo pequeno-almoço) dos doentes atingiram uma HbA_{1c} inferior a 7%. Foi notificada náusea em 14,7% e 15,5% dos doentes e, hipoglicemia sintomática em 5,8% e 2,2% dos doentes, grupo refeição principal e grupo pequeno-almoço, respetivamente.

Terapêutica adicional a uma sulfonilureia em monoterapia ou associada a metformina

Q

Tabela 3: Ensaio controlado com placebo em associação com uma sulfonilureia (resultados às 24 semanas)

	Sulfonilureia como terapêutica de base com ou sem metformina	
	Lixisenatido 20 mcg (N= 570)	Placebo (N= 286)
HbA_{1c} média (%)		
Valor inicial	8,28	8,22
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-0,85	-0,10
Doentes (%) que atingem HbA_{1c} <7,0%		
	36,4	13,5
Peso corporal médio (kg)		
Valor inicial	82,58	84,52
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-1,76	-0,93

Terapêutica adicional à pioglitazona em monoterapia ou associada com metformina

Num ensaio clínico, a adição de lixisenatido à pioglitazona com ou sem metformina, em doentes não controlados adequadamente com pioglitazona, originou uma diminuição da HbA_{1c} de 0,90%, relativamente aos valores iniciais, em comparação com uma diminuição de 0,34%, relativamente aos valores iniciais, no grupo de placebo no final do período principal de tratamento de 24 semanas. No final do período principal de tratamento de 24 semanas, 52,3% dos doentes tratados com lixisenatido atingiram uma HbA_{1c} inferior a 7 % em comparação com 26,4% no grupo de placebo.

Durante o período principal de tratamento de 24 semanas, foram notificadas náuseas em 23,5% no grupo de lixisenatido em comparação com 10,6% no grupo de placebo e foi notificada hipoglicemia sintomática em 3,4% dos doentes tratados com lixisenatido em comparação com 1,2% no grupo de placebo.

Terapêutica adicional a uma insulina basal

O Lyxumia administrado com uma insulina basal em monoterapia, ou em associação com uma insulina basal e metformina, ou em associação com uma insulina basal e uma sulfonilureia originou reduções estatisticamente significativas da HbA_{1c} e da glucose pós-prandial às 2 horas após uma refeição de teste em comparação com placebo.

Tabela 4: Ensaio controlado com placebo em associação com uma insulina basal (resultados às 24 semanas)

	Insulina basal como terapêutica de base Em monoterapia ou em associação com metformina		Insulina basal como terapêutica de base Em monoterapia ou em associação com uma sulfonilureia *	
	Lixisenatido 20 mcg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatido 20 mcg (N= 154)	Placebo (N= 157)
HbA_{1c} média (%)				
Valor inicial	8,39	8,38	8,53	8,53
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Doentes (%) que atingiram HbA_{1c} <7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Duração média do tratamento com insulina basal na avaliação inicial (anos)	3,06	3,2	2,94	3,01
Alteração média da dose de insulina basal (U)				
Valor inicial	53,62	57,65	24,87	24,11
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Peso corporal médio (kg)				
Valor inicial	87,39	89,11	65,99	65,60
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*realizado em população asiática

Foi realizado um ensaio clínico em doentes naïve para insulina insuficientemente controlados com antidiabéticos orais. Este ensaio consistiu num período de inclusão de 12 semanas com introdução e titulação de insulina glargina e num período de tratamento de 24 semanas durante o qual os doentes foram tratados com lixisenatido ou com placebo em associação com insulina glargina e metformina, com ou sem tiazolidinadionas. A insulina glargina foi continuamente titulada durante este período. Durante o período de inclusão de 12 semanas, a adição e titulação da insulina glargina resultou numa diminuição aproximada da HbA_{1c} de 1%. A adição de lixisenatido originou uma diminuição significativamente superior da HbA_{1c} de 0,71% no grupo de lixisenatido em comparação com 0,40% no grupo de placebo. No final do período de tratamento de 24 semanas, 56,3% dos doentes tratados com lixisenatido obtiveram uma HbA_{1c} inferior a 7% em comparação com 38,5% no grupo de placebo. Durante o período de tratamento de 24 semanas, 22,4% dos doentes tratados com lixisenatido notificaram pelo menos um acontecimento de hipoglicemia sintomática em comparação com 13,5% no grupo de placebo. A incidência de hipoglicemia aumentou principalmente no grupo de lixisenatido durante as primeiras 6 semanas de tratamento e posteriormente foi idêntica à do grupo de placebo.

Doentes com diabetes tipo 2 com insulina basal em combinação com 1-3 medicamentos anti-diabéticos orais foram incluídos num estudo aberto aleatorizado para intensificação de insulina. Após 12 semanas de optimização de titulação com insulina glargina com ou sem metformina, os doentes inadequadamente controlados foram aleatorizados para a adição de uma dose única de lixisenatido ou uma dose única (QD) de insulina glulisina (ambas antes da refeição principal) ou insulina glulisina administrada 3 vezes ao dia (TID) durante 26 semanas.

O nível de redução de HbA_{1c} foi comparável entre os grupos (tabela 5).

Contrariamente a ambos os regimes de tratamento com insulina glulisina, lixisenatido reduziu o peso corporal (tabela 5). A taxa de acontecimentos hipoglicémicos sintomáticos foi mais baixa com lixisenatido (36%) comparativamente com a insulina glulisina QD e TID (47% e 52%, respectivamente).

Tabela 5: Estudo controlado por ativo em combinação com insulina basal com ou sem metformina (resultados às 26 semanas) – (mITT) e população de segurança

	Lixisenatido	Insulina glulisina QD	Insulina glulisina TID
HbA_{1c} média (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Alteração média dos mínimos quadrados relativamente ao valor inicial	-0,63	-0,58	-0,84
Alteração média (SE) de lixisenatido <i>versus</i> 95% IC		-0,05 (0,059) (-0,170 a 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 a 0,328)
Peso corporal médio (Kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Alteração média relativamente ao valor inicial	-0,63	+1,03	+1,37
Alteração média (SE) de lixisenatido <i>versus</i> 95% IC		-1,66 (0,305) (-2,257 a -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 a -1,396)*

*p<0,0001

- Glucose plasmática em jejum

A redução da glucose plasmática em jejum obtida com o tratamento com Lyxumia variou de 0,42 mmol/l até 1,19 mmol/l (7,6 a 21,4 mg/dl), relativamente aos valores iniciais, no final do período principal de tratamento de 24 semanas nos ensaios controlados com placebo.

- Glucose pós-prandial

O tratamento com Lyxumia reduziu a glucose pós-prandial às 2 horas após uma refeição de teste de forma estatisticamente superior ao placebo, qualquer que fosse o tratamento de base. A redução obtida com Lyxumia variou de 4,51 até 7,96 mmol/l (81,2 a 143,3 mg/dl), relativamente aos valores iniciais, no final do período principal de tratamento de 24 semanas ao longo de todos os estudos nos quais se mediu a glucose pós-prandial; 26,2% a 46,8% dos doentes apresentaram um valor da glucose pós-prandial às 2 horas inferior a 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Peso corporal

O tratamento com Lyxumia em associação com metformina e/ou uma sulfonilureia alterou de forma sustentada o peso corporal, relativamente aos valores iniciais, em todos os ensaios controlados, de -1,76 kg até -2,96 kg no final do período principal de tratamento de 24 semanas. A alteração do peso corporal de -0,38 kg até -1,80 kg, relativamente aos valores iniciais, foi também observada em doentes do grupo de lixisenatido tratados com uma dose estável de insulina basal, em monoterapia ou em associação com metformina ou uma sulfonilureia.

Em doentes tratados pela primeira vez com insulina, o peso corporal permaneceu quase inalterado no grupo de lixisenatido, enquanto houve um aumento no grupo de placebo.

A redução do peso corporal foi sustentada nos ensaios a longo prazo até às 76 semanas.

A redução do peso corporal é independente da ocorrência de náuseas e vômitos.

- Função das células beta

Ensaio clínico com Lyxumia indicam uma melhoria da função das células beta, medida através da avaliação pelo modelo de homeostasia da função das células beta (HOMA- β).

Demonstrou-se haver recuperação da secreção de insulina de primeira fase e a melhoria da secreção de insulina de segunda fase em resposta a um bólus intravenoso de glucose em doentes com diabetes tipo 2 (n=20) após uma dose única de Lyxumia.

- Avaliação cardiovascular

Não foi observado nenhum aumento da frequência cardíaca média em doentes com diabetes tipo 2 em todos os estudos de fase III controlados com placebo.

Observou-se uma redução das pressões sistólica e diastólica médias de até 2,1 mmHg e de até 1,5 mmHg, respetivamente, nos estudos de fase III controlados com placebo.

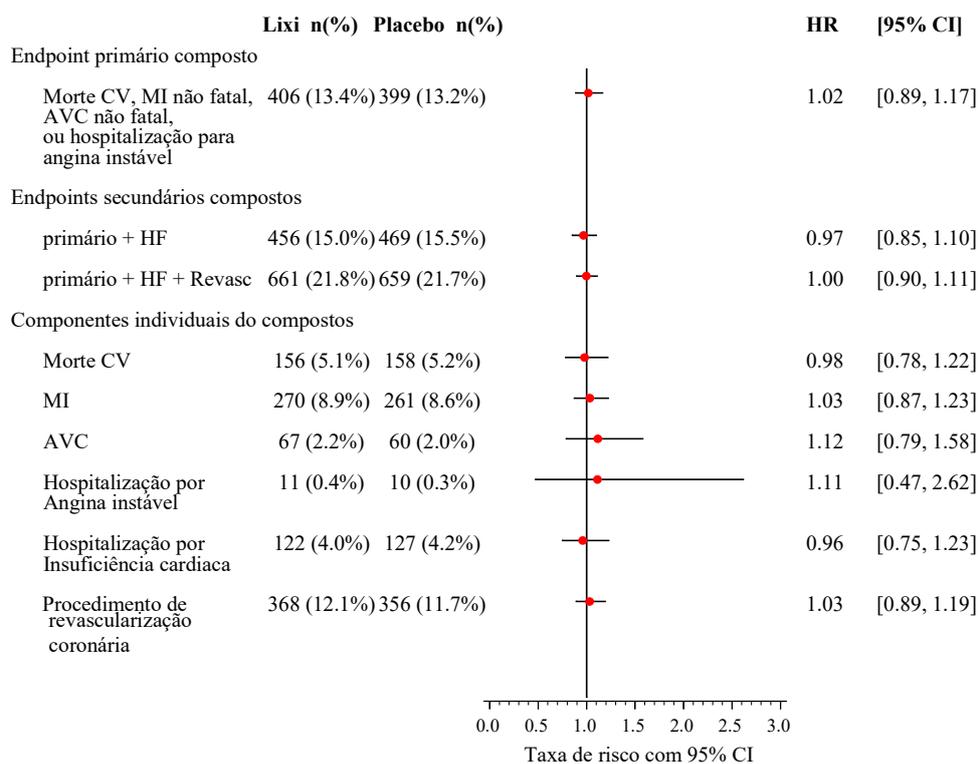
O estudo ELIXA foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, multicêntrico, que avaliou *outcomes* cardiovasculares (CV) durante o tratamento com lixisenatido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 após Síndrome Coronário Agudo recente.

No total, foram aleatorizados 6068 doentes 1:1 quer para placebo quer para lixisenatido 20 μ g (após uma dose inicial de 10 μ g durante as 2 primeiras semanas).

Noventa e seis por cento dos doentes em ambos os grupos de tratamento completaram o estudo de acordo com o protocolo e o estado vital foi conhecido no final para 99,0% e 98,6% dos doentes no grupo lixisenatido e placebo, respetivamente. A duração média do tratamento foi de 22,4 meses no grupo lixisenatido e de 23,3 meses no grupo placebo, e a duração média do *follow-up* do estudo foi de 25,8 e 25,7 meses, respetivamente. A HbA1c (\pm SD) média nos grupos lixisenatido e placebo foi 7,72 (\pm 1,32)% e 7,64 (\pm 1,28)% na linha basal e 7,46 (\pm 1,51) 7,61 (\pm 1,48)% aos 24 meses, respetivamente.

Os resultados dos *endpoints* de eficácia primária e secundária composta, e o resultado de todos os componentes individuais dos *endpoints* compostos estão apresentados na Figura 1.

Figura 1: *Forest plot*: análise de cada evento cardiovascular individual – população ITT



CV: cardiovascular, MI: enfarte do miocárdio, HF: hospitalização por falência cardíaca, Revasc: procedimento de revascularização coronária, HR: taxa de risco, CI: intervalo de confiança.

Idosos

População com idade ≥ 70 anos

A eficácia e segurança de lixisenatido em indivíduos com idade ≥ 70 anos com diabetes tipo 2 foram avaliadas num estudo em dupla-ocultação, controlado com placebo com a duração de 24 semanas. Doentes frágeis, incluindo doentes em risco de subnutrição, doentes com eventos cardiovasculares recentes e doentes com compromisso cognitivo moderado a grave foram excluídos. No geral, 37% dos doentes tinham idade ≥ 75 anos (N=131) e 31% tinha compromisso renal moderado (N=107). Os doentes receberam doses estáveis de medicamentos antidiabéticos orais (MAO) e/ou insulina basal com terapêutica de suporte. Não se usaram sulfonilureias ou glinidas com insulina basal como terapêutica de suporte.

Lixisenatido proporcionou melhorias significativas na HbA1c (alteração -0,64% comparado com placebo; 95% CI: -0,810% a -0,464%; $p < 0,0001$), a partir da linha basal média de HbA1c de 8,0%.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lyxumia em todos os sub-grupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea a doentes com diabetes tipo 2, a velocidade de absorção do lixisenatido é rápida e não é influenciada pela dose administrada. Independentemente da dose e do lixisenatido ser administrado em dose única ou múltipla, o t_{max} mediano é de 1 a 3,5 horas em doentes com diabetes tipo 2. Não existem diferenças clinicamente relevantes na velocidade de absorção quando se administra lixisenatido por via subcutânea no abdómen, coxa ou braço.

Distribuição

O lixisenatido possui uma taxa moderada de ligação (55%) às proteínas humanas.

O volume de distribuição aparente após administração subcutânea de lixisenatido (V_z/F) é de aproximadamente 100 L.

Biotransformação e eliminação

Sendo um péptido, o lixisenatido é eliminado por filtração glomerular, seguida por reabsorção tubular e posterior degradação metabólica, o que dá origem a péptidos mais pequenos e aminoácidos, que são reintroduzidos no metabolismo proteico.

Após administração de dose múltipla a doentes com diabetes tipo 2, a semivida terminal média foi de aproximadamente 3 horas e a depuração aparente (Cl/F) média foi de cerca de 35 l/h.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 60-90 ml/min, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault), moderado (depuração da creatinina de 30-60 ml/min) e grave (depuração da creatinina de 15-30 ml/min) a AUC aumentou 46%, 51% e 87%, respetivamente.

Doentes com compromisso hepático

Uma vez que o lixisenatido é eliminado principalmente pelos rins, não foi realizado nenhum estudo farmacocinético em doentes com compromisso hepático agudo ou crónico. Não se espera que a disfunção hepática afete a farmacocinética do lixisenatido.

Sexo

O sexo não possui um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lixisenatido.

Raça

A origem étnica não teve um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lixisenatido, tendo como base os resultados dos estudos de farmacocinética realizados em indivíduos caucasianos, japoneses e chineses.

Idosos

A idade não possui um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lixisenatido. Num estudo farmacocinético realizado em indivíduos não diabéticos idosos, a administração de 20 mcg de lixisenatido originou um aumento médio da AUC do lixisenatido de 29% na população idosa (11 indivíduos com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos e 7 indivíduos com idades ≥ 75 anos) em comparação com 18 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos, provavelmente devido à reduzida função renal no grupo etário mais velho.

Peso corporal

O peso corporal não possui um efeito clinicamente relevante sobre a AUC do lixisenatido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

Em estudos de carcinogenicidade subcutânea de 2 anos, verificaram-se tumores não letais de células C da tiroide em ratos e ratinhos, que foram considerados como tendo sido causados por um mecanismo não genotóxico mediado pelo recetor GLP-1, ao qual os roedores são particularmente sensíveis.

Observou-se hiperplasia e adenoma das células C com todas as doses em ratos e não se conseguiu estabelecer um nível de efeito adverso não observável (NOAEL). Em ratinhos, estes efeitos ocorreram com uma exposição 9,3 vezes superior em comparação com a exposição humana na dose terapêutica. Não foi observado nenhum carcinoma de células C em ratinhos, tendo ocorrido carcinoma de células C em ratos com uma exposição cerca de 900 vezes superior em relação à exposição à dose terapêutica humana. Num estudo de carcinogenicidade subcutânea de 2 anos em ratinhos, verificaram-se 3 casos de adenocarcinoma no endométrio no grupo de dose média, com um aumento estatisticamente significativo, correspondendo a uma exposição 97 vezes superior. Não foi demonstrado nenhum efeito relacionado com o tratamento.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos em relação à fertilidade masculina ou feminina em ratos.

Foram observadas lesões testiculares e do epidídimo reversíveis em cães tratados com lixisenatido. Não foram observados efeitos sobre a espermatogênese em homens saudáveis. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, observaram-se malformações, atrasos no crescimento, atrasos na ossificação e efeitos sobre o esqueleto em ratos com todas as doses (exposição 5 vezes superior à exposição humana) e em coelhos com doses elevadas (exposição 32 vezes superior à exposição humana) de lixisenatido. Em ambas as espécies, houve uma ligeira toxicidade materna que consistiu num baixo consumo de alimentos e reduzido peso corporal. O crescimento neonatal diminuiu em ratos machos expostos a doses elevadas de lixisenatido durante a fase tardia de gestação e de aleitamento, tendo-se observado um ligeiro aumento da mortalidade das crias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol 85%
Acetato de sódio tri-hidratado
Metionina
Metacresol
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira utilização: 14 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Conservar afastado do congelador.

Após a primeira utilização

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.
Não guardar com a agulha colocada. Colocar a tampa na caneta para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de vidro tipo I com êmbolo de borracha (bromobutilo) e cápsula flangeada (alumínio) com discos de selagem laminados inseridos (borracha de bromobutilo do lado interior e poli-isopreno do lado exterior). O cartucho encontra-se montado numa caneta descartável.

Lyxumia 10 microgramas solução injetável

Cada caneta pré-cheia verde contém 3 ml de solução, fornecendo 14 doses de 10 mcg.
Embalagem contendo 1 caneta pré-cheia verde.

Lyxumia 20 microgramas solução injetável

Cada caneta pré-cheia roxa contém 3 ml de solução, fornecendo 14 doses de 20 mcg.
Embalagens contendo 1, 2 ou 6 canetas pré-cheias roxas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Lyxumia não deve ser utilizado caso tenha sido congelado.

Lyxumia pode ser utilizado com agulhas para canetas para canetas descartáveis de 29 a 32 gauges. As agulhas para a caneta não estão incluídas.

O doente deve ser instruído para eliminar a agulha após cada utilização segundo os requisitos locais e para guardar a caneta sem agulha colocada. Isto ajuda a prevenir contaminações e potenciais bloqueios da agulha. A caneta deve ser utilizada apenas para um doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lyxumia 10 microgramas solução injetável
EU/1/12/811/001 (1 caneta pré-cheia)

Lyxumia 20 microgramas solução injetável
EU/1/12/811/002 (1 caneta pré-cheia)
EU/1/12/811/003 (2 caneta pré-cheias)
EU/1/12/811/004 (6 canetas pré-cheias)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 fevereiro 2013
Data da última renovação: 18 setembro 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Embalagem de início de tratamento

Lyxumia 10 microgramas solução injetável

Lyxumia 20 microgramas solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgramas solução injetável

Cada dose (0,2 ml) contém 10 microgramas (mcg) de lixisenatido (50 mcg por ml).

Lyxumia 20 microgramas solução injetável

Cada dose (0,2 ml) contém 20 microgramas (mcg) de lixisenatido (100 mcg por ml).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada dose contém 540 microgramas de metacresol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lyxumia é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 para alcançar o controlo glicémico em associação com medicamentos orais redutores dos níveis de glucose e/ou insulina basal quando estes, juntamente com dieta e exercício, não consigam um controlo glicémico adequado (ver secções 4.4 e 5.1 quanto a dados disponíveis sobre as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dose inicial: a dosagem é iniciada com 10 mcg de lixisenatido uma vez ao dia durante 14 dias.

Dose de manutenção: no Dia 15 é iniciada uma dose fixa de manutenção de 20 mcg de lixisenatido uma vez ao dia.

Quando se adiciona Lyxumia a uma terapêutica já existente de metformina, a dose atual de metformina pode continuar inalterada.

Quando se adiciona Lyxumia a uma terapêutica já existente com uma sulfonilureia ou com uma insulina basal, pode ser considerada uma redução da dose da sulfonilureia ou de insulina basal para diminuir o risco de hipoglicemia. Lyxumia não deve ser administrado em associação com insulina basal e uma sulfonilureia devido ao risco aumentado de hipoglicemia (ver secção 4.4).

A utilização de Lyxumia não requer uma monitorização específica da glicemia. No entanto, quando utilizado em associação com uma sulfonilureia ou uma insulina basal, pode ser necessário monitorizar a glicemia ou efetuar uma automonitorização da glicemia para ajustar as doses da sulfonilureia ou da insulina basal.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose em função da idade.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado

Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) ou com doença renal terminal, pelo que não se recomenda a utilização de lixisenatido nestas populações (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia do lixisenatido em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. (ver secções 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Lyxumia destina-se a ser injetado por via subcutânea na coxa, no abdómen ou na parte superior do braço. Lyxumia não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

A injeção é administrada uma vez ao dia, durante a hora anterior a qualquer refeição do dia. É preferível que a injeção prandial de Lyxumia seja feita antes da mesma refeição todos os dias, quando a refeição mais conveniente tenha sido escolhida. Caso haja falha de uma dose, esta deve ser injetada na hora anterior à refeição seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existe experiência terapêutica com lixisenatido em doentes com diabetes mellitus tipo 1, pelo que não deve ser utilizado nestes doentes. O lixisenatido não deve ser utilizado para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) foi associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Foram notificados poucos casos de pancreatite aguda com lixisenatido, embora não tenha disso estabelecida uma relação causal. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda: dor abdominal severa e persistente. Caso se suspeite de pancreatite, o lixisenatido deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, o lixisenatido não deve ser reiniciado. Deve haver precaução em doentes com historial de pancreatite.

Doença gastrointestinal grave

A utilização de agonistas do recetor do GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. O lixisenatido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparese grave, pelo que a sua utilização não está recomendada nestes doentes.

Compromisso renal

Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) ou com doença renal terminal. A sua utilização não está recomendada em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

Hipoglicemia

Os doentes que estejam a ser tratados com Lyxumia e com uma sulfonilureia ou uma insulina basal podem apresentar risco acrescido de hipoglicemia. Pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina basal de forma a diminuir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.2). Lixisenatido não deve ser administrado em associação com uma insulina basal e uma sulfonilureia devido ao risco acrescido de hipoglicemia.

Medicamentos concomitantes

O atraso no esvaziamento gástrico verificado com o lixisenatido pode reduzir a velocidade de absorção de medicamentos administrados por via oral. Lixisenatido deve ser utilizado com precaução em doentes em tratamento com outros medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal, de uma monitorização clínica apertada ou que tenham uma janela terapêutica estreita. Na secção 4.5 são dadas recomendações específicas sobre a ingestão destes medicamentos.

Populações não estudadas

O lixisenatido não foi estudado em associação com inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

Desidratação

Os doentes tratados com lixisenatido devem ser avisados sobre o potencial risco de desidratação devido a reações adversas gastrointestinais e tomar precauções de forma a evitar a depleção de fluidos.

Excipientes

Este medicamento contém metacresol, que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, isto é, é essencialmente “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O lixisenatido é um péptido e não é metabolizado pelo citocromo P450. Em estudos realizados *in vitro*, o lixisenatido não afetou a atividade das isoenzimas do citocromo P450, nem dos transportadores humanos testados.

O atraso no esvaziamento gástrico observado com o lixisenatido pode reduzir a velocidade de absorção de medicamentos administrados por via oral. Os doentes que estejam a receber medicamentos com janela terapêutica estreita ou medicamentos que necessitem de uma monitorização clínica apertada devem ser vigiados atentamente, especialmente quando iniciam o tratamento com lixisenatido. Estes medicamentos devem ser tomados de forma padronizada em relação ao lixisenatido. Caso estes medicamentos tenham de ser tomados com alimentos, os doentes devem ser avisados para, se possível, os tomarem com uma refeição em que não se administre lixisenatido.

Quanto a medicamentos cuja eficácia depende principalmente da concentração limite, como por exemplo os antibióticos, os doentes devem ser avisados para os tomarem pelo menos 1 hora antes ou 4 horas após a injeção de lixisenatido.

As formulações gastroresistentes que contenham substâncias sensíveis à degradação gástrica devem ser administradas 1 hora antes ou 4 horas após a injeção de lixisenatido.

Paracetamol

Utilizou-se paracetamol como medicamento modelo para avaliar o efeito do lixisenatido sobre o esvaziamento gástrico. Após a administração de uma dose única de 1000 mg de paracetamol, a AUC e o $t_{1/2}$ do paracetamol mantiveram-se inalterados, qualquer que fosse a altura da sua administração (antes ou após a injeção de lixisenatido). Quando administrado 1 ou 4 horas após 10 mcg de lixisenatido, a C_{max} do paracetamol diminuiu 29% e 31%, respetivamente, e o t_{max} mediano sofreu um atraso de 2,0 e 1,75 horas, respetivamente. Com a dose de manutenção de 20 mcg, prevê-se um atraso ainda maior no t_{max} e uma diminuição da C_{max} do paracetamol.

Não se observaram efeitos sobre a C_{max} e o t_{max} do paracetamol quando este foi administrado 1 hora antes do lixisenatido.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose do paracetamol, mas o atraso do t_{max} verificado quando se administrou paracetamol 1-4 horas após o lixisenatido deve ser tido em conta quando se pretende um rápido início de ação para assegurar a eficácia.

Contracetivos orais

Após a administração de uma dose única de um contracetivo oral (0,03 mg de etinilestradiol /0,15 mg de levonorgestrel) 1 hora antes ou 11 horas após 10 mcg de lixisenatido, não houve alteração da C_{max} , da AUC, do $t_{1/2}$ e do t_{max} do etinilestradiol e do levonorgestrel.

A administração de um contracetivo oral 1 hora antes ou 4 horas após o lixisenatido não afetou a AUC e o $t_{1/2}$ do etinilestradiol e do levonorgestrel, enquanto a C_{max} do etinilestradiol diminuiu 52% e 39%, respetivamente e a C_{max} do levonorgestrel diminuiu 46% e 20%, respetivamente, e o t_{max} mediano sofreu um atraso de 1 a 3 horas.

A redução da C_{max} é de relevância clínica limitada e não é necessário um ajuste da dose dos contracetivos orais.

Atorvastatina

Ao se administrar simultaneamente de manhã 20 mcg de lixisenatido e 40 mg de atorvastatina durante 6 dias, a exposição à atorvastatina não foi afetada, enquanto a C_{max} diminuiu 31% e o t_{max} sofreu um atraso de 3,25 horas.

Não se observou este aumento do t_{max} quando se administrou atorvastatina à noite e lixisenatido de manhã, mas a AUC e a C_{max} da atorvastatina aumentaram 27% e 66%, respetivamente.

Estas alterações não são clinicamente relevantes, pelo que não é necessário um ajuste de dose da atorvastatina quando administrada concomitantemente com lixisenatido.

Varfarina e outros derivados da cumarina

Após administração concomitante de 25 mg de varfarina com dosagem repetida de 20 mcg de lixisenatido, não houve qualquer efeito sobre a AUC ou o INR (Razão Normalizada Internacional), enquanto a C_{max} diminuiu 19% e o t_{max} sofreu um atraso de 7 horas.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose da varfarina quando administrada concomitantemente com lixisenatido; no entanto, recomenda-se monitorizar o INR com frequência em doentes sob terapêutica com varfarina e/ou derivados da cumarina ao se iniciar ou terminar o tratamento com lixisenatido.

Digoxina

Após administração concomitante de 20 mcg de lixisenatido e 0,25 mg de digoxina no equilíbrio, a AUC da digoxina não foi afetada. O t_{max} da digoxina sofreu um atraso de 1,5 hora e a C_{max} diminuiu 26%.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose da digoxina quando administrada concomitantemente com lixisenatido.

Ramipril

Após administração concomitante de 20 mcg de lixisenatido e 5 mg de ramipril durante 6 dias, a AUC do ramipril aumentou 21%, enquanto a C_{max} diminuiu 63%. A AUC e a C_{max} do metabolito ativo

(ramiprilato) não foram afetadas. O t_{max} do ramipril e do ramiprilato atrasaram aproximadamente 2,5 horas.

Em função destes resultados, não é necessário um ajuste de dose do ramipril quando administrado concomitantemente com lixisenatido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Lyxumia não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados adequados resultantes da utilização de Lyxumia em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Lyxumia não deve ser utilizado durante a gravidez. Em alternativa, recomenda-se a utilização de insulina. Caso uma doente pretenda engravidar ou caso engravide, o tratamento com Lyxumia deverá ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se Lyxumia é excretado no leite humano. Lyxumia não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O lixisenatido não influencia ou possui uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina basal, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções de forma a evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram tratados mais de 2.600 doentes com Lyxumia em monoterapia ou em associação com metformina, uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou uma insulina basal (com ou sem metformina, ou com ou sem uma sulfonilureia) em 8 estudos de grande dimensão de fase III, controlados com placebo ou com ativo.

As reações adversas notificadas com maior frequência durante os ensaios clínicos foram náuseas, vômitos e diarreia. Estas reações foram na maior parte ligeiras e transitórias.

Além disso, ocorreu hipoglicemia (quando se utilizou Lyxumia em associação com uma sulfonilureia e /ou uma insulina basal) e cefaleias.

Foram notificadas reações alérgicas em 0,4% dos doentes com Lyxumia.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios de fase III controlados com placebo e controlados com ativo durante todo o período de tratamento são apresentadas na Tabela 1. A tabela apresenta as reações adversas que ocorreram com uma incidência >5%, caso a frequência tenha sido superior entre os doentes tratados com Lyxumia em relação aos doentes tratados com todos os comparadores. A tabela inclui também reações adversas com frequência $\geq 1\%$ no grupo de Lyxumia, caso a frequência tenha sido mais de 2 vezes superior à frequência de todos os grupos de comparadores.

As frequências das reações adversas são definidas como: muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$.

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 1: Reações adversas notificadas nos estudos de fase III controlados com placebo e controlados com ativo durante todo o período de tratamento (incluindo o período para além do período principal de tratamento de 24 semanas nos estudos com ≥ 76 semanas de tratamento total).

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência de ocorrência			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Rara
Infeções e infestações		Gripe Infeção do trato respiratório superior Cistite Infeção viral		
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia (em associação com uma sulfonilureia e/ou uma insulina basal)	Hipoglicemia (em associação apenas com metformina)		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas Sonolência		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos Diarreia	Dispepsia		Esvaziamento gástrico retardado
Afeções hepatobiliares			Colelitíase Colecistite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Urticária	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Prurido no local da injeção		

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

Em doentes em tratamento com Lyxumia em monoterapia, ocorreu hipoglicemia sintomática em 1,7% dos doentes tratados com lixisenatido e em 1,6% dos doentes tratados com placebo. Quando se utilizou Lyxumia em associação apenas com metformina, ocorreu hipoglicemia sintomática em 7,0% dos doentes tratados com lixisenatido e em 4,8% dos doentes tratados com placebo durante todo o período de tratamento.

Em doentes em tratamento com Lyxumia em associação com uma sulfonilureia e metformina, ocorreu hipoglicemia sintomática em 22,0% dos doentes tratados com lixisenatido e em 18,4% dos doentes

tratados com placebo durante todo o período de tratamento (3,6% de diferença absoluta). Quando se utilizou Lyxumia em associação com uma insulina basal com ou sem metformina, ocorreu hipoglicemia sintomática em 42,1% dos doentes tratados com lixisenatido e em 38,9% dos doentes tratados com placebo durante todo o período de tratamento (3,2% de diferença absoluta).

Durante todo o período de tratamento, quando se administrou Lyxumia em associação com uma sulfonilureia em monoterapia ocorreu hipoglicemia sintomática em 22,7% dos doentes tratados com lixisenatido *versus* 15,2% com placebo (7,5% de diferença absoluta). Quando se administrou Lyxumia com uma sulfonilureia e uma insulina basal, ocorreu hipoglicemia sintomática em 47,2% dos doentes tratados com lixisenatido em comparação com 21,6% com placebo (25,6% de diferença absoluta).

No global, a incidência de hipoglicemia sintomática grave foi pouco frequente (0,4% nos doentes tratados com lixisenatido e 0,2% nos doentes tratados com placebo) durante todo o período de tratamento nos ensaios de fase III controlados com placebo.

Doenças gastrointestinais

As reações adversas notificadas com maior frequência durante o período principal de tratamento de 24 semanas foram náuseas e vômitos. A incidência de náuseas foi superior no grupo de lixisenatido (26,1%) em comparação com o grupo de placebo (6,2%) e a incidência de vômitos foi superior no grupo de lixisenatido (10,5%) em relação ao grupo de placebo (1,8%). Foram na maioria reações ligeiras e transitórias e ocorreram durante as primeiras 3 semanas após início do tratamento. Posteriormente, diminuíram progressivamente durante as semanas seguintes.

Reações no local da injeção

Foram notificadas reações no local da injeção em 3,9% dos doentes tratados com Lyxumia, tendo sido apenas notificadas em 1,4% dos doentes tratados com placebo durante o período principal de tratamento de 24 semanas. A maior parte das reações foram de intensidade ligeira e normalmente não resultaram na descontinuação do tratamento.

Imunogenicidade

Devido às propriedades potencialmente imunogênicas de medicamentos que contêm proteínas ou péptidos, os doentes podem desenvolver anticorpos antilixisenatido após tratamento com Lyxumia e, no final do período principal de tratamento de 24 semanas nos ensaios controlados com placebo, 69,8% dos doentes tratados com lixisenatido apresentaram título de anticorpos positivo. A percentagem de doentes com título de anticorpos positivo foi idêntica no final do período total de tratamento de 76 semanas. No final do período principal de tratamento de 24 semanas, 32,2% dos doentes que tinham título de anticorpos positivo apresentavam uma concentração de anticorpos acima do limite inferior de quantificação e, no final do período total de 76 semanas de tratamento, 44,7% dos doentes tinham uma concentração de anticorpos acima do limite inferior de quantificação. Após interrupção do tratamento, foram seguidos poucos doentes com anticorpos positivos no que respeita ao seu título; a percentagem diminuiu para aproximadamente 90% no prazo de 3 meses e para 30% aos 6 meses ou posteriormente.

A alteração da HbA_{1c}, relativamente aos valores iniciais, foi similar, independentemente do título de anticorpos (positivo ou negativo).

Dos doentes tratados com lixisenatido e com medição de HbA_{1c}, 79,3% tinham título de anticorpos negativo ou uma concentração abaixo do limite inferior de quantificação e os restantes 20,7% dos doentes tinham uma concentração de anticorpos quantificada. No subgrupo de doentes (5,2%) com as concentrações mais elevadas de anticorpos, a melhoria média da HbA_{1c} na Semana 24 e na Semana 76 estava dentro de um intervalo clinicamente relevante; no entanto, houve variabilidade na resposta glicémica e 1,9% não apresentaram diminuição da HbA_{1c}.

O título de anticorpos (positivo ou negativo) não é preditivo da redução da HbA_{1c} num doente individual.

Não houve diferença no perfil de segurança global dos doentes em função do título de anticorpos, com exceção de um aumento da incidência de reações no local da injeção (4,7% nos doentes com título de anticorpos positivo em comparação com 2,5% nos doentes com título de anticorpos negativo durante todo o período de tratamento). A maior parte das reações no local da injeção foram ligeiras, independentemente do título de anticorpos.

Não houve reatividade cruzada *versus* glucagon natural ou GLP-1 endógeno.

Reações alérgicas

Foram notificadas reações alérgicas possivelmente associadas ao lixisenatido (tais como reação anafilática, angioedema e urticária) em 0,4% dos doentes tratados com lixisenatido, enquanto reações alérgicas possivelmente associadas ocorreram em menos de 0,1% dos doentes tratados com placebo durante o período principal de tratamento de 24 semanas. Foram notificadas reações anafiláticas em 0,2% dos doentes tratados com lixisenatido vs. nenhum no grupo de placebo. A maior parte destas reações alérgicas foram de intensidade ligeira.

Foi notificado um caso de reação anafilactóide durante os ensaios clínicos com lixisenatido.

Frequência cardíaca

Num estudo em voluntários saudáveis, foi observado um aumento transitório da frequência cardíaca após a administração de 20 mcg de lixisenatido. Foram notificadas arritmias cardíacas, principalmente taquicardia (0,8% vs. <0,1%) e palpitações (1,5% vs. 0,8%) nos doentes tratados com lixisenatido em comparação com os doentes tratados com placebo.

Descontinuação

A incidência de descontinuação do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 7,4% com o Lyxumia em comparação com 3,2% no grupo de placebo durante o período principal de tratamento de 24 semanas. As reações adversas mais frequentes que originaram descontinuação do tratamento no grupo do lixisenatido foram náuseas (3,1%) e vômitos (1,2%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os ensaios clínicos, foram administradas doses até 30 mcg de lixisenatido duas vezes ao dia a doentes com diabetes tipo 2 num estudo de 13 semanas. Verificou-se um aumento da incidência de distúrbios gastrointestinais.

Em caso de sobredosagem, deve-se iniciar tratamento de suporte adequado em função dos sinais clínicos e sintomas do doente e a dose de lixisenatido deve ser reduzida para a dose prescrita.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados em diabetes, análogos de peptídeo Glucagon-1 (GLP-1), código ATC: A10BJ03.

Mecanismo de ação

O lixisenatido é um agonista seletivo do recetor do GLP-1. O recetor do GLP-1 é o alvo do GLP-1 natural, uma hormona incretina endógena que potencia a secreção de insulina de forma dependente da glucose a partir das células beta pancreáticas.

A ação do lixisenatido é mediada por uma interação específica com os recetores do GLP-1, originando um aumento do monofosfato de adenosina cíclico intracelular (AMPc). O lixisenatido estimula a

secreção de insulina quando a glicemia se encontra aumentada, mas não em caso de normoglicemia, o que limita o risco de hipoglicemia. Ao mesmo tempo, a secreção de glucagon é suprimida. Em caso de hipoglicemia, o mecanismo de recuperação da secreção de glucagon é preservado. O lixisenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo desta forma a velocidade com que a glucose proveniente dos alimentos chega à circulação.

Efeitos farmacodinâmicos

Quando administrado uma vez ao dia, o lixisenatido melhora o controlo glicémico por efeito imediato e sustentado de redução das concentrações de glucose pós-prandial e em jejum em doentes com diabetes tipo 2.

Este efeito sobre a glucose pós-prandial foi confirmado num estudo de 4 semanas *versus* 1,8 mg de liraglutido uma vez ao dia em combinação com metformina. A redução da AUC_{0:30-4:30h} da glucose plasmática relativamente aos valores iniciais após uma refeição teste foi: -12,61 h*mmol/l (-227,25 h*mg/dl) no grupo do lixisenatido e de -4,04 h*mmol/l (-72,83 h*mg/dl) no grupo do liraglutido. Este foi também confirmado num estudo de 8 semanas *versus* liraglutido, administrado antes do pequeno-almoço, em combinação com insulina glargina com ou sem metformina.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínicas de Lyxumia foram avaliadas em nove ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo incluindo 4.508 doentes com diabetes tipo 2 (2.869 doentes aleatorizados para lixisenatido, 47,5% homens e 52,5% mulheres, e 517 com idade ≥ 65 anos).

A eficácia de Lyxumia foi também avaliada em dois ensaios clínicos aleatorizados, abertos, com controlo ativo (*versus* exenatido ou *versus* insulina glulisina) e num estudo no momento de refeição (no total 1.067 doentes aleatorizados para lixisenatido).

A eficácia e segurança de Lyxumia em doentes com mais de 70 anos foi avaliada num estudo clínico específico, controlado por placebo (176 doentes aleatorizados para o lixisenatido, incluindo 62 doentes com idade ≥ 75 anos).

Adicionalmente, um estudo clínico de dupla ocultação controlado com placebo com *outcome* cardiovascular (ELIXA) envolveu 6.068 doentes com diabetes tipo 2 com síndrome coronário agudo prévio (3.034 aleatorizados para lixisenatido, incluindo 198 doentes com idade ≥ 75 anos e 655 doentes com compromisso renal moderado).

Nos ensaios de Fase III finalizados, verificou-se que aproximadamente 90% dos doentes conseguiu manter uma dose de manutenção de 20 mcg de Lyxumia uma vez ao dia no final do período principal de tratamento de 24 semanas.

- Controlo glicémico

Terapêutica adicional combinada com antidiabéticos orais

Quando associado a metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona ou uma associação destes fármacos, o Lyxumia reduziu de forma estatisticamente significativa a HbA_{1c}, a glucose plasmática em jejum e a glucose pós-prandial às 2 horas após uma refeição de teste em comparação com o placebo no final do período principal de tratamento de 24 semanas (tabelas 2 e 3). A redução de HbA_{1c} foi significativa com a administração uma vez ao dia, quer fosse administrado de manhã ou à noite. Este efeito sobre a HbA_{1c} manteve-se nos ensaios a longo prazo de até 76 semanas.

Terapêutica adicional à metformina em monoterapia

Tabela 2: Ensaios controlados com placebo em associação com metformina (resultados às 24 semanas).

	Metformina como terapêutica de base				
	Lixisenatido 20 mcg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatido 20 mcg		Placebo (N= 170)
			Manhã (N= 255)	Noite (N= 255)	
HbA_{1c} média (%)					
Valor inicial	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Doentes (%) que atingem HbA_{1c} <7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Peso corporal médio (kg)					
Valor inicial	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Alteração média relativamente ao valor (MQ) inicial	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Num ensaio controlado com ativo, o Lyxumia uma vez ao dia reduziu a HbA_{1c} em -0,79% em comparação com -0,96% com exenatido duas vezes ao dia no final do período principal de tratamento de 24 semanas, com uma diferença de tratamento média de 0,17% (IC de 95%: 0,033, 0,297) e uma percentagem similar de doentes obteve uma HbA_{1c} inferior a 7% no grupo de lixisenatido (48,5%) e no grupo de exenatido (49,8%).

A incidência de náuseas foi de 24,5% no grupo de lixisenatido em comparação com 35,1% no grupo do exenatido duas vezes ao dia e a incidência de hipoglicemia sintomática com o lixisenatido foi de 2,5% durante o período principal de tratamento de 24 semanas, em comparação com 7,9% no grupo do exenatido.

Num estudo aberto de 24 semanas, em que lixisenatido foi administrado antes da refeição principal do dia revelou não inferioridade face ao lixisenatido administrado antes do pequeno-almoço em termos de redução de HbA_{1c} (alteração média MQ desde o valor inicial: -0,65% versus 0,74%). Reduções similares na HbA_{1c} foram observadas independentemente da refeição considerada como principal (pequeno-almoço, almoço ou jantar). No final do estudo 43,6% (grupo refeição principal) e 42,8% (grupo pequeno-almoço) dos doentes atingiram uma HbA_{1c} inferior a 7%. Foi notificada náusea em 14,7% e 15,5% dos doentes e, hipoglicemia sintomática em 5,8% e 2,2% dos doentes, grupo refeição principal e grupo pequeno-almoço, respetivamente.

Terapêutica adicional a uma sulfonilureia em monoterapia ou associada com metformina

Tabela 3: Ensaio controlado com placebo em associação com uma sulfonilureia (resultados às 24 semanas)

	Sulfonilureia como terapêutica de base com ou sem metformina	
	Lixisenatido 20 mcg (N= 570)	Placebo (N= 286)
HbA_{1c} média (%)		
Valor inicial	8,28	8,22
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-0,85	-0,10
Doentes (%) que atingem HbA_{1c} <7,0%		
	36,4	13,5
Peso corporal médio (kg)		
Valor inicial	82,58	84,52
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-1,76	-0,93

Terapêutica adicional à pioglitazona em monoterapia ou associada com metformina

Num ensaio clínico, a adição de lixisenatido à pioglitazona com ou sem metformina, em doentes não controlados adequadamente com pioglitazona, originou uma diminuição da HbA_{1c} de 0,90%, relativamente aos valores iniciais, em comparação com uma diminuição de 0,34%, relativamente aos valores iniciais, no grupo de placebo no final do período principal de tratamento de 24 semanas. No final do período principal de tratamento de 24 semanas, 52,3% dos doentes tratados com lixisenatido atingiram uma HbA_{1c} inferior a 7 % em comparação com 26,4% no grupo de placebo.

Durante o período principal de tratamento de 24 semanas, foram notificadas náuseas em 23,5% no grupo de lixisenatido em comparação com 10,6% no grupo de placebo e foi notificada hipoglicemia sintomática em 3,4% dos doentes tratados com lixisenatido em comparação com 1,2% no grupo de placebo.

Terapêutica adicional a uma insulina basal

O Lyxumia administrado com uma insulina basal em monoterapia, ou em associação com uma insulina basal e metformina, ou em associação com uma insulina basal e uma sulfonilureia originou reduções estatisticamente significativas da HbA_{1c} e da glucose pós-prandial às 2 horas após uma refeição de teste em comparação com placebo.

Tabela 4: Ensaios controlados com placebo em associação com uma insulina basal (resultados às 24 semanas)

	Insulina basal como terapêutica de base Em monoterapia ou em associação com metformina		Insulina basal como terapêutica de base Em monoterapia ou em associação com uma sulfonilureia *	
	Lixisenatido 20 mcg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatido 20 mcg (N= 154)	Placebo (N= 157)
HbA_{1c} média (%)				
Valor inicial	8,39	8,38	8,53	8,53
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Doentes (%) que atingiram HbA_{1c} <7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Duração média do tratamento com insulina basal na avaliação inicial (anos)	3,06	3,2	2,94	3,01
Alteração média da dose de insulina basal (U)				
Valor inicial	53,62	57,65	24,87	24,11
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Peso corporal médio (kg)				
Valor inicial	87,39	89,11	65,99	65,60
Alteração média relativamente ao valor inicial (MQ)	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*realizado em população asiática

Foi realizado um ensaio clínico em doentes naïve para insulina insuficientemente controlados com antidiabéticos orais. Este ensaio consistiu num período de inclusão de 12 semanas com introdução e titulação de insulina glargina e num período de tratamento de 24 semanas durante o qual os doentes foram tratados com lixisenatido ou com placebo em associação com insulina glargina e metformina, com ou sem tiazolidinadionas. A insulina glargina foi continuamente titulada durante este período. Durante o período de inclusão de 12 semanas, a adição e titulação da insulina glargina resultou numa diminuição aproximada da HbA_{1c} de 1%. A adição de lixisenatido originou uma diminuição significativamente superior da HbA_{1c} de 0,71% no grupo de lixisenatido em comparação com 0,40% no grupo de placebo. No final do período de tratamento de 24 semanas, 56,3% dos doentes tratados com lixisenatido obtiveram uma HbA_{1c} inferior a 7% em comparação com 38,5% no grupo de placebo. Durante o período de tratamento de 24 semanas, 22,4% dos doentes tratados com lixisenatido notificaram pelo menos um acontecimento de hipoglicemia sintomática em comparação com 13,5% no grupo de placebo. A incidência de hipoglicemia aumentou principalmente no grupo de lixisenatido durante as primeiras 6 semanas de tratamento e posteriormente foi idêntica à do grupo de placebo.

Doentes com diabetes tipo 2 com insulina basal em combinação com 1-3 medicamentos anti-diabéticos orais foram incluídos num estudo aberto aleatorizado para intensificação de insulina. Após 12 semanas de optimização de titulação com insulina glargina com ou sem metformina, os doentes inadequadamente controlados foram aleatorizados para a adição de uma dose única de lixisenatido ou uma dose única (QD) de insulina glulisina (ambas antes da refeição principal) ou insulina glulisina administrada 3 vezes ao dia (TID) durante 26 semanas.

O nível de redução de HbA1c foi comparável entre os grupos (tabela 5).

Contrariamente a ambos os regimes de tratamento com insulina glulisina, lixisenatido reduziu o peso corporal (tabela 5). A taxa de acontecimentos hipoglicémicos sintomáticos foi mais baixa com lixisenatido (36%) comparativamente com a insulina glulisina QD e TID (47% e 52%, respectivamente).

Tabela 5: Estudo controlado por ativo em combinação com insulina basal com ou sem metformina (resultados às 26 semanas) – (mITT) e população de segurança

	Lixisenatido	Insulina glulisina QD	Insulina glulisina TID
HbA_{1c} média (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Alteração média dos mínimos quadrados relativamente ao valor inicial	-0,63	-0,58	-0,84
Alteração média (SE) de lixisenatido <i>versus</i> 95% IC		-0,05 (0,059) (-0,170 a 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 a 0,328)
Peso corporal médio (Kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Alteração média relativamente ao valor inicial	-0,63	+1,03	+1,37
Alteração média (SE) de lixisenatido <i>versus</i> 95% IC		-1,66 (0,305) (-2,257 a -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 a -1,396)*

*p<0,0001

- Glucose plasmática em jejum

A redução da glucose plasmática em jejum obtida com o tratamento com Lyxumia variou de 0,42 mmol/l até 1,19 mmol/l (7,6 a 21,4 mg/dl), relativamente aos valores basais, no final do período principal de tratamento de 24 semanas nos ensaios controlados com placebo.

- Glucose pós-prandial

O tratamento com Lyxumia reduziu a glucose pós-prandial às 2 horas após uma refeição de teste de forma estatisticamente superior ao placebo, qualquer que fosse o tratamento de base. A redução obtida com Lyxumia variou de 4,51 até 7,96 mmol/l (81,2 a 143,3 mg/dl), relativamente aos valores basais, no final do período principal de tratamento de 24 semanas ao longo de todos os estudos nos quais se mediu a glucose pós-prandial; 26,2% a 46,8% dos doentes apresentaram um valor da glucose pós-prandial às 2 horas inferior a 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Peso corporal

O tratamento com Lyxumia em associação com metformina e/ou uma sulfonilureia alterou de forma sustentada o peso corporal, relativamente aos valores iniciais, em todos os ensaios controlados, de -1,76 kg até -2,96 kg no final do período principal de tratamento de 24 semanas.

A alteração do peso corporal de -0,38 kg até -1,80 kg, relativamente aos valores iniciais, foi também observada em doentes do grupo de lixisenatido tratados com uma dose estável de insulina basal, em monoterapia ou em associação com metformina ou uma sulfonilureia.

Em doentes tratados pela primeira vez com insulina, o peso corporal permaneceu quase inalterado no grupo de lixisenatido, enquanto houve um aumento no grupo de placebo.

A redução do peso corporal foi sustentada nos ensaios a longo prazo até às 76 semanas.

A redução do peso corporal é independente da ocorrência de náuseas e vômitos.

- Função das células beta

Ensaio clínico com Lyxumia indicam uma melhoria da função das células beta, medida através da avaliação pelo modelo de homeostasia da função das células beta (HOMA-β).

Demonstrou-se haver recuperação da secreção de insulina de primeira fase e a melhoria da secreção de insulina de segunda fase em resposta a um bólus intravenoso de glucose em doentes com diabetes tipo 2 (n=20) após uma dose única de Lyxumia.

- Avaliação cardiovascular

Não foi observado nenhum aumento da frequência cardíaca média em doentes com diabetes tipo 2 em todos os estudos de fase III controlados com placebo.

Observou-se uma redução das pressões sistólica e diastólica médias de até 2,1 mmHg e de até 1,5 mmHg, respetivamente, nos estudos de fase III controlados com placebo.

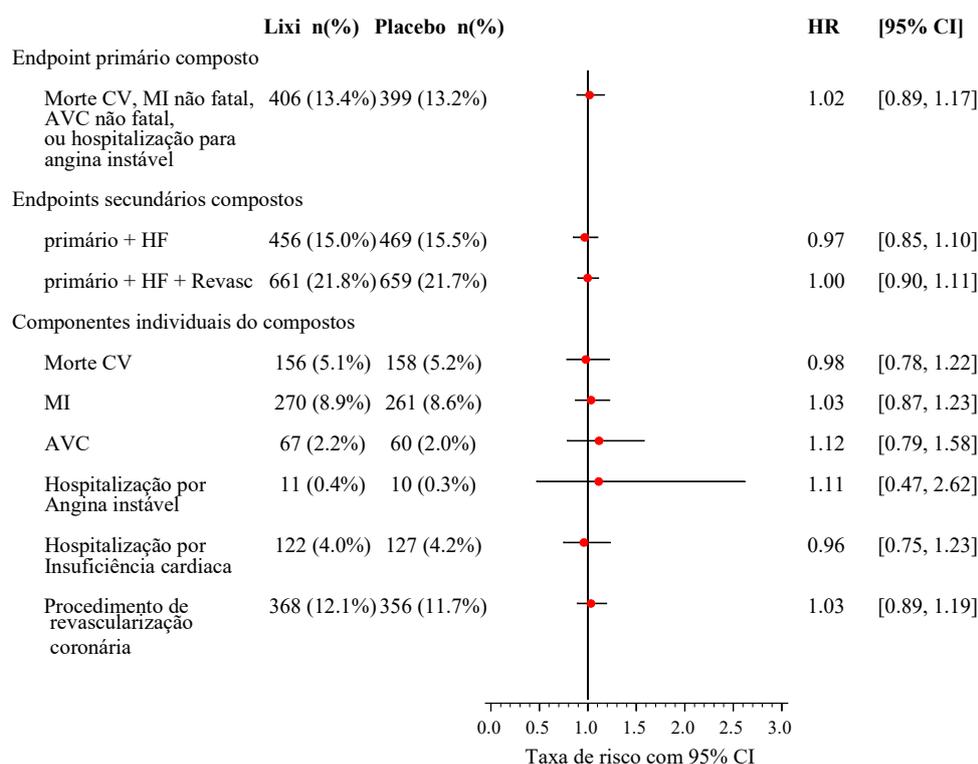
O estudo ELIXA foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, multicêntrico, que avaliou *outcomes* cardiovasculares (CV) durante o tratamento com lixisenatido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 após Síndrome Coronário Agudo recente.

No total, foram aleatorizados 6068 doentes 1:1 quer para placebo quer para lixisenatido 20 µg (após uma dose inicial de 10 µg durante as 2 primeiras semanas).

Noventa e seis por cento dos doentes em ambos os grupos de tratamento completaram o estudo de acordo com o protocolo e o estado vital foi conhecido no final para 99,0% e 98,6% dos doentes no grupo lixisenatido e placebo, respetivamente. A duração média do tratamento foi de 22,4 meses no grupo lixisenatido e de 23,3 meses no grupo placebo, e a duração média do *follow-up* do estudo foi de 25,8 e 25,7 meses, respetivamente. A HbA1c (±SD) média nos grupos lixisenatido e placebo foi 7,72 (±1,32)% e 7,64 (±1,28)% na linha basal e 7,46 (±1,51) 7,61 (±1,48)% aos 24 meses, respetivamente.

Os resultados dos *endpoints* de eficácia primária e secundária composta, e o resultado de todos os componentes individuais dos *endpoints* compostos estão apresentados na Figura 1.

Figura 1: *Forest plot*: análise de cada evento cardiovascular individual – população ITT



CV: cardiovascular, MI: enfarte do miocárdio, HF: hospitalização por falência cardíaca, Revasc: procedimento de revascularização coronária, HR: taxa de risco, CI: intervalo de confiança.

Idosos

População com idade ≥ 70 anos

A eficácia e segurança de lixisenatido em indivíduos com idade ≥ 70 anos com diabetes tipo 2 foram avaliadas num estudo em dupla-ocultação, controlado com placebo com a duração de 24 semanas. Doentes frágeis, incluindo doentes em risco de subnutrição, doentes com eventos cardiovasculares recentes e doentes com compromisso cognitivo moderado a grave foram excluídos. No geral, 37% dos doentes tinham idade ≥ 75 anos (N=131) e 31% tinha compromisso renal moderado (N=107). Os doentes receberam doses estáveis de medicamentos antidiabéticos orais (MAO) e/ou insulina basal com terapêutica de suporte. Não se usaram sulfonilureias ou glinidas com insulina basal como terapêutica de suporte.

Lixisenatido proporcionou melhorias significativas na HbA1c (alteração -0,64% comparado com placebo; 95% CI: -0,810% a -0,464%; $p < 0,0001$), a partir da linha basal média de HbA1c de 8,0%.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lyxumia em todos os sub-grupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea a doentes com diabetes tipo 2, a velocidade de absorção do lixisenatido é rápida e não é influenciada pela dose administrada. Independentemente da dose e do lixisenatido ser administrado em dose única ou múltipla, o t_{max} mediano é de 1 a 3,5 horas em doentes com diabetes tipo 2. Não existem diferenças clinicamente relevantes na velocidade de absorção quando se administra lixisenatido por via subcutânea no abdómen, coxa ou braço.

Distribuição

O lixisenatido possui uma taxa moderada de ligação (55%) às proteínas humanas. O volume de distribuição aparente após administração subcutânea de lixisenatido (V_z/F) é de aproximadamente 100 L.

Biotransformação e eliminação

Sendo um péptido, o lixisenatido é eliminado por filtração glomerular, seguida por reabsorção tubular e posterior degradação metabólica, o que dá origem a péptidos mais pequenos e aminoácidos, que são reintroduzidos no metabolismo proteico.

Após administração de dose múltipla a doentes com diabetes tipo 2, a semivida terminal média foi de aproximadamente 3 horas e a depuração aparente (Cl/F) média foi de cerca de 35 l/h.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 60-90 ml/min, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault), moderado (depuração da creatinina de 30-60 ml/min) e grave (depuração da creatinina de 15-30 ml/min) a AUC aumentou 46%, 51% e 87%, respetivamente.

Doentes com compromisso hepático

Uma vez que o lixisenatido é eliminado principalmente pelos rins, não foi realizado nenhum estudo farmacocinético em doentes com compromisso hepático agudo ou crónico. Não se espera que a disfunção hepática afete a farmacocinética do lixisenatido.

Sexo

O sexo não possui um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lixisenatido.

Raça

A origem étnica não teve um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lixisenatido, tendo como base os resultados dos estudos de farmacocinética realizados em indivíduos caucasianos, japoneses e chineses.

Idosos

A idade não possui um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lixisenatido. Num estudo farmacocinético realizado em indivíduos não diabéticos idosos, a administração de 20 mcg de lixisenatido originou um aumento médio da AUC do lixisenatido de 29% na população idosa (11 indivíduos com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos e 7 indivíduos com idades ≥ 75 anos) em comparação com 18 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos, provavelmente devido à reduzida função renal no grupo etário mais velho.

Peso corporal

O peso corporal não possui um efeito clinicamente relevante sobre a AUC do lixisenatido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

Em estudos de carcinogenicidade subcutânea de 2 anos, verificaram-se tumores não letais de células C da tiroide em ratos e ratinhos, que foram considerados como tendo sido causados por um mecanismo não genotóxico mediado pelo recetor GLP-1, ao qual os roedores são particularmente sensíveis.

Observou-se hiperplasia e adenoma das células C com todas as doses em ratos e não se conseguiu estabelecer um nível de efeito adverso não observável (NOAEL). Em ratinhos, estes efeitos ocorreram com uma exposição 9,3 vezes superior em comparação com a exposição humana na dose terapêutica. Não foi observado nenhum carcinoma de células C em ratinhos, tendo ocorrido carcinoma de células C em ratos com uma exposição cerca de 900 vezes superior em relação à exposição à dose terapêutica humana. Num estudo de carcinogenicidade subcutânea de 2 anos em ratinhos, verificaram-se 3 casos de adenocarcinoma no endométrio no grupo de dose média, com um aumento estatisticamente significativo, correspondendo a uma exposição 97 vezes superior. Não foi demonstrado nenhum efeito relacionado com o tratamento.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos em relação à fertilidade masculina ou feminina em ratos.

Foram observadas lesões testiculares e do epidídimo reversíveis em cães tratados com lixisenatido. Não foram observados efeitos sobre a espermatogênese em homens saudáveis. Em estudos de desenvolvimento embrionário, observaram-se malformações, atrasos no crescimento, atrasos na ossificação e efeitos sobre o esqueleto em ratos com todas as doses (exposição 5 vezes superior à exposição humana) e em coelhos com doses elevadas (exposição 32 vezes superior à exposição humana) de lixisenatido. Em ambas as espécies, houve uma ligeira toxicidade materna que consistiu num baixo consumo de alimentos e reduzido peso corporal. O crescimento neonatal diminuiu em ratos machos expostos a doses elevadas de lixisenatido durante a fase tardia de gestação e de aleitamento, tendo-se observado um ligeiro aumento da mortalidade das crias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol 85%
Acetato de sódio tri-hidratado
Metionina
Metacresol
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira utilização: 14 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Conservar afastado do congelador.

Após a primeira utilização

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.
Não guardar com a agulha colocada. Colocar a tampa na caneta para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de início de tratamento

Cartucho de vidro tipo I com êmbolo de borracha (bromobutilo) e cápsula flangeada (alumínio) com discos de selagem laminados inseridos (borracha de bromobutilo do lado interior e poli-isopreno do lado exterior). O cartucho encontra-se montado numa caneta descartável.

Embalagem contendo 1 caneta pré-cheia verde de Lyxumia 10 microgramas solução injetável e 1 caneta pré-cheia roxa de Lyxumia 20 microgramas solução injetável.
Cada caneta pré-cheia verde contém 3 ml de solução, fornecendo 14 doses de 10 mcg.
Cada caneta pré-cheia roxa contém 3 ml de solução, fornecendo 14 doses de 20 mcg.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Lyxumia não deve ser utilizado caso tenha sido congelado.

Lyxumia pode ser utilizado com agulhas para canetas descartáveis de 29 a 32 gauges. As agulhas para as canetas não estão incluídas.

O doente deve ser instruído para eliminar a agulha após cada utilização segundo os requisitos locais e para guardar a caneta sem agulha colocada. Isto ajuda a prevenir contaminações e potenciais bloqueios da agulha. A caneta deve ser utilizada apenas para um doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/811/005 (1 caneta pré-cheia + 1 caneta pré-cheia)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 fevereiro 2013

Data da última renovação: 18 setembro 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE INÍCIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyxumia 10 microgramas solução injetável
Lixisenatido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose (0,2 ml) contém 10 microgramas de lixisenatido (50 microgramas por ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicerol 85%, acetato de sódio tri-hidratado, metionina, metacresol (ver o folheto para mais informações), ácido clorídrico e solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia de 3 ml(14 doses)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Deitar fora a caneta 14 dias após a primeira utilização

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes da primeira utilização

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar afastado do congelador.

Após a primeira utilização

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

Manter a tampa na caneta para proteger da luz.

Não guardar com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/811/001 - 1 caneta

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lyxumia 10

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE MANUTENÇÃO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lyxumia 20 microgramas solução injetável
Lixisenatido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose (0,2 ml) contém 20 microgramas de lixisenatido (100 microgramas por ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicerol 85%, acetato de sódio tri-hidratado, metionine, metacresol (ver o folheto para mais informações), ácido clorídrico e solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

1 caneta pré-cheia de 3 ml (14 doses)
2 canetas pré-cheias de 3 ml (2x14 doses)
6 canetas pré-cheias de 3 ml (6x14 doses)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.
Deitar fora a caneta 14 dias após a primeira utilização

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes da primeira utilização

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar afastado do congelador.

Após a primeira utilização

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

Manter a tampa na caneta para proteger da luz.

Não guardar com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/811/002 - 1 caneta

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lyxumia 20

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE INÍCIO DO TRATAMENTO DE 28 DIAS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lyxumia 10 microgramas solução injetável
Lyxumia 20 microgramas solução injetável
Lixisenatido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose (0,2 ml) contém 10 ou 20 microgramas de lixisenatido.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicerol 85%, acetato de sódio tri-hidratado, metionina, metacresol (ver folheto para mais informações), ácido clorídrico e solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

Embalagem de início de tratamento

Cada embalagem de 2 canetas pré-cheias para um período de tratamento de 4 semanas contém:

1 caneta pré-cheia de 3 ml para 14 doses de 10 microgramas

1 caneta pré-cheia de 3 ml para 14 doses de 20 microgramas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Impresso no lado de dentro:

Consulte as Instruções de Utilização cuidadosamente antes de utilizar as canetas Lyxumia.

Deve iniciar o tratamento com a caneta verde de Lyxumia de 10 microgramas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Deitar fora a caneta 14 dias após a primeira utilização

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes da primeira utilização

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar afastado do congelador.

Após a primeira utilização

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

Manter a tampa na caneta para proteger da luz.

Não guardar com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lyxumia
10
20

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lyxumia 10 mcg injetável
Lixisenatido
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml (14 doses)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lyxumia 20 mcg injetável
Lixisenatido
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml (14 doses)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lyxumia 10 microgramas solução injetável Lyxumia 20 microgramas solução injetável lixisenatido

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lyxumia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lyxumia
3. Como utilizar Lyxumia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lyxumia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lyxumia e para que é utilizado

Lyxumia contém a substância ativa lixisenatido.

Trata-se de um medicamento injetável utilizado para ajudar o seu corpo a controlar o seu nível de açúcar no sangue quando este está muito alto. É utilizado em adultos com diabetes tipo 2.

Lyxumia é utilizado com outros medicamentos para a diabetes quando estes não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue. Estes podem incluir:

- antidiabéticos orais (como os medicamentos que contêm metformina, pioglitazona, sulfonilureia) e/ ou
- uma insulina basal, um tipo de insulina que funciona durante todo o dia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Lyxumia

Não utilize Lyxumia:

- se tem alergia ao lixisenatido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Lyxumia se:

- tiver diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que surge quando o corpo não consegue degradar a glucose porque não tem insulina suficiente), já que este medicamento não será o indicado para si
- tiver alguma vez tido ou se tem uma inflamação do pâncreas (pancreatite)
- tiver um problema de estômago ou do intestino grave, tal como uma doença dos músculos do estômago chamada de “gastroparese” que faz com que demore a esvaziar o estômago

- tiver uma doença grave dos rins ou se estiver a fazer diálise, uma vez que a utilização deste medicamento não será recomendada
- estiver também a tomar uma sulfonilureia ou uma insulina basal. Isto porque pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). O seu médico poderá querer controlar o seu nível de açúcar no sangue e depois decidir reduzir a sua dose de insulina basal ou de sulfonilureia. Lyxumia não deve ser utilizado com uma associação de uma insulina basal e uma sulfonilureia.
- estiver a tomar outros medicamentos, na medida em que existem outros medicamentos como antibióticos ou comprimidos ou cápsulas gastrorresistentes que não devem ficar demasiado tempo no seu estômago (ver secção Outros medicamentos e Lyxumia)
- se sofrer de perda de líquidos /desidratação, por exemplo no caso de vômitos, náuseas e diarreia. É importante que evite a desidratação bebendo muitos líquidos, especialmente quando inicia o tratamento com Lyxumia.
- se sofrer de problemas de coração que podem causar falta de ar ou inchaço dos tornozelos, uma vez que a experiência nesta população é limitada.

Crianças e adolescentes

Não existe experiência com Lyxumia em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pelo que a utilização de Lyxumia não é recomendada neste grupo etário.

Outros medicamentos e Lyxumia

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

O efeito de alguns medicamentos que toma oralmente pode ser afetado pelo Lyxumia. Alguns medicamentos, como os antibióticos ou comprimidos ou cápsulas gastrorresistentes, que não devem ficar demasiado tempo no seu estômago podem ter que ser tomados pelo menos uma hora antes ou quatro horas depois da sua injeção de Lyxumia.

Gravidez e amamentação

Lyxumia não deve ser utilizado durante a gravidez. Não se sabe se Lyxumia pode prejudicar o seu bebé que vai nascer.

Lyxumia não deve ser utilizado se estiver a amamentar. Não se sabe se Lyxumia passa para o seu leite. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se utilizar Lyxumia com uma sulfonilureia ou uma insulina basal, pode ficar com baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia). Isto pode fazer com que seja difícil concentrar-se e pode sentir-se tonto ou sonolento. Caso isso aconteça, não conduza nem use quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informação importante sobre alguns dos componentes de Lyxumia

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja é essencialmente "isento de sódio".

Este medicamento contém metacresol, que pode causar reações alérgicas.

3. Como utilizar Lyxumia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto injetar

- A dose inicial é de 10 microgramas uma vez ao dia durante os primeiros 14 dias – injetadas utilizando a caneta **verde**.
- Daí em diante, a dose será de 20 microgramas uma vez ao dia – utilizando a caneta **roxa**.

Quando injetar

Injete Lyxumia na hora anterior a qualquer refeição do dia. Injete Lyxumia, preferencialmente antes da mesma refeição todos os dias, quando tiver escolhido a refeição que lhe for mais conveniente para fazer a injeção.

Onde injetar

Injetar Lyxumia na pele (por via subcutânea) da zona do estômago (abdómen), da parte superior da perna (coxa) ou da parte superior do braço.

Aprender a utilizar as canetas pré-cheias

Antes de utilizar a caneta pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro mostrar-lhe-á como injetar Lyxumia.

- **Leia sempre as "Instruções de Utilização" fornecidas na caixa.**
- **Utilize sempre a caneta conforme descrito nas "Instruções de Utilização".**

Outras informações importantes sobre a utilização das canetas pré-cheias

Existem mais informações sobre como utilizar as canetas nas "Instruções de Utilização". Os pontos mais importantes são:

- Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Após cada utilização, deve eliminar a agulha num contentor apropriado, de acordo com as recomendações locais. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico acerca de como eliminar objetos cortantes.
- Utilize apenas agulhas que sejam compatíveis com a caneta Lyxumia (ver "Instruções de Utilização").
- **Tem de ativar a sua caneta Lyxumia antes de a utilizar pela primeira vez.** Isto é para garantir que está a funcionar corretamente e que a dose da sua primeira injeção está correta.
- Se achar que a caneta Lyxumia pode estar danificada, não a utilize. Utilize uma nova. Não tente reparar a caneta.

Se utilizar mais Lyxumia do que deveria

Se utilizar mais Lyxumia do que deveria, fale com o seu médico imediatamente. Demasiado Lyxumia pode fazê-lo sentir-se doente ou ficar doente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Lyxumia

Se se esquecer de uma dose de Lyxumia, pode injetá-la na hora anterior à sua próxima refeição. Não utilize duas doses ao mesmo tempo para compensar uma injeção que se esqueceu de administrar.

Se parar de utilizar Lyxumia

Não pare de utilizar Lyxumia sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar Lyxumia, os seus níveis de açúcar no sangue podem aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram notificadas algumas reações alérgicas graves (tais como anafilaxia) com pouca frequência em doentes tratados com Lyxumia. Procure ajuda médica imediata se tiver sintomas como inchaço da cara, da língua ou da garganta que lhe dificultem a respiração.

Pare de tomar Lyxumia e contacte um médico imediatamente se notar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

- Dor grave e persistente no abdómen (zona do estômago) que pode atingir as suas costas, bem como náuseas e vômitos, uma vez que podem ser sinais de inflamação do pâncreas (pancreatite). Os efeitos secundários notificados com maior frequência com Lyxumia que podem afetar mais do que 1 em 10 utilizadores (muito frequentes) foram náuseas (sensação de enjoo) e vômitos. Estes efeitos secundários foram na sua maioria ligeiros e normalmente passam com o tempo.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Diarreia
- Dores de cabeça
- Baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia) especialmente quando o Lyxumia é utilizado com insulina ou uma sulfonilureia

Os sinais de alerta de baixo nível de açúcar no sangue podem incluir suores frios, pele pálida e fria, dores de cabeça, sentir-se sonolento, fraco, tonto, confuso ou irritável, sentir fome, batimentos cardíacos acelerados e sentir-se nervoso. O seu médico dir-lhe-á o que fazer se tiver baixo nível de açúcar no sangue.

Isto tem maior probabilidade de acontecer se estiver também a tomar uma sulfonilureia ou uma insulina basal. O seu médico pode diminuir a sua dose destes medicamentos antes de começar a utilizar Lyxumia.

Efeitos secundários frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Gripe
- Constipação (infecção do trato respiratório superior)
- Sensação de tontura
- Indigestão (dispepsia)
- Dores de costas
- Cistite
- Infecção viral
- Baixo nível de açúcar no sangue (quando Lyxumia é tomado com metformina)
- Drowsiness (sonolência)
- Reações no local de injeção (tais como comichão).

Efeito secundário pouco frequente: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- Erupção da pele (urticária)
- Pedras na vesícula
- Inflamação da vesícula biliar

Efeito secundário raro: pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- Atraso do esvaziamento do estômago

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lyxumia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira utilização:

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Manter afastado do congelador.

Durante a utilização da caneta:

A caneta pode ser utilizada durante 14 dias quando conservada a temperatura inferior a 30°C. Não congelar. Não guardar com a agulha colocada. Quando não estiver a utilizar a caneta, mantenha a tampa na caneta para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lyxumia

- A substância ativa é o lixisenatido.
- Lyxumia 10 microgramas solução injetável: Cada dose contém 10 microgramas de lixisenatido (50 microgramas por ml).
- Lyxumia 20 microgramas solução injetável: Cada dose contém 20 microgramas de lixisenatido (100 microgramas por ml).
- Os outros componentes são glicerol a 85%, acetato de sódio tri-hidratado, metionina, metacresol, ácido clorídrico (para ajuste do pH), solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Lyxumia e conteúdo da embalagem

Lyxumia é uma solução injetável límpida e incolor (injetável) contida num cartucho de vidro inserido numa caneta pré-cheia.

Cada caneta verde de Lyxumia 10 microgramas solução injetável contém 3 ml de solução, fornecendo 14 doses de 10 microgramas. Embalagem de 1 caneta pré-cheia.

Cada caneta roxa de Lyxumia 20 microgramas solução injetável contém 3 ml de solução, fornecendo 14 doses de 20 microgramas. Embalagens de 1, 2 ou 6 canetas pré-cheias. É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Existe também uma embalagem de início de tratamento para utilização durante os primeiros 28 dias de tratamento. A embalagem de início de tratamento contém uma caneta verde de Lyxumia 10 microgramas e uma caneta roxa de Lyxumia 20 microgramas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)

800 536 389 (altre domande)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Lyxumia 10 microgramas solução injetável

Lixisenatido

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Cada caneta pré-cheia contém 14 doses, cada dose contém **10 microgramas em 0,2 ml**.

Secção 1 – INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Leia estas instruções atentamente antes de utilizar a caneta Lyxumia.

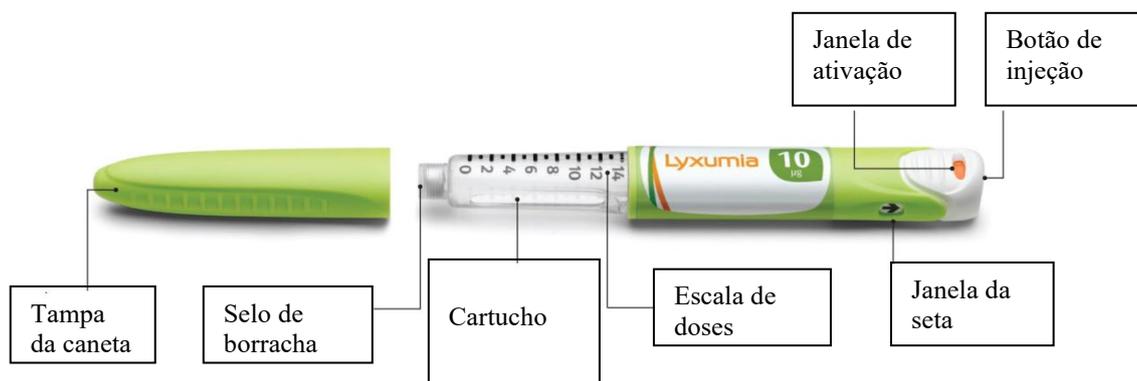
Guarde este folheto para referência futura.

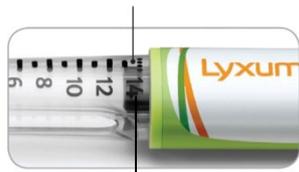
Informação sobre a caneta Lyxumia

Lyxumia é uma caneta pré-cheia para injeção.

- **Injete apenas uma dose por dia.**
- Cada caneta Lyxumia contém 14 doses pré-definidas. Não é necessário medir cada dose.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como injetar corretamente antes de a usar.
- Se não conseguir seguir completamente todas as instruções sozinho ou se não conseguir manusear na caneta (por exemplo, se tiver problemas de visão), use-a apenas se tiver ajuda.

Sobre a sua Caneta Lyxumia



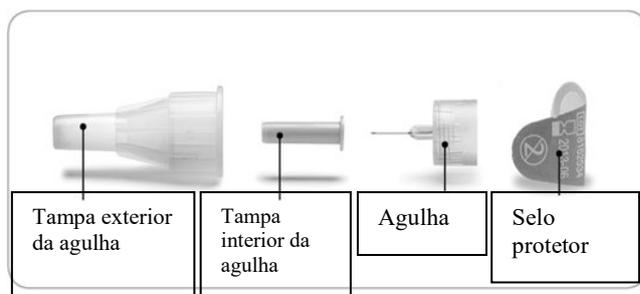


Êmbolo preto

O êmbolo irá mover-se ao longo da escala de doses após cada injeção. No exemplo acima, o número da dose mostra que existem ainda 13 injeções.

- Esta caneta destina-se a apenas uma pessoa. Não a partilhe com mais ninguém.
- Verifique sempre o rótulo para garantir que tem a caneta Lyxumia correta. Além disso, verifique se o prazo de validade ainda não expirou. Utilizar o medicamento errado pode ser prejudicial para a sua saúde.
- Não tente tirar líquido do cartucho com uma seringa.

Sobre a sua agulha (fornecida em separado)



- Utilize apenas agulhas aprovadas para utilização com Lyxumia. Utilize agulhas para canetas descartáveis de 29 a 32 gauges com a sua caneta Lyxumia. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro qual o melhor calibre e comprimento de agulha para si.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, essa pessoa deverá ter o cuidado de não magoar ninguém acidentalmente com a agulha. Isto pode transmitir infeções.
- Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Isto ajuda a prevenir a contaminação de Lyxumia ou um possível bloqueio da agulha.

Secção 2 - COMEÇAR

- **Ative a caneta no mesmo dia da sua primeira injeção**

Ative primeiro a sua nova caneta

- **Antes de injetar uma dose** – antes de injetar, deve primeiro retirar o excesso de líquido da sua nova caneta. Isto é feito uma vez e é chamado o processo de ‘ativação’. Os passos 1 a 5 a seguir mostram como fazê-lo.
- A ativação é feita para garantir que a caneta está a funcionar corretamente e que a dose da sua primeira injeção está correta.
- **Não repita** o processo de ativação ou não obterá 14 doses da sua caneta Lyxumia.

As figuras seguintes mostram como a janela de ativação no botão de injeção da sua caneta muda após a ativação.

Caneta nova
(janela laranja)



Caneta pronta para as injeções
(janela branca)



A caneta encontra-se ativada e pronta para as injeções. A janela permanece branca após a ativação.

Como ativar a sua nova caneta Lyxumia

Passo 1 Tire a tampa da caneta e verifique a caneta



Verifique o líquido. Deve ser límpido e incolor, sem partículas.
Caso contrário, não use esta caneta.
Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Verifique se a janela de ativação está laranja.

Passo 2 Coloque uma agulha e retire-lhe as tampas



Use sempre uma **agulha nova** para a ativação.
Retire o selo protetor da tampa exterior da agulha.
Alinhe a agulha com a caneta. Mantenha-a direita enquanto a enrosca.



Tenha cuidado para não se magoar quando a agulha estiver exposta.

Retire as tampas exterior e interior da agulha. Guarde a tampa exterior – vai precisar dela para remover a agulha mais tarde.

Passo 3 Puxe o botão de injeção para fora



Puxe o botão de injeção para fora com firmeza até que este pare.



A seta vai estar agora a apontar em direção à agulha.

Passo 4 Carregue e mantenha o botão de injeção carregado para remover o excesso de líquido



Aponte a agulha para um recipiente adequado (como um copo ou lenço de papel) onde fique o líquido para que possa ser deitado fora.

Carregue o botão de injeção todo para dentro. Pode sentir ou ouvir um “clique”.

Mantenha o botão de injeção carregado e conte devagar até 5 para retirar as últimas gotas.



Se não sair nenhum líquido, consulte a secção “Perguntas e respostas”.
Verifique se a janela de ativação está agora branca.

Passo 5 A caneta está agora ativada

Não ative esta caneta outra vez.

Não precisa de substituir a agulha entre a ativação e a sua primeira injeção.
Para a sua primeira injeção vá diretamente para a Secção 3 – Passo C.

Fim

Secção 3 – UTILIZAÇÃO DIÁRIA DA CANETA

Siga esta secção apenas se a janela de ativação estiver **branca**.
Injete apenas **uma** dose por dia.



Passo A. Retire a tampa da caneta e verifique a caneta



Verifique o líquido. Deve estar límpido e incolor, sem partículas. Caso contrário, não use esta caneta. No caso de bolhas de ar, consulte a secção “Perguntas e respostas”.

Verifique o número de doses na caneta. Isto é mostrado pela localização do êmbolo preto na escala de doses.

Verifique se a janela de ativação está branca. Se estiver laranja, vá para a Secção 2.
Verifique o rótulo da sua caneta para garantir que tem o medicamento correto.

Passo B. Coloque uma agulha nova e retire-lhe as tampas



Use sempre uma **agulha nova** em cada injeção.
Retire o selo protetor da tampa exterior da agulha.
Alinhe a agulha com a caneta. Mantenha-a direita enquanto a enrosca.



Tenha cuidado para não se magoar quando a agulha estiver exposta.

Retire as tampas exterior e interior da agulha. Guarde a tampa exterior – vai precisar dela para remover a agulha mais tarde.

Passo C. Puxe o botão de injeção para fora



Puxe o botão de injeção para fora com firmeza até que este pare.



A seta vai estar agora a apontar em direção à agulha.

Passo D Carregue e mantenha o botão de injeção carregado para injetar a dose



Pegue numa prega de pele e insira a agulha (consulte a secção “Locais de injeção” sobre onde injetar).

Carregue o botão de injeção todo para dentro. Pode sentir ou ouvir um “clique”.

Mantenha o botão de injeção carregado e conte devagar até 5 para administrar toda a dose.

Já administrou a sua dose. Retire a agulha da pele.

Passo E. Retire e deite fora a agulha após cada injeção



Coloque a tampa exterior da agulha numa superfície plana. Oriente a agulha para dentro da tampa exterior.

Coloque a tampa exterior de volta na agulha.



Aperte a tampa exterior da agulha para segurar a agulha e use-a para desenroscar a agulha da caneta.



Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora a agulha que já não utiliza.
Volte a colocar a tampa na caneta.

Passo F. Repita todos os passos da Secção 3 para cada injeção.

Deite fora a caneta 14 dias após a ativação. Faça isto mesmo que ainda reste algum medicamento na caneta.

Tabela de ativação e eliminação

Na tabela, escreva a data em que ativou a caneta e a data para a deitar fora 14 dias mais tarde.

Caneta	Data da ativação	Data para deitar fora
1		

Conservação

Informação geral

- Conserve as suas canetas Lyxumia num local seguro fora do alcance e da vista das crianças.
- Proteja as suas canetas Lyxumia do pó e da sujidade.
- Coloque a tampa na caneta após cada utilização para a proteger da luz.
- Não use Lyxumia após o prazo de validade indicado no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da ativação da caneta:

- Conserve as suas canetas Lyxumia não utilizadas no frigorífico, 2°C a 8°C.
- Não congele as canetas Lyxumia e não use Lyxumia caso tenha sido congelado.
- Deixe que a sua caneta aqueça até à temperatura ambiente antes de a usar.

Após a ativação da caneta:

- Uma vez ativada, conserve a sua caneta Lyxumia a uma temperatura inferior a 30°C. Não congele Lyxumia depois de ter sido ativado.
- Não guarde a caneta Lyxumia com a agulha colocada. Uma agulha colocada pode causar contaminações e uma possível entrada de ar, o que pode influenciar a precisão da dose.

- Após ativar a sua caneta Lyxumia, ela pode ser utilizada durante até 14 dias. Deite fora a caneta Lyxumia utilizada após os 14 dias. Faça isto mesmo que ainda reste algum medicamento na caneta.

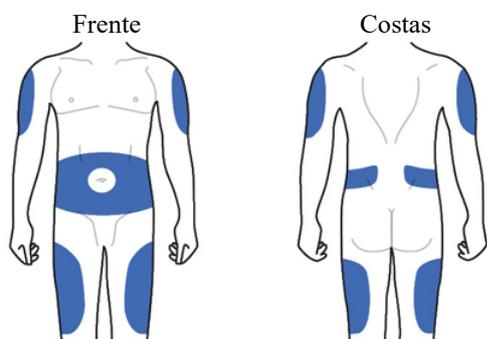
Eliminação

- Coloque a tampa na caneta antes de deitar fora a sua caneta Lyxumia.
- Deite fora a sua caneta Lyxumia, pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora medicamentos que já não utiliza.

Manutenção

- Manuseie a caneta Lyxumia com cuidado.
- Pode limpar a parte exterior da sua caneta Lyxumia com um pano húmido.
- Não encharque, lave ou coloque líquido (lubrificante) na sua caneta Lyxumia, isto pode danificá-la.
- Se achar que a sua caneta Lyxumia pode estar danificada, não a use. Não tente reparar a caneta.

Locais de injeção



Lyxumia deve ser injetado por baixo da pele e pode ser injetado em qualquer uma das zonas indicadas acima a azul. Estas são a coxa, o abdômen ou a parte superior do braço. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como injetar de forma correta.

Perguntas e respostas

O que acontece se me esquecer de ativar a caneta Lyxumia ou me injetar antes da ativação?

Se se injetou antes de ativar a caneta, não corrija isto administrando uma segunda injeção. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se deve verificar o seu açúcar no sangue.

O que fazer se houver bolhas de ar no recipiente?

Pequenas bolhas de ar no recipiente são normais – elas não são prejudiciais para si. A sua dose estará correta e pode continuar a seguir as instruções. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda.

O que fazer se não sair nenhum líquido durante a ativação?

A agulha pode estar bloqueada ou não estar bem enroscada. Retire a agulha da caneta, enrosque uma nova agulha e repita apenas os Passos 4 e 5. Se ainda assim não sair nenhum líquido, a sua caneta Lyxumia pode estar danificada. Não use esta embalagem de Lyxumia. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que o ajudem.

O que fazer se for difícil carregar no botão de injeção até ao fundo?

A agulha pode estar bloqueada ou não estar bem enroscada. Retire a agulha da pele e tire-a da caneta. Enrosque uma agulha nova e repita apenas os Passos D e E. Se ainda assim for difícil de pressionar o

botão de injeção, a sua caneta Lyxumia pode estar estragada. Não use esta embalagem de Lyxumia. Contate o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que o ajudem.

Se tiver alguma questão sobre o Lyxumia ou sobre a diabetes, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado mencionado no “Folheto Informativo: Informação para o utilizador” do Lyxumia (fornecido em separado na embalagem).

Lyxumia 20 microgramas solução injetável

Lixisenatido

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Cada caneta pré-cheia contém 14 doses, cada dose contém **20 microgramas em 0,2 ml**.

Secção 1 – INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Leia estas instruções atentamente antes de utilizar a caneta Lyxumia.

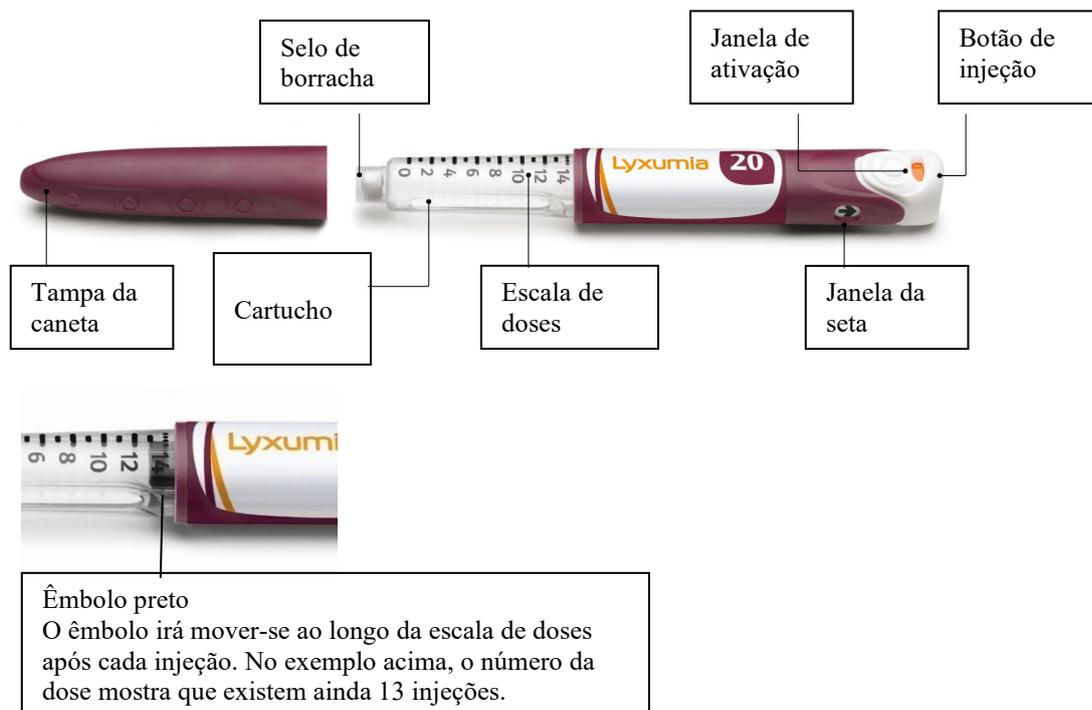
Guarde este folheto para referência futura

Informação sobre a caneta Lyxumia

Lyxumia é uma caneta pré-cheia para injeção.

- **Injete apenas uma dose por dia.**
- Cada caneta Lyxumia contém 14 doses pré-definidas. Não é necessário medir cada dose.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como injetar corretamente antes de a usar.
- Se não conseguir seguir completamente todas as instruções sozinho ou se não conseguir manusear a caneta (por exemplo, se tiver problemas de visão), use-a apenas se tiver ajuda.

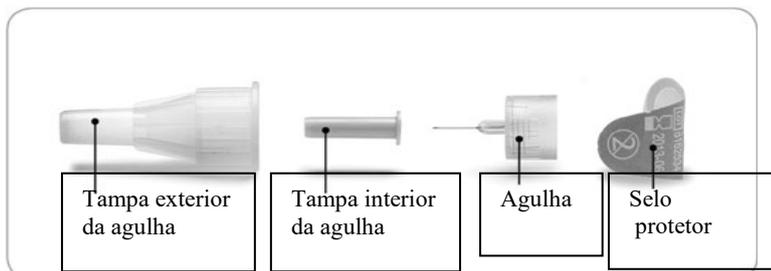
Sobre a sua Caneta Lyxumia



- Esta caneta destina-se a apenas uma pessoa. Não a partilhe com mais ninguém.

- Verifique sempre o rótulo para garantir que tem a caneta Lyxumia correta. Além disso, verifique se o prazo de validade ainda não expirou. Utilizar o medicamento errado pode ser prejudicial para a sua saúde.
- Não tente tirar líquido do cartucho com uma seringa.

Sobre a agulha (fornecida em separado)



- Utilize apenas agulhas aprovadas para utilização com Lyxumia. Utilize agulhas para canetas descartáveis de 29 a 32 gauges com a sua caneta Lyxumia. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro qual o melhor calibre e comprimento de agulha para si.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, essa pessoa deverá ter o cuidado de não magoar ninguém acidentalmente com a agulha. Isto pode transmitir infeções.
- Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Isto ajuda a prevenir a contaminação do Lyxumia ou um possível bloqueio da agulha.

Secção 2 - COMEÇAR

- **Ative a caneta no mesmo dia da sua primeira injeção**

Ative primeiro a sua nova caneta

- **Antes de injetar uma dose** – antes de injetar, deve primeiro retirar o excesso de líquido da sua nova caneta. Isto é feito uma vez e é chamado o processo de ‘ativação’. Os passos 1 a 5 a seguir mostram como fazê-lo.
- A ativação é feita para garantir que a caneta está a funcionar corretamente e que a dose da sua primeira injeção está correta.
- **Não repita** o processo de ativação ou não obterá 14 doses da sua caneta Lyxumia.

As figuras seguintes mostram como a janela de ativação no botão de injeção da sua caneta muda após a ativação.

Caneta nova
(janela laranja)



Caneta pronta para as injeções
(janela branca)



A caneta encontra-se ativada e pronta para as injeções. A janela permanece branca após a ativação.

Como ativar a sua nova caneta Lyxumia

Passo 1 Tire a tampa da caneta e verifique a caneta



Verifique o líquido. Deve ser límpido e incolor, sem partículas. Caso contrário, não use esta caneta. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Verifique se a janela de ativação está laranja.

Passo 2 Coloque uma agulha e retire-lhe as tampas



Use sempre uma **agulha nova** para a ativação. Retire o selo protetor da tampa exterior da agulha. Alinhe a agulha com a caneta. Mantenha-a direita enquanto a enrosca.



Tenha cuidado para não se magoar quando a agulha estiver exposta. Retire as tampas exterior e interior da agulha. Guarde a tampa exterior – vai precisar dela para remover a agulha mais tarde.

Passo 3. Puxe o botão de injeção para fora



Puxe o botão de injeção para fora com firmeza até que este pare.



A seta vai estar agora a apontar em direção à agulha.

Passo 4 Carregue e mantenha o botão de injeção carregado para remover o excesso de líquido



Aponte a agulha para um recipiente adequado (como um copo ou lenço de papel) onde fique o líquido para que possa ser deitado fora.

Carregue o botão de injeção todo para dentro. Pode sentir ou ouvir um “clique”.

Mantenha o botão de injeção carregado e conte devagar até 5 para retirar as últimas gotas.



Se não sair nenhum líquido, consulte a secção “Perguntas e respostas”.
Veja se a janela de ativação está agora branca.

Passo 5 A caneta está agora ativada

Não ative esta caneta outra vez.

Não precisa de substituir a agulha entre a ativação e a primeira injeção.

Para a sua primeira injeção vá diretamente para a Secção 3 – Passo C.

Fim

Secção 3 – UTILIZAÇÃO DIÁRIA DA CANETA

Siga esta secção apenas se a janela de ativação estiver branca.

Injete apenas uma dose por dia.



Passo A. Retire a tampa e verifique a caneta



Verifique o líquido. Deve estar límpido e incolor, sem partículas. Caso contrário, não use esta caneta. No caso de bolhas de ar, consulte a secção “Perguntas e respostas”.

Verifique o número de doses na caneta. Isto é mostrado pela localização do êmbolo preto na escala de doses.

Verifique se a janela de ativação está branca. Se estiver laranja, vá para a Secção 2.

Verifique o rótulo da sua caneta para garantir que tem o medicamento correto.

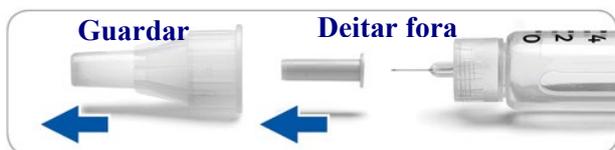
Passo B. Coloque uma agulha nova e retire-lhe as tampas



Use sempre uma **agulha nova** em cada injeção.

Retire o selo protetor da tampa exterior da agulha.

Alinhe a agulha com a caneta. Mantenha-a direita enquanto a enrosca.



Tenha cuidado para não se magoar quando a agulha estiver exposta.

Retire as tampas exterior e interior da agulha. Guarde a tampa exterior – vai precisar dela para remover a agulha mais tarde.

Passo C. Puxe o botão de injeção para fora



Puxe o botão de injeção para fora com firmeza até que este pare.



A seta vai estar agora a apontar em direção à agulha.

Passo D Carregue e mantenha o botão de injeção carregado para injetar a dose



Pegue numa prega de pele e insira a agulha (consulte a secção “Locais de injeção” sobre onde injetar).

Carregue o botão de injeção todo para dentro. Pode sentir ou ouvir um “clique”.

Mantenha o botão de injeção carregado e conte devagar até 5 para administrar toda a dose.

Já administrou a sua dose. Retire a agulha da pele.

Passo E. Retire e deite fora a agulha após cada injeção



Coloque a tampa exterior da agulha numa superfície plana. Oriente a agulha para dentro da tampa exterior.

Coloque a tampa exterior de volta na agulha.



Aperte a tampa exterior da agulha para segurar a agulha e use-a para desenroscar a agulha da caneta.



Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora a agulha que já não utiliza.
Volte a colocar a tampa na caneta.

Passo F. Repita todos os passos da Secção 3 para cada injeção.

Deite fora a caneta 14 dias após a ativação. Faça isto mesmo que ainda reste algum medicamento na caneta.

Tabela de ativação e eliminação

Na tabela, escreva a data em que ativou a caneta e a data para a deitar fora 14 dias mais tarde.

Caneta	Data da ativação	Data para deitar fora
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Conservação

Informação geral

- Conserve as suas canetas Lyxumia num local seguro fora do alcance e da vista das crianças.
- Proteja as suas canetas Lyxumia do pó e da sujidade.
- Coloque a tampa na caneta após cada utilização para a proteger da luz.
- Não use Lyxumia após o prazo de validade indicada no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da ativação da caneta:

- Conserve as suas canetas Lyxumia não utilizadas no frigorífico, 2°C a 8°C.
- Não congele as canetas Lyxumia e não use Lyxumia caso tenha sido congelado.
- Deixe que a sua caneta aqueça até à temperatura ambiente antes de a usar.

Após a ativação da caneta:

- Uma vez ativada, conserve a sua caneta Lyxumia a uma temperatura inferior a 30°C. Não congele Lyxumia depois de ter sido ativado.
- Não guarde a caneta Lyxumia com a agulha colocada. Uma agulha colocada pode causar contaminações e uma possível entrada de ar, o que pode influenciar a precisão da dose.
- Após ativar a sua caneta Lyxumia, ela pode ser utilizada durante até 14 dias. Deite fora a caneta Lyxumia utilizada após os 14 dias. Faça isto mesmo que ainda reste algum medicamento na caneta.

Eliminação

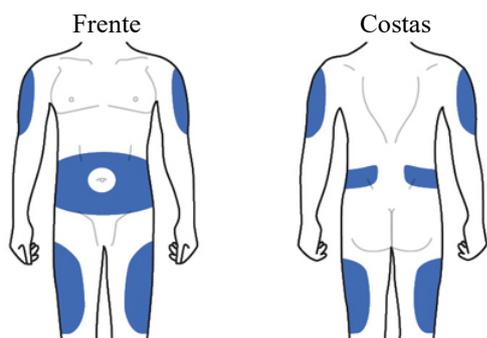
- Coloque a tampa na caneta antes de a deitar fora a sua caneta Lyxumia.

- Deite fora a sua caneta Lyxumia, pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora medicamentos que já não utiliza.

Manutenção

- Manuseie a caneta Lyxumia com cuidado.
- Pode limpar a parte exterior da caneta Lyxumia com um pano húmido.
- Não encharque, lave ou coloque líquido (lubrificante) na sua caneta Lyxumia, isto pode danificá-la.
- Se achar que a sua caneta Lyxumia pode estar danificada, não a use. Não tente reparar a caneta.

Locais de injeção



Lyxumia deve ser injetado por baixo da pele e pode ser injetado em qualquer uma das zonas indicadas acima a azul. Estas são a coxa, o abdómen ou a parte superior do braço. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como injetar de forma correta.

Perguntas e respostas

O que fazer se me esquecer de ativar a caneta Lyxumia ou se me injetar antes da ativação?

Se se injetou antes de ativar a caneta, não corrija isto administrando uma segunda injeção. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se deve verificar o seu açúcar no sangue.

O que fazer se houver bolhas de ar no recipiente?

Pequenas bolhas de ar no recipiente são normais – elas não são prejudiciais para si. A sua dose estará correta e pode continuar a seguir as instruções. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda.

O que fazer se não sair nenhum líquido durante a ativação?

A agulha pode estar bloqueada ou não estar bem enroscada. Retire a agulha da caneta, enrosque uma nova e repita apenas os Passos 4 e 5. Se ainda assim não sair nenhum líquido, a sua caneta Lyxumia pode estar danificada. Não use esta embalagem de Lyxumia. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que o ajudem.

O que fazer se for difícil carregar no botão de injeção até ao fundo?

A agulha pode estar bloqueada ou não estar bem enroscada. Retire a agulha da pele e tire-a da caneta. Enrosque uma agulha nova e repita apenas os Passos D e E. Se ainda for difícil de pressionar o botão de injeção, a sua caneta Lyxumia pode estar estragada. Não use esta embalagem de Lyxumia. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que o ajudem.

Se tiver alguma questão sobre o Lyxumia ou sobre a diabetes, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado mencionado no “Folheto Informativo: Informação para o utilizador” do Lyxumia (fornecido em separado na embalagem).

Lyxumia

Lixisenatido

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Embalagem de Início de Tratamento - Contém duas canetas pré-cheias com **14** doses cada uma.

Uma caneta verde de **10 microgramas** (Lyxumia 10 microgramas solução injetável), cada dose contém **10 microgramas em 0,2 ml**.

Uma caneta roxa de **20 microgramas** (Lyxumia 20 microgramas solução injetável), cada dose contém **20 microgramas em 0,2 ml**.

Secção 1 – INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Leia estas instruções atentamente antes de utilizar as canetas Lyxumia.

Guarde este folheto para referência futura.

Informação sobre a caneta Lyxumia

- **Injete apenas uma dose por dia.**
- Cada caneta Lyxumia contém 14 doses pré-definidas. Não é necessário medir cada dose.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como injetar corretamente antes de a usar.
- Se não conseguir seguir completamente todas as instruções sozinho ou se não conseguir mexer na caneta (por exemplo, se tiver problemas de visão), use-a apenas se tiver ajuda.

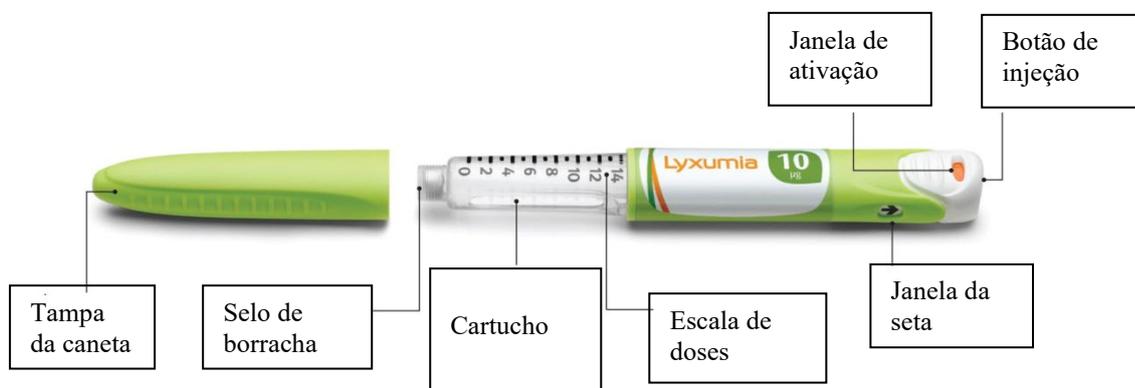
Sobre a sua embalagem de Início de Tratamento

A embalagem de Início de Tratamento Lyxumia inclui duas canetas coloridas diferentes. Cada caneta contém uma dosagem diferente de Lyxumia. Ambas as canetas são utilizadas da mesma forma.

- A caneta verde contém 14 doses pré-definidas; cada dose contém 10 microgramas de Lyxumia.
 - A caneta roxa contém 14 doses pré-definidas; cada dose contém 20 microgramas de Lyxumia.
- Deve iniciar o seu tratamento com a caneta Lyxumia verde de 10 microgramas. Deve usar primeiro todas as 14 doses desta caneta. Depois use a caneta Lyxumia roxa de 20 microgramas.

Sobre as suas canetas Lyxumia

Caneta Lyxumia verde de 10 microgramas



Caneta Lyxumia Roxa de 20 microgramas

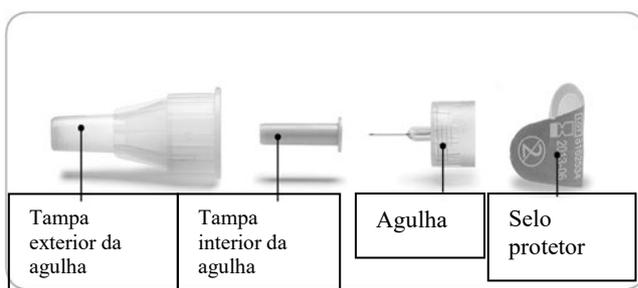


Êmbolo preto

O êmbolo irá mover-se ao longo da escala de doses após cada injeção. No exemplo acima, o número da dose mostra que existem ainda 13 injeções.

- Estas canetas destinam-se a apenas uma pessoa. Não as partilhe com mais ninguém.
- Verifique sempre o rótulo para garantir que tem a caneta Lyxumia correta. Além disso, verifique se o prazo de validade ainda não expirou. Utilizar o medicamento errado pode ser prejudicial para a sua saúde.
- Não tente tirar líquido do cartucho com uma seringa.

Sobre a agulha (fornecida em separado)



- Utilize apenas agulhas aprovadas para utilização com Lyxumia. Utilize agulhas descartáveis para canetas de 29 a 32 gauges com a sua caneta Lyxumia. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro qual o melhor calibre e comprimento de agulha para si.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, essa pessoa deverá ter o cuidado de não magoar ninguém acidentalmente com a agulha. Isto pode transmitir infeções.
- Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Isto ajuda a prevenir a contaminação do Lyxumia ou um possível bloqueio da agulha.

Secção 2 – COMEÇAR

Comece com a caneta Lyxumia verde de 10 microgramas.

- **Não ative a caneta Lyxumia roxa de 20 microgramas enquanto não acabar a caneta verde.**
- **Ative a caneta no mesmo dia da primeira injeção**

Ative primeiro a sua nova caneta

- **Antes de injetar uma dose** – antes de injetar, deve primeiro retirar o excesso de líquido da sua nova caneta. Isto é feito uma vez e é chamado o processo de ‘ativação’. Os passos 1 a 5 a seguir mostram como fazê-lo.
- A ativação é feita para garantir que a caneta está a funcionar corretamente e que a dose da sua primeira injeção está correta.
- **Não repita** o processo de ativação ou não obterá 14 doses da sua caneta Lyxumia.

As figuras seguintes mostram como a janela de ativação no botão de injeção da sua caneta muda após a ativação.

Caneta nova
(janela laranja)



Caneta pronta para as injeções
(janela branca)



A caneta encontra-se ativada e pronta para as injeções. A janela permanece branca após a ativação.

Como ativar a sua nova caneta Lyxumia

Passo 1 Tire a tampa da caneta e verifique a caneta



Verifique o líquido. Deve ser límpido e incolor, sem partículas. Caso contrário, não use esta caneta. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Verifique se a janela de ativação está laranja.

Passo 2 Coloque uma agulha e retire-lhe as tampas



Use sempre uma **agulha nova** para a ativação.
Retire o selo protetor da tampa exterior da agulha.
Alinhe a agulha com a caneta. Mantenha-a direita enquanto a enrosca.



Tenha cuidado para não se magoar quando a agulha estiver exposta.
Retire as tampas exterior e interior da agulha. Guarde a tampa exterior – vai precisar dela para remover a agulha mais tarde.

Passo 3. Puxe o botão de injeção para fora



Puxe o botão de injeção para fora com firmeza até que este pare.



A seta vai estar agora a apontar em direção à agulha.

Passo 4 Carregue e mantenha o botão de injeção carregado para remover o excesso de líquido



Aponte a agulha para um recipiente adequado (como um copo ou lenço de papel) onde fique o líquido para que este possa ser deitado fora.

Carregue o botão de injeção todo para dentro. Pode sentir ou ouvir um “clique”.

Mantenha o botão de injeção carregado e conte devagar até 5 para retirar as últimas gotas.



Se não sair nenhum líquido, consulte a secção “Perguntas e respostas”.
Verifique se a janela de ativação está agora branca.

Passo 5 A caneta está agora ativada

Não ative esta caneta outra vez.

Não precisa de substituir a agulha entre a ativação e a sua primeira injeção.

Para a sua primeira injeção vá diretamente para a Secção 3 – Passo C.

Fim

Secção 3 – UTILIZAÇÃO DIÁRIA DA CANETA

Siga esta secção apenas se a janela de ativação estiver **branca**.

Injete apenas **uma** dose por dia.



Passo A. Retire a tampa da caneta e verifique a caneta



Verifique o líquido. Deve estar límpido e incolor, sem partículas. Caso contrário, não use esta embalagem de Início de Tratamento.

No caso de bolhas de ar, consulte a secção “Perguntas e respostas”.

Verifique o número de doses na caneta. Isto é mostrado pela localização do êmbolo preto na escala de doses.

Verifique se a janela de ativação está branca. Se estiver laranja, vá para a Secção 2.

Verifique o rótulo da caneta para garantir que tem o medicamento correto.

Passo B. Coloque uma agulha nova e retire-lhe as tampas



Use sempre uma **agulha nova** em cada injeção.

Retire o selo protetor da tampa exterior da agulha.

Alinhe a agulha com a caneta. Mantenha-a direita enquanto a enrosca.



Tenha cuidado para não se magoar quando a agulha estiver exposta.

Retire as tampas exterior e interior da agulha. Guarde a tampa exterior – vai precisar dela para remover a agulha mais tarde.

Passo C. Puxe o botão de injeção para fora



Puxe o botão de injeção para fora com firmeza até parar.



A seta vai estar agora a apontar em direção à agulha.

Passo D Carregue e mantenha o botão de injeção carregado para injetar a dose



Pegue numa prega de pele e insira a agulha (consulte a secção “Locais de injeção” sobre onde injetar).

Carregue o botão de injeção todo para dentro. Pode sentir ou ouvir um “clique”.

Mantenha o botão de injeção carregado e conte devagar até 5 para administrar toda a dose.

Já administrou a sua dose. Retire a agulha da pele.

Passo E. Retire e deite fora a agulha após cada injeção



Coloque a tampa exterior da agulha numa superfície plana. Oriente a agulha para dentro da tampa exterior.

Coloque a tampa exterior de volta na agulha.



Aperte a tampa exterior da agulha para segurar a agulha e use-a para desenroscar a agulha da caneta.



Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora a agulha que já não utiliza.
Volte a colocar a tampa na caneta.

Passo F. Repita todos os passos da Secção 3 para cada injeção.

Deite fora a caneta 14 dias após a ativação. Faça isto mesmo que ainda reste algum medicamento na caneta.

Depois de ter deitado fora a caneta verde siga para a **Secção 4** para começar a usar a caneta roxa.

Secção 4 – PASSAR PARA A CANETA ROXA

Utilização completa da caneta verde de 10 microgramas



A caneta Lyxumia verde de 10 microgramas está vazia quando o êmbolo preto atingir '0' na escala de doses e já não conseguir puxar completamente o botão de injeção.

Quando a caneta Lyxumia verde de 10 microgramas estiver vazia, deve continuar o tratamento administrando a injeção seguinte quando devido, utilizando a caneta Lyxumia roxa de 20 microgramas. Esta é utilizada exatamente da mesma forma.

Utilização da caneta roxa de 20 microgramas



Ativação da caneta roxa de 20 microgramas

A caneta Lyxumia roxa de 20 microgramas também tem de ser ativada antes de ser utilizada. Siga todos os passos da Secção 2.

Utilização da caneta roxa de 20 microgramas

Para injetar uma dose com a caneta Lyxumia roxa de 20 microgramas, siga todos os passos da Secção 3. Repita a Secção 3 para as suas injeções diárias até que a caneta esteja vazia.

Tabela de ativação e eliminação

Na tabela, escreva a data em que ativou a sua caneta e a data para a deitar fora 14 dias mais tarde.

Caneta	Data da ativação	Data para deitar fora
10 microgramas	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 microgramas	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Conservação

Informação geral

- Conserve as suas canetas Lyxumia num local seguro fora do alcance e da vista das crianças.

- Proteja as suas canetas Lyxumia do pó e da sujidade.
- Coloque a tampa na caneta após cada utilização para a proteger da luz.
- Não use Lyxumia após o prazo de validade indicado no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da ativação da caneta:

- Conserve as suas canetas Lyxumia não utilizadas no frigorífico, 2°C a 8°C.
- Não congele as canetas Lyxumia e não use Lyxumia caso tenha sido congelado.
- Deixe que a sua caneta aqueça até à temperatura ambiente antes de a usar.

Após a ativação da caneta:

- Uma vez ativada, conserve a caneta Lyxumia a uma temperatura inferior a 30°C. Não congele Lyxumia depois de ter sido ativado.
- Não guarde a caneta Lyxumia com a agulha colocada. Uma agulha colocada pode causar contaminações e uma possível entrada de ar, o que pode influencia a precisão da dose.
- Após ativar a sua caneta Lyxumia, ela pode ser utilizada durante até 14 dias. Deite fora a caneta Lyxumia utilizada após os 14 dias. Faça isto mesmo que ainda reste algum medicamento na caneta.

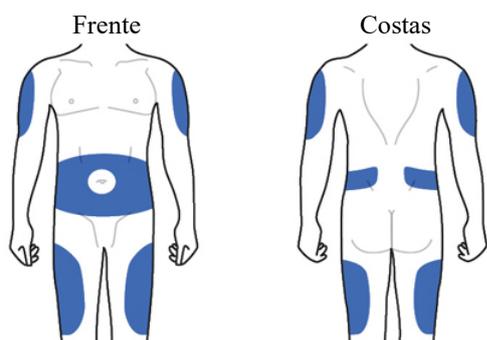
Eliminação

- Coloque a tampa na caneta antes de deitar fora a sua caneta Lyxumia.
- Deite fora a sua caneta Lyxumia, pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora medicamentos que já não utiliza.

Manutenção

- Manuseie a caneta Lyxumia com cuidado.
- Pode limpar a parte exterior da caneta Lyxumia com um pano húmido.
- Não encharque, lave ou coloque líquido (lubrificante) na sua caneta Lyxumia, isto pode danificá-la.
- Se achar que a sua caneta Lyxumia pode estar danificada, não a use. Não tente reparar a caneta.

Locais de injeção



Lyxumia deve ser injetado por baixo da pele e pode ser injetado em qualquer uma das zonas indicadas acima a azul. Estas são a coxa, a barriga ou a parte superior do braço. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como injetar de forma correta.

Perguntas e respostas

O que acontece se me esquecer de ativar a caneta Lyxumia ou me injetar antes da ativação?

Se se injetou antes de ativar a caneta, não corrija isto administrando uma segunda injeção. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se deve verificar o seu açúcar no sangue.

O que fazer se houver bolhas de ar no recipiente?

Pequenas bolhas de ar no recipiente são normais – elas não são prejudiciais para si. A sua dose estará correta e pode continuar a seguir as instruções. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda.

O que fazer se não sair nenhum líquido durante a ativação?

A agulha pode estar bloqueada ou não estar bem enroscada. Retire a agulha da caneta, enrosque uma nova agulha e repita apenas os Passos 4 e 5. Se ainda assim não sair nenhum líquido, a sua caneta Lyxumia pode estar danificada. Não use esta embalagem de Lyxumia. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que o ajudem.

O que fazer se for difícil carregar no botão de injeção até ao fundo?

A agulha pode estar bloqueada ou não estar bem enroscada. Retire a agulha da pele e tire-a da caneta. Enrosque uma agulha nova e repita apenas os Passos D e E. Se ainda assim for difícil pressionar o botão de injeção, a sua caneta Lyxumia pode estar estragada. Não use esta embalagem de Lyxumia. Contate o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que o ajudem.

Se tiver alguma questão sobre o Lyxumia ou sobre a diabetes, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado mencionado no “Folheto Informativo: Informação para o utilizador” do Lyxumia (fornecido em separado na embalagem).