

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă  
Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 10 micrograme ( $\mu\text{g}$ ) (50  $\mu\text{g}$  pe ml).

Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 20 micrograme ( $\mu\text{g}$ ) (100  $\mu\text{g}$  pe ml).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține metacrezol 540 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injectabil)

Soluție limpede, incoloră

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Lyxumia este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemice, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic în cazul în care acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de inițiere: schema de tratament se inițiază cu o doză de 10  $\mu\text{g}$  lixisenatidă, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15 se inițiază administrarea unei doze fixe de întreținere a 20  $\mu\text{g}$  lixisenatidă, o dată pe zi.

Pentru doza de inițiere este disponibil Lyxumia 10  $\mu\text{g}$  soluție injectabilă.

Pentru doza de întreținere este disponibil Lyxumia 20  $\mu\text{g}$  soluție injectabilă.

În cazul asocierii Lyxumia la tratamentul existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

În cazul asocierii Lyxumia la tratamentul existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

Lyxumia nu trebuie administrat în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Utilizarea Lyxumia nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, în cazul asocierii cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, este posibil să fie necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 5.2).

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea lixisenatidei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Lyxumia trebuie administrat injectabil subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului. Lyxumia nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Injecția se administrează o dată pe zi, cu cel mult o oră înainte de oricare dintre mesele zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lyxumia să fie administrată înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată injectabil cu cel mult o oră înainte de următoarea masă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, nu există experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei și aceasta nu trebuie utilizată la această grupă de pacienți. Lixisenatida nu trebuie utilizată pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (*glucagon like peptide 1* - GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate puține evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reluat tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

#### Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Hipoglicemie

Pacienții tratați cu Lyxumia în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2). Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

### Asocieri cu alte medicamente

Evacuarea gastrică întârziată asociată cu lixisenatida poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatida trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, la pacienții care necesită supraveghere clinică atentă sau prezintă un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate la pct. 4.5.

### Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP-4).

### Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

### Excipienți

Acest medicament conține metacrezol, care poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Lixisenatida este un peptid și nu este metabolizată de către citocromul P450. În studii *in vitro*, lixisenatida nu a influențat activitatea izoenzimelor citocromului P450 sau a transportorilor umani testați.

Evacuarea gastrică întârziată asociată cu lixisenatida poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Pacienții tratați cu medicamente care fie prezintă un indice terapeutic îngust, fie necesită o supraveghere clinică atentă trebuie urmăriți îndeaproape, în special în momentul inițierii tratamentului cu lixisenatidă. Aceste medicamente trebuie administrate într-un mod standardizat față de momentul administrării lixisenatidei. Dacă astfel de medicamente trebuie administrate în timpul mesei, pacienții trebuie sfătuiți ca, dacă este posibil, să le utilizeze în timpul unei mese la care nu se administrează lixisenatida.

În cazul medicamentelor administrate pe cale orală, a căror eficacitate depinde, în mod special, de atingerea concentrațiilor prag, cum sunt antibioticele, pacienții trebuie sfătuiți să le administreze cu cel puțin 1 oră înainte sau la 4 ore după injecția cu lixisenatidă.

Formele farmaceutice gastrorezistente care conțin substanțe sensibile la digestia gastrică trebuie administrate cu 1 oră înainte de injecția cu lixisenatidă sau la 4 ore după injecția cu lixisenatidă.

### Paracetamol

Paracetamolul a fost utilizat ca un medicament model pentru a evalua efectul lixisenatidei asupra evacuării gastrice. După administrarea unei doze unice de paracetamol a 1000 mg, ASC și  $t_{1/2}$  ale paracetamolului nu au fost modificate, indiferent de momentul administrării acestuia (înainte sau după injecția cu lixisenatidă). În cazul administrării cu 1 oră sau cu 4 ore după o doză de 10  $\mu$ g lixisenatidă,  $C_{max}$  a

paracetamolului a scăzut cu 29% și, respectiv, cu 31%, iar  $t_{max}$  median a fost prelungit cu 2,0 ore și, respectiv, 1,75 ore. O prelungire suplimentară a  $t_{max}$  și o scădere a  $C_{max}$  ale paracetamolului sunt anticipate pentru doza de întreținere de 20  $\mu$ g.

Nu au fost observate efecte asupra  $C_{max}$  și  $t_{max}$  ale paracetamolului atunci când paracetamolul a fost administrat cu 1 oră înaintea lixisenatidei.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol, dar prelungirea  $t_{max}$  observată în cazul administrării paracetamolului la 1-4 ore după lixisenatidă trebuie avută în vedere în situația în care este necesară instalarea rapidă a acțiunii, din motive de eficacitate.

#### Contraceptive orale

După administrarea unei doze unice de medicament contraceptiv oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) la 1 oră sau la 11 ore după administrarea a 10  $\mu$ g lixisenatidă, valorile  $C_{max}$ , ASC,  $t_{1/2}$  și  $t_{max}$  ale etinilestradiolului și levonorgestrelului nu au fost modificate.

Administrarea contraceptivelor orale cu 1 oră înainte sau la 4 ore după administrarea lixisenatidei nu a influențat ASC și  $t_{1/2}$  ale etinilestradiolului și levonorgestrelului, în timp ce  $C_{max}$  a etinilestradiolului a scăzut cu 52% și, respectiv, cu 39%, iar  $C_{max}$  a levonorgestrelului a scăzut cu 46% și, respectiv, cu 20% și  $t_{max}$  median a fost prelungit cu 1 până la 3 ore.

Reducerea  $C_{max}$  are o relevanță clinică limitată și nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.

#### Atorvastatină

În cazul administrării lixisenatidei în doză de 20  $\mu$ g în asociere cu atorvastatina în doză de 40 mg, dimineța, timp de 6 zile, expunerea la atorvastatină nu a fost influențată, în timp ce  $C_{max}$  a scăzut cu 31%, iar  $t_{max}$  a fost prelungit cu 3,25 ore.

Nu a fost observată o astfel de creștere a  $t_{max}$  atunci când atorvastatina a fost administrată seara, iar lixisenatida dimineța, însă valorile ASC și  $C_{max}$  ale atorvastatinei au crescut cu 27% și, respectiv, cu 66%.

Aceste modificări nu sunt relevante clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă.

#### Warfarină și alți derivați cumarinici

După administrarea warfarinei în doză de 25 mg în asociere cu doze repetate a 20  $\mu$ g lixisenatidă, nu au existat efecte asupra valorilor ASC sau INR (*International Normalized Ratio*), în timp ce  $C_{max}$  a fost redusă cu 19% și  $t_{max}$  a fost prelungit cu 7 ore.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de warfarină în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă; cu toate acestea, la pacienții tratați cu warfarină și/sau cu derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a valorilor INR în momentul inițierii sau finalizării tratamentului cu lixisenatidă.

#### Digoxină

După administrarea în asociere a lixisenatidei în doză de 20  $\mu$ g și digoxinei în doză de 0,25 mg la starea de echilibru farmacocinetic, ASC a digoxinei nu a fost influențată. Intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatiche maxime,  $t_{max}$  al digoxinei a fost prelungit cu 1,5 ore, iar  $C_{max}$  a fost redusă cu 26%.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă.

#### Ramipril

După administrarea în asociere a lixisenatidei în doză de 20  $\mu$ g și a ramiprilului în doză de 5 mg timp de 6 zile, ASC a ramiprilului a crescut cu 21%, în timp ce  $C_{max}$  a scăzut cu 63%. Valorile ASC și  $C_{max}$  ale metabolitului activ (ramiprilat) nu au fost influențate. Intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatiche maxime,  $t_{max}$  al ramiprilului și  $t_{max}$  al ramiprilatului au fost prelungiți cu aproximativ 2,5 ore. Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de ramipril în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei aflate la vârsta fertilă

Lyxumia nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție.

### Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea Lyxumia la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut riscul potențial pentru om. Lyxumia nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu Lyxumia trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Lyxumia se excretă în laptele uman. Lyxumia nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lixisenatida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul utilizării în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pacienții trebuie sfătuiți să își ia măsuri de precauție pentru a evita apariția hipoglicemiei în timp ce conduc vehicule și folosesc utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Peste 2600 pacienți au fost tratați cu Lyxumia fie în monoterapie, fie în asociere cu metformină, cu o sulfoniluree (administrată cu sau fără metformină) sau cu o insulină bazală (administrată cu sau fără metformină, ori administrată cu sau fără o sulfoniluree) în cadrul a 8 studii ample de fază III, controlate cu placebo sau cu tratament activ.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul studiilor clinice au fost greața, vărsăturile și diareea. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare și tranzitorii.

În plus, au apărut hipoglicemie (atunci când Lyxumia a fost utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu o insulină bazală) și cefalee.

Reacțiile alergice au fost raportate la 0,4% din pacienții tratați cu Lyxumia.

### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor de fază III, controlate cu placebo și cu tratament activ, pe întreaga perioadă a tratamentului, sunt prezentate în tabelul 1. Tabelul prezintă reacțiile adverse care au apărut cu o incidență >5%, dacă frecvența a fost mai mare la pacienții tratați cu Lyxumia față de pacienții tratați cu toate medicamentele comparator. De asemenea, tabelul include reacții adverse apărute cu o frecvență ≥1% în grupul tratat cu Lyxumia, dacă frecvența a fost de 2 ori mai mare decât frecvența din toate grupurile cu tratament comparator.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente: ≥1/10; frecvente: ≥1/100 și <1/10; mai puțin frecvente: ≥1/1000 și <1/100; rare: ≥1/10000 și <1/1000; foarte rare: <1/10000.

În cadrul fiecărei grupe pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor de fază III, controlate cu placebo și cu tratament activ, pe întreaga perioadă a tratamentului (inclusiv perioada ulterioară perioadei principale de tratament, cu durată de 24 de săptămâni, în cadrul studiilor cu durată totală a tratamentului  $\geq 76$  de săptămâni).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<b>Infecții și infestări</b>		Gripă Infecții ale tractului respirator superior Cistită Infecții virale		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacție anafilactică	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie (în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu o insulină bazală)	Hipoglicemie (în asociere numai cu metformină)		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli Somnolență		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață Vărsături Diaree	Dispepsie		Golire gastrică întârziată
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colelitiază Colecistită	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Urticarie	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dorsalgii		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Prurit la nivelul locului de administrare a injecției		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Hipoglicemie*

La pacienții tratați cu Lyxumia în monoterapie, hipoglicemia simptomatică a apărut la 1,7% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 1,6% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cazul utilizării Lyxumia în asociere numai cu metformină, hipoglicemia simptomatică a apărut pe parcursul întregii perioade de tratament la 7,0% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 4,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții tratați cu Lyxumia în asociere cu o sulfoniluree și metformină, hipoglicemia simptomatică a apărut pe parcursul întregii perioade de tratament la 22,0% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 18,4% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 3,6%). În cazul utilizării Lyxumia în asociere cu o insulină bazală administrată cu sau fără metformină, hipoglicemia simptomatică a apărut pe parcursul întregii perioade de tratament la 42,1% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 38,9% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 3,2%).

Pe parcursul întregii perioade de tratament, în cazul utilizării Lyxumia în asociere numai cu o sulfoniluree, hipoglicemia simptomatică a apărut la 22,7% din pacienții tratați cu lixisenatidă, față de 15,2% din cei cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 7,5%). În cazul administrării Lyxumia în asociere cu o sulfoniluree și o insulină bazală, hipoglicemia simptomatică a apărut la 47,2% din pacienții tratați cu lixisenatidă, comparativ cu 21,6% din cei cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 25,6%).

În general, incidența hipoglicemiei simptomatice severe a fost mai puțin frecventă (0,4% la pacienții tratați cu lixisenatidă și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo) în timpul întregii perioade de tratament din studiile de fază III controlate cu placebo.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Greața și vărsăturile au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni. Greața a avut o incidență mai mare în grupul tratat cu lixisenatidă (26,1%), comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo (6,2%), iar incidența vărsăturilor a fost mai mare în grupul tratat cu lixisenatidă (10,5%), față de grupul căruia i s-a administrat placebo (1,8%). Cele mai multe dintre acestea au fost ușoare și tranzitorii și au apărut în timpul primelor 3 săptămâni după începerea tratamentului. Ulterior, acestea au scăzut progresiv pe parcursul următoarelor săptămâni.

#### *Reacții la nivelul locului de administrare a injecției*

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, reacțiile la nivelul locului de administrare a injecției au fost raportate la 3,9% din pacienții tratați cu Lyxumia, în timp ce acestea au fost raportate la 1,4% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor au avut intensitate ușoară și, de obicei, nu au determinat întreruperea tratamentului.

#### *Imunogenitate*

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-lixisenatidă, ca urmare a tratamentului cu Lyxumia și, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, din studiile controlate cu placebo, 69,8% din pacienții tratați cu lixisenatidă au prezentat un status pozitiv al anticorpilor. Proporția pacienților cu anticorpi pozitivi a fost similară la încheierea întregii perioade de tratament, cu durata de 76 de săptămâni. La încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, 32,2% din pacienții cu status pozitiv al anticorpilor au prezentat o concentrație a anticorpilor peste limita inferioară de cuantificare, iar la încheierea întregii perioade de tratament, cu durata de 76 de săptămâni, 44,7% din pacienți au prezentat o concentrație a anticorpilor peste limita inferioară de cuantificare. După oprirea tratamentului, statusul anticorpilor a fost urmărit la unii dintre pacienții cu anticorpi pozitivi; proporția a scăzut la aproximativ 90% în decurs de 3 luni și la 30% după 6 luni sau peste.

Modificarea valorilor HbA<sub>1c</sub> față de momentul inițial a fost similară, indiferent de statusul anticorpilor (pozitiv sau negativ).



Dintre pacienții tratați cu lixisenatidă la care s-a efectuat determinarea HbA<sub>1c</sub>, 79,3% au prezentat fie un status al anticorpilor negativ, fie o concentrație a acestora sub limita inferioară de cuantificare, iar ceilalți 20,7% din pacienți au prezentat o concentrație cuantificată de anticorpi. În cadrul subgrupului de pacienți (5,2%) cu cele mai mari concentrații ale anticorpilor, îmbunătățirea medie a valorii HbA<sub>1c</sub> în Săptămâna 24 și în Săptămâna 76 s-a încadrat într-un interval relevant clinic; cu toate acestea, a existat o variabilitate a răspunsului glicemic, iar 1,9% nu au prezentat scăderea valorii HbA<sub>1c</sub>.

Statusul anticorpilor (pozitiv sau negativ) nu are caracter predictiv pentru reducerea valorii HbA<sub>1c</sub> în cazul fiecărui pacient în parte.

Nu a existat nicio diferență privind profilul global de siguranță la pacienți, indiferent de statusul anticorpilor, cu excepția unei creșteri a incidenței reacțiilor la nivelul locului de administrare a injecției (de 4,7% la pacienții cu anticorpi pozitivi, comparativ cu 2,5% la pacienții fără anticorpi, pe parcursul întregii perioade de tratament). Majoritatea reacțiilor la nivelul locului de administrare a injecției au fost ușoare, indiferent de statusul anticorpilor.

Nu a existat o reactivitate încrucișată fie față de glucagonul nativ, fie față de GLP-1 endogen.

#### *Reacții alergice*

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, reacțiile alergice posibil asociate cu administrarea lixisenatidei (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost raportate la 0,4% din pacienții tratați cu lixisenatidă, în timp ce reacțiile alergice posibil asociate cu administrarea placebo au apărut la mai puțin de 0,1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile anafilactice au fost raportate la 0,2% din pacienții tratați cu lixisenatidă, față de nicio reacție anafilactică în grupul cărui i s-a administrat placebo. Majoritatea acestor reacții adverse raportate au fost ușoare ca grad de severitate.

În studiile clinice cu lixisenatidă a fost raportat un caz de reacție anafilactoidă.

#### *Frecvența cardiacă*

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, a fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 μg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie (0,8% față de <0,1%) și palpitații (1,5% față de 0,8%).

#### *Întreruperea tratamentului*

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, incidența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 7,4% pentru Lyxumia, comparativ cu 3,2% în grupul cărui i s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului în cadrul grupului tratat cu lixisenatidă au fost greața (3,1%) și vărsăturile (1,2%).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Pe parcursul studiilor clinice, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost administrate doze de până la 30 μg lixisenatidă, de două ori pe zi, în cadrul unui studiu cu durata de 13 săptămâni. A fost observată o creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului, iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, analogi ai peptidului-1 asemănător glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ03

#### Mecanism de acțiune

Lixisenatida este un agonist selectiv al receptorului GLP-1. Receptorul GLP-1 este ținta GLP-1 nativ, un hormon endogen din clasa incretinelor, care potențează secreția de insulină dependentă de glucoză din celulele beta-pancreatice.

Acțiunea lixisenatidei este mediată prin intermediul unei interacțiuni specifice cu receptorii GLP-1, care duce la o creștere a concentrației intracelulare de adenzin monofosfat ciclic (AMPC). Lixisenatida stimulează secreția de insulină atunci când glicemia este crescută, dar nu și în cazul normoglicemiei, ceea ce limitează riscul de hipoglicemie. În paralel, secreția de glucagon este suprimată. În cazul apariției hipoglicemiei, mecanismul de compensare prin secreția de glucagon este păstrat.

O injecție pre-prandială de lixisenatida încetinește evacuarea gastrică, scăzând astfel viteza cu care glucoza derivată din alimentele ingerate apare în circulație.

#### Efecte farmacodinamice

În cazul administrării o dată pe zi, lixisenatida îmbunătățește controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin intermediul efectelor imediate și susținute de scăderea glicemiei atât post-prandial, cât și în condiții de repaus alimentar.

Acest efect asupra glicemiei post-prandiale a fost confirmat în cadrul unui studiu cu durata de 4 săptămâni, comparativ cu liraglutida în doză de 1,8 mg, administrată o dată pe zi în asociere cu metformină. După o masă test, scăderea valorilor  $ASC_{0:30-4:30 \text{ ore}}$  ale glicemiei față de momentul inițial a fost de: -12,61 ore\*mmol/l (-227,25 ore\*mg/dl) în grupul tratat cu lixisenatidă și -4,04 ore\*mmol/l (-72,83 ore\*mg/dl) în grupul tratat cu liraglutidă. Acest efect a fost confirmat și în cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni, comparativ cu liraglutida administrată înainte de micul dejun, ambele asociate cu insulină glargin administrată cu sau fără metformină.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică pentru Lyxumia au fost evaluate în cadrul a nouă studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus 4508 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (2869 pacienți randomizați pentru tratamentul cu lixisenatidă, 47,5% bărbați și 52,5% femei, iar 517 aveau vârsta  $\geq 65$  ani).

Eficacitatea Lyxumia a fost evaluată și în două studii randomizate deschise, controlate cu tratament activ (comparativ cu exenatida sau cu insulina glulizin), precum și în cadrul unui studiu cu administrare în timpul mesei (în total 1067 pacienți randomizați pentru tratamentul cu lixisenatidă).

Eficacitatea și siguranța Lyxumia la pacienții cu vârsta peste 70 ani au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat cu placebo, consacrat în mod specific acestei populații (176 pacienți randomizați pentru tratamentul cu lixisenatidă, inclusiv 62 pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de evaluare a efectului cardiovascular (ELIXA), au fost înrolați 6068 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu antecedente de sindrom coronarian acut (3034 pacienți randomizați la tratamentul cu lixisenatidă, inclusiv 198 pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani și 655 pacienți cu insuficiență renală moderată).

În studiile de fază III finalizate, s-a observat că aproximativ 90% din pacienți au putut fi menținuți la doza unică zilnică de întreținere de 20 µg Lyxumia la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni.

- Controlul glicemic

Tratament asociat cu medicamente antidiabetice orale

La încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, Lyxumia asociată cu metformina, cu o sulfoniluree, cu pioglitazona sau cu o asociere a acestor medicamente a demonstrat reduceri semnificative statistic față de placebo ale valorilor HbA<sub>1c</sub>, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și ale glicemiei post-prandiale la două ore după o masă test (tabelele 2 și 3). Reducerea valorilor HbA<sub>1c</sub> a fost semnificativă în cazul administrării o dată pe zi, fie dimineața, fie seara. Acest efect asupra HbA<sub>1c</sub> s-a menținut în cadrul studiilor desfășurate pe o perioadă îndelungată, de până la 76 de săptămâni.

Tratament asociat la metformina în monoterapie

Tabelul 2: Studii controlate cu placebo privind asocierea cu metformină (rezultate după 24 de săptămâni)

	Metformină ca tratament de fond				
	Lixisenatidă 20 µg (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatidă 20 µg		Placebo (N=170)
			Dimineața (N=255)	Seara (N=255)	
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
La momentul inițial	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacienți (%) care obțin HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Greutate corporală medie (kg)</b>					
La momentul inițial	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

În cadrul unui studiu controlat cu tratament activ, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, Lyxumia administrat o dată pe zi a demonstrat o reducere a valorii HbA<sub>1c</sub> de -0,79%, comparativ cu -0,96% pentru tratamentul cu exenatidă administrată de două ori pe zi, cu o diferență medie de 0,17% între tratamente (ÎI 95%: 0,033, 0,297), iar o proporție similară de pacienți a obținut o valoare a HbA<sub>1c</sub> sub 7% în grupul tratat cu lixisenatidă (48,5%) și în grupul tratat cu exenatidă (49,8%). Incidența episoadelor de greață a fost de 24,5% în grupul tratat cu lixisenatidă, comparativ cu 35,1% în grupul tratat cu exenatidă de două ori pe zi, iar incidența hipoglicemiei simptomatice la lixisenatidă a fost 2,5% pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, comparativ cu 7,9% în grupul tratat cu exenatidă.

În cadrul unui studiu deschis, cu durata de 24 de săptămâni, administrarea lixisenatidei înaintea mesei principale a zilei a fost non-inferioară administrării lixisenatidei înaintea micului dejun, în ceea ce privește scăderea valorilor HbA<sub>1c</sub> [modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate (LS – *Least Squared*): -0,65%, față de -0,74%]. Scăderi similare ale valorilor HbA<sub>1c</sub> au fost observate

indiferent care dintre mese a fost masa principală (micul dejun, prânzul sau cina). La încheierea studiului, 43,6% (grupul cu administrare înainte de masa principală) și 42,8% (grupul cu administrare înainte de micul dejun) din pacienți au obținut valori ale HbA<sub>1c</sub> mai mici de 7%. În grupul cu administrare înainte de masa principală și, respectiv, în grupul cu administrare înainte de micul dejun, greața a fost raportată la 14,7% și, respectiv, la 15,5% din pacienți, iar hipoglicemia simptomatică la 5,8% și, respectiv, la 2,2% din pacienți.

*Tratament asociat la o sulfoniluree administrată în monoterapie sau în asociere cu metformină*

Tabelul 3: Studiu controlat cu placebo privind asocierea cu o sulfoniluree (rezultate după 24 de săptămâni)

	Sulfoniluree ca tratament de fond administrată cu sau fără metformină	
	Lixisenatidă 20 µg (N=570)	Placebo (N=286)
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
La momentul inițial	8,28	8,22
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,85	-0,10
<b>Pacienți (%) care obțin HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Greutate corporală medie (kg)</b>		
La momentul inițial	82,58	84,52
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-1,76	-0,93

*Tratament asociat la pioglitazonă administrată în monoterapie sau în asociere cu metformină*

În cadrul unui studiu clinic, asocierea lixisenatidei la tratamentul cu pioglitazonă în monoterapie sau administrată cu metformină, la pacienți care nu erau controlați în mod adecvat cu pioglitazonă, a determinat o scădere a valorii HbA<sub>1c</sub> de 0,90% la încheierea perioadei principale de tratament cu durata de 24 de săptămâni, față de momentul inițial, comparativ cu o scădere de 0,34% față de momentul inițial în grupul cărui i s-a administrat placebo. La încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, 52,3% din pacienții tratați cu lixisenatidă au obținut o valoare a HbA<sub>1c</sub> sub 7%, comparativ cu 26,4% din grupul cărui i s-a administrat placebo.

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, greața a fost raportată la 23,5% din pacienții grupului tratat cu lixisenatidă, comparativ cu 10,6% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo, iar hipoglicemia simptomatică a fost raportată la 3,4% din pacienții tratați cu lixisenatidă, comparativ cu 1,2% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo.

*Tratament asociat la o insulină bazală*

Administrarea Lyxumia în asociere numai cu insulină bazală sau în dublă asociere cu o insulină bazală și metformină sau în dublă asociere cu o insulină bazală și o sulfoniluree a determinat scăderi semnificative statistic comparativ cu placebo ale valorilor HbA<sub>1c</sub> și ale glicemiei determinate la 2 ore post-prandial, după o masă test.

Tabelul 4: Studii controlate cu placebo privind asocierea cu o insulină bazală (rezultate după 24 de săptămâni)

	Insulină bazală ca tratament de fond În monoterapie sau în asociere cu metformină		Insulină bazală ca tratament de fond În monoterapie sau în asociere cu o sulfoniluree *	
	Lixisenatidă 20 µg (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatidă 20 µg (N=154)	Placebo (N=157)
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
La momentul inițial	8,39	8,38	8,53	8,53
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacienți (%) care obțin HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Durata medie a tratamentului cu insulină bazală la momentul inițial (ani)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Modificare medie a dozei de insulină bazală (U)</b>				
La momentul inițial	53,62	57,65	24,87	24,11
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Greutate corporală medie (kg)</b>				
La momentul inițial	87,39	89,11	65,99	65,60
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* efectuat la pacienți asiatici

Un studiu clinic a fost efectuat la pacienți la care nu a fost administrată niciodată insulină, controlați insuficient cu medicamente antidiabetice orale. Acest studiu a avut o perioadă inițială de 12 săptămâni, în care a fost introdusă și ajustată doza de insulină glargin, și o perioadă de tratament cu durata de 24 de săptămâni, în timpul căreia pacienților li s-a administrat lixisenatidă sau placebo în asociere cu insulină glargin și metformină, administrată cu sau fără tiazolidindione. Pe parcursul acestei perioade de tratament s-a continuat ajustarea dozei de insulină glargin.

Pe parcursul perioadei inițiale cu durata de 12 săptămâni, asocierea și ajustarea dozei de insulină glargin a determinat o scădere de aproximativ 1% a valorii HbA<sub>1c</sub>. Asocierea lixisenatidei a determinat o scădere semnificativ mai mare a valorii HbA<sub>1c</sub>, de 0,71% în grupul tratat cu lixisenatidă, comparativ cu 0,40% în grupul cărui i s-a administrat placebo. La încheierea perioadei de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, 56,3% din pacienții tratați cu lixisenatidă au obținut o valoare a HbA<sub>1c</sub> sub 7%, comparativ cu 38,5% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo.

Pe parcursul perioadei de tratament cu durata de 24 săptămâni, 22,4% din pacienții tratați cu lixisenatidă au raportat cel puțin un eveniment de hipoglicemie simptomatică, comparativ cu 13,5% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu lixisenatidă a fost crescută, în principal, pe parcursul primelor 6 săptămâni de tratament și, ulterior, a fost similară cu cea din grupul cărui i s-a administrat placebo.

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, efectuat pentru a evalua intensificarea insulinoterapiei, au fost înrolați pacienți cu diabet zaharat de tip 2, aflați în tratament cu insulină bazală în asocieră cu 1 până la 3 medicamente antidiabetice orale. După 12 săptămâni în care a fost titrată optim insulina glargin, asociată sau neasociată cu metformină, pacienții care nu erau controlați în mod adecvat au fost randomizați pentru a li se asocia la tratament fie lixisenatidă administrată în doză unică zilnic, fie insulină glulizin administrată în doză unică zilnic (ambele administrate înainte de cea mai importantă masă a zilei) sau insulină glulizin administrată de trei ori pe zi, timp de 26 săptămâni.

Diferența cu care a scăzut valoarea HbA<sub>1c</sub> a fost comparabilă între grupuri (tabelul 5).

Spre deosebire de cele două scheme de tratament cu insulină glulizin, lixisenatida a scăzut greutatea corporală (tabelul 5).

Frecvența evenimentelor simptomatice de hipoglicemie a fost mai mică în cazul lixisenatidei (36%), comparativ cu insulina glulizin administrată o dată pe zi sau de trei ori pe zi (47% și, respectiv, 52%).

Tabelul 5: Studiu controlat cu tratament activ, în asocieră cu insulină bazală administrată cu sau fără metformină (rezultate după 26 săptămâni) – populația în intenție de tratament modificată (mITT) și populația de siguranță

	Lixisenatidă	Insulină glulizin administrată o dată pe zi	Insulină glulizin administrată de trei ori pe zi
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,63	-0,58	-0,84
Diferența medie cu metoda celor mai mici pătrate (eroare standard), lixisenatidă față de (Î 95%)		-0,05 (0,059) (între -0,170 și 0,064)	0,21 (0,059) (între 0,095 și 0,328)
<b>Greutate corporală medie</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,63	+1,03	+1,37
Diferența medie cu metoda celor mai mici pătrate (eroare standard), lixisenatidă față de (Î 95%)		-1,66 (0,305) (între -2,257 și -1,062)	-1,99 (0,305) (între -2,593 și -1,396)*

\*p<0,0001

- Glicemia în condiții de repaus alimentar

În studii controlate cu placebo, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, scăderea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar obținută cu tratamentul cu Lyxumia a variat între 0,42 mmol/l și 1,19 mmol/l (între 7,6 mg/dl și 21,4 mg/dl), față de momentul inițial.

- Glicemia post-prandială

Tratamentul cu Lyxumia a determinat scăderi superioare din punct de vedere statistic față de placebo ale valorilor glicemiei determinate la 2 ore post-prandial, după o masă test, indiferent de tratamentul de fond. În cadrul tuturor studiilor în care s-a determinat glicemia post-prandială, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, scăderea valorilor glicemiei cu Lyxumia a variat între 4,51 mmol/l și 7,96 mmol/l (între 81,2 mg/dl și 143,3 mg/dl), față de momentul inițial; 26,2% până la 46,8% din pacienți au prezentat o valoare a glicemiei la 2 ore post-prandial sub 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Greutate corporală

În toate studiile controlate, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, tratamentul cu Lyxumia în asociere cu metformină și/sau cu o sulfoniluree a determinat o modificare continuă a greutății corporale față de momentul inițial, într-un interval cuprins între -1,76 kg și -2,96 kg. O modificare a greutății corporale față de momentul inițial, cuprinsă între -0,38 kg și -1,80 kg, a fost, de asemenea, observată la pacienții tratați cu lixisenatidă, cărora li se administrează doze stabile de insulină bazală, în monoterapie sau în asociere cu metformină sau cu o sulfoniluree.

În cazul pacienților la care s-a inițiat recent tratamentul cu insulină, greutatea corporală a rămas aproape nemodificată în grupul tratat cu lixisenatidă, în timp ce o creștere a acesteia a fost observată în grupul cărui i s-a administrat placebo.

În studiile defășurate pe o perioadă îndelungată, cu durată de până la 76 de săptămâni, scăderea greutății corporale s-a menținut.

Scăderea greutății corporale este independentă de apariția stărilor de greață și vărsăturilor.

- Funcția celulelor beta

Studiile clinice cu Lyxumia evidențiază îmbunătățirea funcției celulelor beta, conform determinărilor efectuate cu modelul de evaluare a homeostaziei funcției celulelor beta (HOMA-β).

La pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n=20), au fost demonstrate restabilirea secreției de insulină din faza întâi și îmbunătățirea secreției de insulină din faza a doua după o doză unică de Lyxumia, ca răspuns la administrarea unui bolus intravenos de glucoză.

- Evaluare cardiovasculară

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu a fost observată creșterea frecvenței cardiace medii în niciunul dintre studiile de fază III controlate cu placebo.

În studii de fază III controlate cu placebo au fost observate scăderi ale tensiunii arteriale medii sistolice și diastolice de până la 2,1 mmHg și, respectiv, 1,5 mmHg.

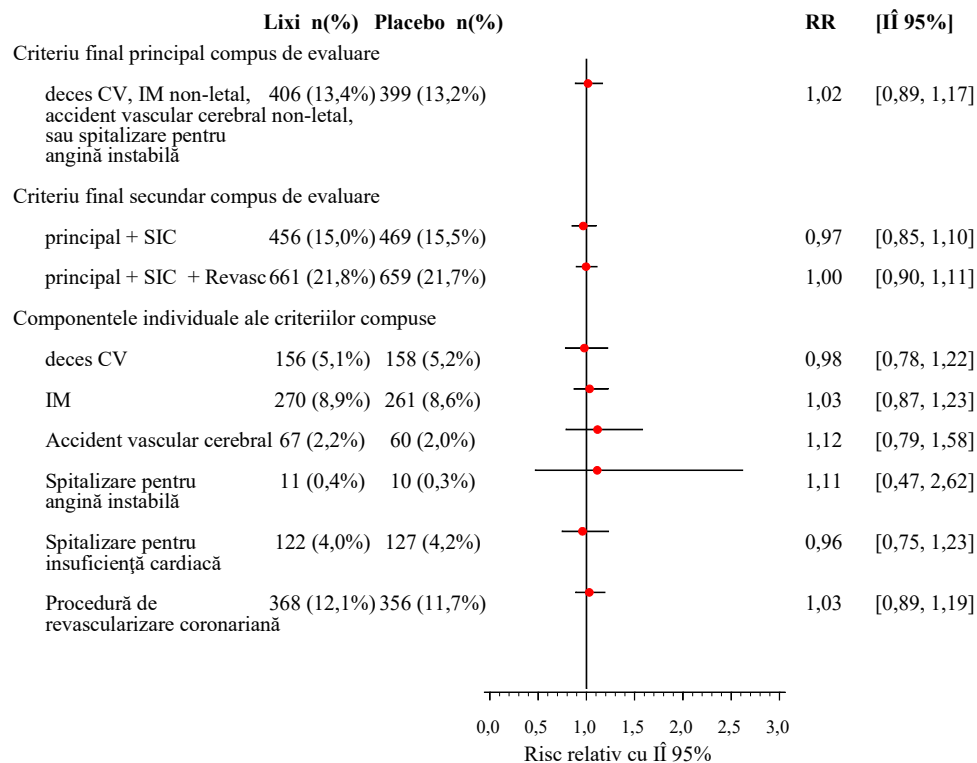
Studiul ELIXA a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional, care a evaluat efectele cardiovasculare (CV) pe parcursul tratamentului cu lixisenatidă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după un sindrom coronarian acut recent.

În total, 6068 pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie placebo, fie lixisenatidă în doză de 20 μg (după o doză inițială de 10 μg administrată în timpul primelor 2 săptămâni).

Nouăzeci și șase la sută din pacienți au finalizat studiul în ambele brațe de tratament, în conformitate cu protocolul, iar statusul vital a fost aflat la finalul studiului pentru 99,0% din pacienții din grupul cu lixisenatidă și, respectiv, pentru 98,6% din pacienții din grupul cu placebo. Durata mediană a tratamentului a fost de 22,4 luni în grupul cu lixisenatidă și de 23,3 luni în grupul cu placebo, iar durata mediană a perioadei de urmărire din studiu a fost de 25,8 luni și, respectiv, 25,7 luni. Valoarea medie a HbA1c (±DS) în grupul cu lixisenatidă a fost de 7,72 (±1,32)% la momentul inițial și de 7,46 (±1,51)% după 24 luni, iar în grupul cu placebo de 7,64 (±1,28)% la momentul inițial și de 7,61 (±1,48)% după 24 luni.

Rezultatele criteriilor finale principale și secundare compuse de evaluare a eficacității și rezultatele pentru toate componentele individuale ale criteriilor compuse sunt prezentate în Figura 1.

**Figura 1: Grafic de tip Forest plot: analize ale fiecărui eveniment cardiovascular în parte – populația în intenție de tratament (ITT)**



CV: cardiovascular, IM: infarct miocardic, SIC: spitalizare pentru insuficiență cardiacă, Revasc: procedură de revascularizare coronariană, RR: risc relativ, ÎI: interval de încredere.

### Vârșnici

#### *Persoane cu vârsta $\geq 70$ ani*

Eficacitatea și siguranța lixisenatidei la persoane cu vârsta  $\geq 70$  ani și diabet zaharat de tip 2 au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei durate de 24 săptămâni. Au fost excluși pacienții vulnerabili, inclusiv pacienții cu risc de malnutriție, pacienții cu evenimente cardiovasculare recente și pacienții cu disfuncție cognitivă moderată până la severă. Au fost randomizați în total 350 de pacienți (raport de randomizare 1:1). În total, 37% din pacienți aveau vârsta  $\geq 75$  ani (N=131) și 31% prezentau insuficiență renală moderată (N=107). Pacienții au fost tratați cu terapie de fond cu doză(e) stabilă(e) de medicament(e) antidiabetic(e) oral(e) (MAO) și/sau insulină bazală. Pentru terapia de fond, nu au fost utilizate în asociere cu insulina bazală medicamente sulfonilureice sau glinide.

Lixisenatida a determinat ameliorări semnificative ale valorilor HbA1c (modificare de -0,64% față de placebo; ÎI 95%: între -0,810% și -0,464%;  $p < 0,0001$ ), față de o valoare medie a HbA1c la momentul inițial de 8,0%.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lyxumia la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, viteza de absorbție a lixisenatidei este rapidă și nu este influențată de doza administrată. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, indiferent de doză și de administrarea lixisenatidei în doză unică sau în doze multiple, valoarea mediană a  $t_{max}$  este cuprinsă între 1 și 3,5 ore. Nu există diferențe relevante clinic din perspectiva vitezei de absorbție în cazul administrării subcutanate a lixisenatidei la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului.

### Distribuție

Lixisenatida se fixează în proporție moderată (55%) de proteinele umane.

Volumul aparent de distribuție după administrarea subcutanată a lixisenatidei ( $V_z/F$ ) este de aproximativ 100 l.

### Metabolizare și eliminare

Întrucât este un peptid, lixisenatida este eliminată prin filtrare glomerulară, urmată de resorbție tubulară și de degradare metabolică ulterioară, ceea ce determină formarea de peptide de dimensiuni mai mici și de aminoacizi, care sunt reintroduși în metabolismul proteic.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după administrarea unor doze multiple, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal a fost de aproximativ 3 ore, iar clearance-ul mediu aparent ( $Cl/F$ ) de aproximativ 35 l/oră.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 60-90 ml/min, calculat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault), moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-30 ml/min), valorile ASC au crescut cu 46%, 51% și, respectiv, cu 87%.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală, nu s-a efectuat niciun studiu de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică acută sau cronică. Nu se anticipează ca disfuncția hepatică să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

#### *Sex*

Sexul nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei.

#### *Rasă*

Originea etnică nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei, pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică efectuate la subiecți caucazieni, japonezi și chinezi.

#### *Vârstnici*

Vârsta nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei. Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți vârstnici fără diabet zaharat, administrarea a 20 μg lixisenatidă a determinat o creștere medie a ASC a lixisenatidei cu 29% la persoanele vârstnice (11 subiecți cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani și 7 subiecți cu vârsta de 75 ani și peste), comparativ cu 18 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 ani, probabil legată de reducerea funcției renale în cadrul grupei cu vârsta mai mare.

#### *Greutate corporală*

Greutatea corporală nu are niciun efect relevant clinic asupra ASC a lixisenatidei.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice și toxicologice privind evaluarea siguranței.

În studii pentru determinarea carcinogenității după administrare subcutanată, cu durata de 2 ani, a fost observată apariția tumorilor tiroidiene cu celule C, neletale, la șobolan și la șoarece și se consideră a fi determinate de un mecanism non-genotoxic mediat de către receptorii GLP-1, la care rozătoarele sunt în mod special sensibile. Hiperplazia celulelor C și adenomul au fost observate la șobolan pentru toate dozele și nu a putut fi stabilită o doză la care nu se observă reacții adverse (NOAEL). La șoarece, aceste efecte au apărut la un indice de expunere mai mare de 9,3 ori, comparativ cu expunerea la om pentru doza terapeutică. La șoarece, nu a fost observat carcinom cu celule C, iar la șobolan, carcinomul cu celule C a apărut la un indice de expunere de 900 ori mai mare comparativ cu expunerea la om pentru doza terapeutică. În studiul pentru determinarea carcinogenității după administrare subcutanată la șoarece, cu durata de 2 ani, au fost observate 3 cazuri de adenocarcinom la nivelul endometrului în grupul cu doza medie, cu o creștere semnificativă statistic care corespunde unui indice de expunere de 97 ori mai mare. Nu a fost demonstrat niciun efect asociat cu tratamentul.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra fertilității la masculul și la femela de șobolan.

La câinele tratat cu lixisenatidă, au fost observate leziuni reversibile testiculare și epididimale. La bărbatul sănătos, nu a fost observat niciun efect corespunzător asupra spermatogenezei.

În studii privind dezvoltarea embrio-fetală, au fost observate la șobolan malformații, întârzierea creșterii, întârzierea osificării și efecte asupra scheletului pentru toate dozele (indice de expunere de 5 ori mai mare comparativ cu expunerea la om), iar la iepure pentru doze mari (indice de expunere de 32 ori mai mare comparativ cu expunerea la om) de lixisenatidă. La ambele specii, a existat o ușoară toxicitate la mamă, care a constat în scăderea consumului de alimente și reducerea greutatei corporale. Creșterea neonatală a fost redusă la masculii de șobolan expuși la doze mari de lixisenatidă în timpul ultimei perioade de gestație și al alăptării, cu observarea unei mortalități ușor crescute a puilor.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Glicerol 85%  
Acetat de sodiu trihidrat  
Metionină  
Metacrezol  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Soluție de hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3ani

*După prima utilizare:* 14 zile

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra la distanță de pereții congelatorului.

#### *După prima utilizare*

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

A nu se păstra cu un ac atașat. A se ține capacul pe stiloul injector (pen), pentru a-l proteja de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cartuș din sticlă de tip I cu un piston din cauciuc (bromobutilic), capsă fără filet (din aluminiu), sertizată cu o garnitură laminată (din cauciuc bromobutilic pe partea interioară și din poliizopren spre exterior). Fiecare cartuș este fixat într-un stilou injector (pen) jetabil.

#### Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de culoare verde conține 3 ml de soluție, care eliberează 14 doze a câte 10 µg.

Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut, de culoare verde.

#### Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

Fiecare stilou injector preumplut de culoare violet conține 3 ml de soluție, care eliberează 14 doze a câte 20 µg.

Cutie cu 1, 2 și 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, de culoare violet.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Lyxumia nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Lyxumia poate fi utilizat împreună cu ace pentru stilouri injectoare (pen-uri) jetabile, cu calibrul cuprins între 29 și 32. Acele pentru stilouri injectoare (pen-uri) nu sunt incluse.

Pacientul trebuie instruit să arunce acul după fiecare utilizare, în conformitate cu reglementările locale, și să păstreze stiloul fără ac atașat. Aceasta ajută la prevenirea contaminării și a potențialei înfundări a acului. Stiloul injector (pen-ul) trebuie utilizat numai de către un singur pacient.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă

EU/1/12/811/001 (1 stilou injector (pen) preumplut)

Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

EU/1/12/811/002 (1 stilou injector (pen) preumplut)

EU/1/12/811/003 (2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute)

EU/1/12/811/004 (6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute)

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 01 februarie 2013

Data ultimei reautorizări: 18 septembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

### Ambalaj pentru inițierea tratamentului

Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă

Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 10 micrograme ( $\mu\text{g}$ ) (50  $\mu\text{g}$  pe ml).

### Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 20 micrograme ( $\mu\text{g}$ ) (100  $\mu\text{g}$  pe ml).

### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține metacrezol 540 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injectabil)

Soluție limpede, incoloră

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Lyxumia este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemizante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic în cazul în care acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza de inițiere: schema de tratament se inițiază cu o doză de 10  $\mu\text{g}$  lixisenatidă, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se inițiază administrarea unei doze fixe de întreținere a 20  $\mu\text{g}$  lixisenatidă, o dată pe zi.

În cazul asocierii Lyxumia la tratamentul existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

În cazul asocierii Lyxumia la tratamentul existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

Lyxumia nu trebuie administrat în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Utilizarea Lyxumia nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, în cazul utilizării în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, este posibil să fie necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 5.2).

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea lixisenatidei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Lyxumia trebuie administrat injectabil subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului. Lyxumia nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Injecția se administrează o dată pe zi, cu cel mult o oră înainte de oricare dintre mesele zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lyxumia să fie administrată înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată injectabil cu cel mult o oră înainte de următoarea masă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, nu există experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei și aceasta nu trebuie utilizată la această grupă de pacienți. Lixisenatida nu trebuie utilizată pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (*glucagon like peptide 1* - GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate puține evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reluat tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

#### Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Hipoglicemie

Pacienții tratați cu Lyxumia în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2). Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

### Asocieri cu alte medicamente

Evacuarea gastrică întârziată asociată cu lixisenatida, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatida trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, la pacienții care necesită supraveghere clinică atentă sau prezintă un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate la pct. 4.5.

### Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP-4).

### Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

### Excipienți

Acest medicament conține metacrezol, care poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Lixisenatida este un peptid și nu este metabolizată de către citocromul P450. În studii *in vitro*, lixisenatida nu a influențat activitatea izoenzimelor citocromului P450 sau a transportorilor umani testați.

Evacuarea gastrică întârziată, asociată cu lixisenatida, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Pacienții tratați cu medicamente care fie prezintă un indice terapeutic îngust, fie necesită o supraveghere clinică atentă trebuie urmăriți îndeaproape, în special în momentul inițierii tratamentului cu lixisenatidă. Aceste medicamente trebuie administrate într-un mod standardizat față de momentul administrării lixisenatidei. Dacă astfel de medicamente trebuie administrate în timpul mesei, pacienții trebuie sfătuiți ca, dacă este posibil, să le utilizeze în timpul unei mese la care nu se administrează lixisenatida.

În cazul medicamentelor administrate pe cale orală, a căror eficacitate depinde, în mod special, de atingerea concentrațiilor prag, cum sunt antibioticele, pacienții trebuie sfătuiți să le administreze cu cel puțin 1 oră înainte sau la 4 ore după injecția cu lixisenatidă.

Formele farmaceutice gastrorezistente care conțin substanțe sensibile la digestia gastrică trebuie administrate cu 1 oră înainte de injecția cu lixisenatidă sau la 4 ore după injecția cu lixisenatidă.

### Paracetamol

Paracetamolul a fost utilizat ca un medicament model pentru a evalua efectul lixisenatidei asupra evacuării gastrice. După administrarea unei doze unice de paracetamol a 1000 mg, ASC și  $t_{1/2}$  ale paracetamolului nu au fost modificate, indiferent de momentul administrării acestuia (înainte sau după injecția cu lixisenatidă). În cazul administrării cu 1 oră sau cu 4 ore după o doză de 10  $\mu$ g lixisenatidă,  $C_{max}$  a

paracetamolului a scăzut cu 29% și, respectiv, cu 31%, iar  $t_{max}$  median a fost prelungit cu 2,0 ore și, respectiv, 1,75 ore. O prelungire suplimentară a  $t_{max}$  și o scădere a  $C_{max}$  ale paracetamolului sunt anticipate pentru doza de întreținere de 20  $\mu$ g.

Nu au fost observate efecte asupra  $C_{max}$  și  $t_{max}$  ale paracetamolului atunci când paracetamolul a fost administrat cu 1 oră înaintea lixisenatidei.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol, dar prelungirea  $t_{max}$  observată în cazul administrării paracetamolului la 1-4 ore după lixisenatidă trebuie avută în vedere în situația în care este necesară instalarea rapidă a acțiunii, din motive de eficacitate.

### Contraceptive orale

După administrarea unei doze unice de medicament contraceptiv oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) cu 1 oră înainte sau la 11 ore după administrarea a 10  $\mu$ g lixisenatidă, valorile  $C_{max}$ , ASC,  $t_{1/2}$  și  $t_{max}$  ale etinilestradiolului și levonorgestrelului nu au fost modificate.

Administrarea contraceptivelor orale cu 1 oră înainte sau la 4 ore după administrarea lixisenatidei nu a influențat ASC și  $t_{1/2}$  ale etinilestradiolului și levonorgestrelului, în timp ce  $C_{max}$  a etinilestradiolului a scăzut cu 52% și, respectiv, cu 39%, iar  $C_{max}$  a levonorgestrelului a scăzut cu 46% și, respectiv, cu 20% și  $t_{max}$  median a fost prelungit cu 1 până la 3 ore.

Reducerea  $C_{max}$  are o relevanță clinică limitată și nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.

### Atorvastatină

În cazul administrării lixisenatidei în doză de 20  $\mu$ g în asociere cu atorvastatina în doză de 40 mg, dimineța, timp de 6 zile, expunerea la atorvastatină nu a fost influențată, în timp ce  $C_{max}$  a scăzut cu 31%, iar  $t_{max}$  a fost prelungit cu 3,25 ore.

Nu a fost observată o astfel de creștere a  $t_{max}$  atunci când atorvastatina a fost administrată seara, iar lixisenatida dimineța, însă valorile ASC și  $C_{max}$  ale atorvastatinei au crescut cu 27% și, respectiv, cu 66%.

Aceste modificări nu sunt relevante clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă.

### Warfarină și alți derivați cumarinici

După administrarea warfarinei în doză de 25 mg în asociere cu doze repetate a 20  $\mu$ g lixisenatidă, nu au existat efecte asupra valorilor ASC sau INR (*International Normalized Ratio*), în timp ce  $C_{max}$  a fost redusă cu 19% și  $t_{max}$  a fost prelungit cu 7 ore.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de warfarină în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă; cu toate acestea, la pacienții tratați cu warfarină și/sau cu derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a valorilor INR în momentul inițierii sau finalizării tratamentului cu lixisenatidă.

### Digoxină

După administrarea în asociere a lixisenatidei în doză de 20  $\mu$ g și digoxinei în doză de 0,25 mg la starea de echilibru farmacocinetic, ASC a digoxinei nu a fost influențată. Intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatiche maxime,  $t_{max}$  al digoxinei a fost prelungit cu 1,5 ore, iar  $C_{max}$  a fost redusă cu 26%.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină în cazul administrării asociate cu lixisenatidă.

### Ramipril

După administrarea în asociere a lixisenatidei în doză de 20  $\mu$ g și a ramiprilului în doză de 5 mg timp de 6 zile, ASC a ramiprilului a crescut cu 21%, în timp ce  $C_{max}$  a scăzut cu 63%. Valorile ASC și  $C_{max}$  ale metabolitului activ (ramiprilat) nu au fost influențate. Intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatiche maxime,  $t_{max}$  al ramiprilului și  $t_{max}$  al ramiprilatului au fost prelungiți cu aproximativ 2,5 ore.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de ramipril atunci când este în cazul administrării în asociere cu lixisenatidă.



## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei aflate la vârsta fertilă

Lyxumia nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție.

### Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea Lyxumia la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut riscul potențial pentru om. Lyxumia nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu Lyxumia trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Lyxumia se excretă în laptele uman. Lyxumia nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lixisenatida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul utilizării în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pacienții trebuie sfătuiți să își ia măsuri de precauție pentru a evita apariția hipoglicemiei în timp ce conduc vehicule și folosesc utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Peste 2600 pacienți au fost tratați cu Lyxumia fie în monoterapie, fie în asociere cu metformină, cu o sulfoniluree (administrată cu sau fără metformină) sau cu o insulină bazală (administrată cu sau fără metformină, ori administrată cu sau fără o sulfoniluree) în cadrul a 8 studii ample de fază III, controlate cu placebo sau cu tratament activ.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul studiilor clinice au fost greața, vărsăturile și diareea. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare și tranzitorii.

În plus, au apărut hipoglicemie (atunci când Lyxumia a fost utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu o insulină bazală) și cefalee.

Reacțiile alergice au fost raportate la 0,4% din pacienții tratați cu Lyxumia.

### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor de fază III, controlate cu placebo și cu tratament activ, pe întreaga perioadă a tratamentului, sunt prezentate în tabelul 1. Tabelul prezintă reacțiile adverse care au apărut cu o incidență >5%, dacă frecvența a fost mai mare la pacienții tratați cu Lyxumia față de pacienții tratați cu toate medicamentele comparator. De asemenea, tabelul include reacții adverse apărute cu o frecvență ≥1% în grupul tratat cu Lyxumia, dacă frecvența a fost de 2 ori mai mare decât frecvența din grupurile cu tratament comparator.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente: ≥1/10; frecvente: ≥1/100 și <1/10; mai puțin frecvente: ≥1/1000 și <1/100; rare: ≥1/10000 și <1/1000; foarte rare: <1/10000.

În cadrul fiecărei grupe pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor de fază III, controlate cu placebo și cu tratament activ, pe întreaga perioadă a tratamentului (inclusiv perioada ulterioară perioadei principale de tratament, cu durată de 24 de săptămâni, în cadrul studiilor cu durată totală a tratamentului  $\geq 76$  de săptămâni).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<b>Infecții și infestări</b>		Gripă Infecții ale tractului respirator superior Cistită Infecții virale		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacție anafilactică	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie (în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu o insulină bazală)	Hipoglicemie (în asociere numai cu metformină)		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli Somnolență		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață Vărsături Diaree	Dispepsie		Golire gastrică întârziată
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colelitiază Colecistită	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Urticarie	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dorsalgii		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Prurit la nivelul locului de administrare a injecției		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Hipoglicemie*

La pacienții tratați cu Lyxumia în monoterapie, hipoglicemia simptomatică a apărut la 1,7% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 1,6% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cazul utilizării Lyxumia în asociere numai cu metformină, hipoglicemia simptomatică a apărut pe parcursul întregii perioade de tratament la 7,0% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 4,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții tratați cu Lyxumia în asociere cu o sulfoniluree și metformină, hipoglicemia simptomatică a apărut pe parcursul întregii perioade de tratament la 22,0% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 18,4% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 3,6%). În cazul utilizării Lyxumia în asociere cu o insulină bazală administrată cu sau fără metformină, hipoglicemia simptomatică a apărut pe parcursul întregii perioade de tratament la 42,1% din pacienții tratați cu lixisenatidă și la 38,9% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 3,2%).

Pe parcursul întregii perioade de tratament, în cazul administrării Lyxumia în asociere numai cu o sulfoniluree, hipoglicemia simptomatică a apărut la 22,7% din pacienții tratați cu lixisenatidă, față de 15,2% din cei cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 7,5%). În cazul administrării Lyxumia în asociere cu o sulfoniluree și o insulină bazală, hipoglicemia simptomatică a apărut la 47,2% din pacienții tratați cu lixisenatidă, comparativ cu 21,6% din cei cărora li s-a administrat placebo (diferența absolută 25,6%).

În general, incidența hipoglicemiei simptomatice severe a fost mai puțin frecventă (0,4% la pacienții tratați cu lixisenatidă și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo) în timpul întregii perioade de tratament din studiile de fază III controlate cu placebo.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Greața și vărsăturile au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni. Greața a avut o incidență mai mare în grupul tratat cu lixisenatidă (26,1%), comparativ cu grupul cărora i s-a administrat placebo (6,2%), iar incidența vărsăturilor a fost mai mare în grupul tratat cu lixisenatidă (10,5%), față de grupul cărora i s-a administrat placebo (1,8%). Cele mai multe dintre acestea au fost ușoare și tranzitorii și au apărut în timpul primelor 3 săptămâni după începerea tratamentului. Ulterior, acestea au scăzut progresiv pe parcursul următoarelor săptămâni.

#### *Reacții la nivelul locului de administrare a injecției*

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, reacțiile la nivelul locului de administrare a injecției au fost raportate la 3,9% din pacienții tratați cu Lyxumia, în timp ce acestea au fost raportate la 1,4% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor au avut intensitate ușoară și, de obicei, nu au determinat întreruperea tratamentului.

#### *Imunogenitate*

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-lixisenatidă, ca urmare a tratamentului cu Lyxumia și, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, din studiile controlate cu placebo, 69,8% din pacienții tratați cu lixisenatidă au avut un status pozitiv al anticorpilor. Proporția pacienților cu anticorpi pozitivi a fost similară la încheierea întregii perioade de tratament, cu durata de 76 de săptămâni. La încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, 32,2% din pacienții cu status pozitiv al anticorpilor au prezentat o concentrație a anticorpilor peste limita inferioară de cuantificare, iar la încheierea întregii perioade de tratament, cu durata de 76 de săptămâni, 44,7% din pacienți au prezentat o concentrație a anticorpilor peste limita inferioară de cuantificare. După oprirea tratamentului, statusul anticorpilor a fost urmărit la unii dintre pacienții cu anticorpi pozitivi; proporția a scăzut la aproximativ 90% în decurs de 3 luni și la 30% după 6 luni sau peste. Modificarea valorilor HbA<sub>1c</sub> față de momentul inițial a fost similară, indiferent de statusul anticorpilor (pozitiv sau negativ).

Dintre pacienții tratați cu lixisenatidă la care s-a efectuat determinarea HbA<sub>1c</sub>, 79,3% au prezentat fie un status al anticorpilor negativ, fie o concentrație a acestora sub limita inferioară de cuantificare, iar ceilalți 20,7% din pacienți au prezentat o concentrație cuantificată de anticorpi. În cadrul subgrupului de pacienți (5,2%) cu cele mai mari concentrații ale anticorpilor, îmbunătățirea medie a valorii HbA<sub>1c</sub> în Săptămâna 24 și în Săptămâna 76 s-a încadrat într-un interval relevant clinic; cu toate acestea, a existat o variabilitate a răspunsului glicemic, iar 1,9% nu au prezentat scăderea valorii HbA<sub>1c</sub>.

Statusul anticorpilor (pozitiv sau negativ) nu are caracter predictiv pentru reducerea valorii HbA<sub>1c</sub> în cazul fiecărui pacient în parte.

Nu a existat nicio diferență privind profilul global de siguranță la pacienți, indiferent de statusul anticorpilor, cu excepția unei creșteri a incidenței reacțiilor la nivelul locului de administrare a injecției (de 4,7% la pacienții cu anticorpi pozitivi, comparativ cu 2,5% la pacienții fără anticorpi, pe parcursul întregii perioade de tratament). Majoritatea reacțiilor la nivelul locului de administrare a injecției au fost ușoare, indiferent de statusul anticorpilor.

Nu a existat o reactivitate încrucișată fie față de glucagonul nativ, fie față de GLP-1 endogen.

#### *Reacții alergice*

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, reacțiile alergice posibil asociate cu administrarea lixisenatidei (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost raportate la 0,4% din pacienții tratați cu lixisenatidă, în timp ce reacțiile alergice posibil asociate cu administrarea placebo au apărut la mai puțin de 0,1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile anafilactice au fost raportate la 0,2% din pacienții tratați cu lixisenatidă, față de nicio reacție anafilactică în grupul cărui i s-a administrat placebo. Majoritatea acestor reacții adverse raportate au fost ușoare ca grad de severitate.

În timpul studiilor clinice cu lixisenatidă a fost raportat un caz de reacție anafilactoidă.

#### *Frecvența cardiacă*

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, a fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 μg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie (0,8% față de <0,1%) și palpitații (1,5% față de 0,8%).

#### *Întreruperea tratamentului*

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, incidența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 7,4% pentru Lyxumia, comparativ cu 3,2% în grupul cărui i s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului în cadrul grupului tratat cu lixisenatidă au fost greața (3,1%) și vărsăturile (1,2%).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Pe parcursul studiilor clinice, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost administrate doze de până la 30 μg lixisenatidă, de două ori pe zi, în cadrul unui studiu cu durata de 13 săptămâni. A fost observată o creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului, iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, analogi ai peptidului-1 asemănător glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ03

#### Mecanism de acțiune

Lixisenatida este un agonist selectiv al receptorului GLP-1. Receptorul GLP-1 este ținta GLP-1 nativ, un hormon endogen din clasa incretinelor, care potențează secreția de insulină dependentă de glucoză din celulele beta-pancreatice.

Acțiunea lixisenatidei este mediată prin intermediul unei interacțiuni specifice cu receptorii GLP-1, care duce la o creștere a concentrației intracelulare de adenzin monofosfat ciclic (AMPC). Lixisenatida stimulează secreția de insulină atunci când glicemia este crescută, dar nu și în cazul normoglicemiei, ceea ce limitează riscul de hipoglicemie. În paralel, secreția de glucagon este suprimată. În cazul apariției hipoglicemiei, mecanismul de compensare prin secreția de glucagon este păstrat.

O injecție pre-prandială de lixisenatida încetinește evacuarea gastrică, scăzând astfel viteza cu care glucoza derivată din alimentele ingerate apare în circulație.

#### Efecte farmacodinamice

În cazul administrării o dată pe zi, lixisenatida îmbunătățește controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin intermediul efectelor imediate și susținute de scăderea glicemiei atât post-prandial, cât și în condiții de repaus alimentar.

Acest efect asupra glicemiei post-prandiale a fost confirmat în cadrul unui studiu cu durata de 4 săptămâni, comparativ cu liraglutida în doză de 1,8 mg, administrată o dată pe zi în asociere cu metformină. După o masă test, scăderea valorilor ASC<sub>0:30-4:30 ore</sub> ale glicemiei față de momentul inițial a fost de: -12,61 ore\*mmol/l (-227,25 ore\*mg/dl) în grupul tratat cu lixisenatidă și -4,04 ore\*mmol/l (-72,83 ore\*mg/dl) în grupul tratat cu liraglutidă. Acest efect a fost confirmat și în cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni, comparativ cu liraglutida administrată înainte de micul dejun, ambele asociate cu insulină glargin, administrată cu sau fără metformină.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică pentru Lyxumia au fost evaluate în cadrul a nouă studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus 4508 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (2869 pacienți randomizați pentru tratamentul cu lixisenatidă, 47,5% bărbați și 52,5% femei, iar 517 aveau vârsta  $\geq 65$  ani).

Eficacitatea Lyxumia a fost evaluată și în două studii randomizate deschise, controlate cu tratament activ (comparativ cu exenatida sau cu insulina glulizin), precum și în cadrul unui studiu cu administrare în timpul mesei (în total 1067 pacienți randomizați pentru tratamentul cu lixisenatidă).

Eficacitatea și siguranța Lyxumia la pacienții cu vârsta peste 70 ani au fost evaluate în cadrul unui studiu controlat cu placebo, consacrat în mod specific acestei populații (176 pacienți randomizați pentru tratamentul cu lixisenatidă, inclusiv 62 pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de evaluare a efectului cardiovascular (ELIXA), au fost înrolați 6068 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu antecedente de sindrom coronarian acut (3034 pacienți randomizați la tratamentul cu lixisenatidă, inclusiv 198 pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani și 655 pacienți cu insuficiență renală moderată).

În studiile de fază III finalizate, s-a observat că aproximativ 90% din pacienți au putut fi menținuți la doza unică zilnică de întreținere de 20 µg Lyxumia la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni.

- Controlul glicemic

Tratament asociat la medicamente antidiabetice orale

La încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, Lyxumia asociată cu metformina, cu o sulfoniluree, cu pioglitazona sau cu o asociere a acestor medicamente a demonstrat reduceri semnificative statistic față de placebo ale valorilor HbA<sub>1c</sub>, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și ale glicemiei post-prandiale la două ore după o masă test (tabelele 2 și 3). Reducerea valorilor HbA<sub>1c</sub> a fost semnificativă în cazul administrării o dată pe zi, fie dimineața, fie seara.

Acest efect asupra HbA<sub>1c</sub> s-a menținut în cadrul studiilor desfășurate pe o perioadă îndelungată, de până la 76 de săptămâni.

Tratament asociat la metformina în monoterapie

Tabelul 2: Studii controlate cu placebo privind asocierea cu metformină (rezultate după 24 de săptămâni)

	Metformină ca tratament de fond				
	Lixisenatidă 20 µg (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatidă 20 µg		Placebo (N=170)
			Dimineața (N=255)	Seara (N=255)	
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
La momentul inițial	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacienți (%) care obțin HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Greutate corporală medie (kg)</b>					
La momentul inițial	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

În cadrul unui studiu controlat cu tratament activ, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, Lyxumia administrat o dată pe zi a demonstrat o reducere a valorii HbA<sub>1c</sub> de -0,79%, comparativ cu -0,96% pentru tratamentul cu exenatidă administrată de două ori pe zi, cu o diferență medie de 0,17% între tratamente (ÎI 95%: 0,033, 0,297), iar o proporție similară de pacienți a obținut o valoare a HbA<sub>1c</sub> sub 7% în grupul tratat cu lixisenatidă (48,5%) și în grupul tratat cu exenatidă (49,8%).

Incidența episoadelor de greață a fost de 24,5% în grupul tratat cu lixisenatidă, comparativ cu 35,1% în grupul tratat cu exenatidă de două ori pe zi, iar incidența hipoglicemiei simptomatice la lixisenatidă a fost 2,5% pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, comparativ cu 7,9% în grupul tratat cu exenatidă.

În cadrul unui studiu deschis, cu durata de 24 de săptămâni, administrarea lixisenatidei înainte de masa principală a zilei a fost non-inferioară administrării lixisenatidei înainte de micul dejun, în ceea ce privește scăderea valorilor HbA<sub>1c</sub> [modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate (LS

– *Least Squared*): -0,65%, față de -0,74%]. Scăderi similare ale valorilor HbA<sub>1c</sub> au fost observate indiferent care dintre mese a fost masa principală (micul dejun, prânzul sau cina). La încheierea studiului, 43,6% (grupul cu administrare înainte de masa principală) și 42,8% (grupul cu administrare înainte de micul dejun) din pacienți au obținut valori ale HbA<sub>1c</sub> mai mici de 7%. În grupul cu administrare înainte de masa principală și, respectiv, în grupul cu administrare înainte de micul dejun, greața a fost raportată la 14,7% și, respectiv, la 15,5% din pacienți, iar hipoglicemia simptomatică la 5,8% și, respectiv, la 2,2% din pacienți.

*Tratament asociat la o sulfoniluree administrată în monoterapie sau în asociere cu metformină*

Tabelul 3: Studiu controlat cu placebo privind asocierea cu o sulfoniluree (rezultate după 24 de săptămâni)

	Sulfoniluree ca tratament de fond asociată sau neasociată cu metformină	
	Lixisenatidă 20 μg (N=570)	Placebo (N=286)
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
La momentul inițial	8,28	8,22
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,85	-0,10
<b>Pacienți (%) care obțin HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Greutate corporală medie (kg)</b>		
La momentul inițial	82,58	84,52
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-1,76	-0,93

*Tratament asociat la pioglitazonă administrată în monoterapie sau în asociere cu metformină*

În cadrul unui studiu clinic, asocierea lixisenatidei la tratamentul cu pioglitazonă în monoterapie sau administrată cu metformină, la pacienți care nu erau controlați în mod adecvat cu pioglitazonă, a determinat scădere a valorii HbA<sub>1c</sub> de 0,90% la încheierea perioadei principale de tratament cu durata de 24 de săptămâni, față de momentul inițial, comparativ cu o scădere de 0,34% față de momentul inițial în grupul cărui i s-a administrat placebo. La încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, 52,3% din pacienții tratați cu lixisenatidă au obținut o valoare a HbA<sub>1c</sub> sub 7%, comparativ cu 26,4% din grupul cărui i s-a administrat placebo.

Pe parcursul perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, greața a fost raportată la 23,5% din pacienții grupului tratat cu lixisenatidă, comparativ cu 10,6% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo, iar hipoglicemia simptomatică a fost raportată la 3,4% din pacienții tratați cu lixisenatidă, comparativ cu 1,2% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo.

*Tratament asociat la o insulină bazală*

Administrarea Lyxumia în asociere numai cu insulină bazală sau în dublă asociere cu o insulină bazală și metformină sau în dublă asociere cu o insulină bazală și o sulfoniluree a determinat scăderi semnificative statistic comparativ cu placebo ale valorilor HbA<sub>1c</sub> și ale glicemiei determinate la 2 ore post-prandial, după o masă test.

Tabelul 4: Studii controlate cu placebo privind asocierea cu o insulină bazală (rezultate după 24 de săptămâni)

	Insulină bazală ca tratament de fond În monoterapie sau în asociere cu metformină		Insulină bazală ca tratament de fond În monoterapie sau în asociere cu o sulfoniluree *	
	Lixisenatidă 20 µg (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatidă 20 µg (N=154)	Placebo (N=157)
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
La momentul inițial	8,39	8,38	8,53	8,53
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacienți (%) care obțin HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Durata medie a tratamentului cu insulină bazală la momentul inițial (ani)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Modificare medie a dozei de insulină bazală (U)</b>				
La momentul inițial	53,62	57,65	24,87	24,11
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Greutate corporală medie (kg)</b>				
La momentul inițial	87,39	89,11	65,99	65,60
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* efectuat la pacienți asiatici

Un studiu clinic a fost efectuat la pacienți la care nu a fost administrată niciodată insulină, controlați insuficient cu medicamente antidiabetice orale. Acest studiu a avut o perioadă inițială de 12 săptămâni, în care a fost introdusă și ajustată doza de insulină glargin, și o perioadă de tratament cu durata de 24 de săptămâni, în timpul căreia pacienților li s-a administrat lixisenatidă sau placebo în asociere cu insulină glargin și metformină, administrată cu sau fără tiazolidindione. Pe parcursul acestei perioade de tratament s-a continuat ajustarea dozei de insulină glargin.

Pe parcursul perioadei inițiale cu durata de 12 săptămâni, asocierea și ajustarea dozei de insulină glargin a determinat o scădere de aproximativ 1% a valorii HbA<sub>1c</sub>. Asocierea lixisenatidei a determinat o scădere semnificativ mai mare a valorii HbA<sub>1c</sub>, de 0,71% în grupul tratat cu lixisenatidă, comparativ cu 0,40% în grupul cărui i s-a administrat placebo. La încheierea perioadei de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, 56,3% din pacienții tratați cu lixisenatidă au obținut o valoare a HbA<sub>1c</sub> sub 7%, comparativ cu 38,5% din pacienții grupului în care s-a administrat placebo.

Pe parcursul perioadei de tratament cu durata de 24 săptămâni, 22,4% din pacienții tratați cu lixisenatidă au raportat cel puțin un eveniment de hipoglicemie simptomatică, comparativ cu 13,5% din pacienții



grupului în care s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu lixisenatidă a fost crescută, în principal, pe parcursul primelor 6 săptămâni de tratament și, ulterior, a fost similară cu cea din grupul cărui i s-a administrat placebo.

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, efectuat pentru a evalua intensificarea insulinoterapiei, au fost înrolați pacienți cu diabet zaharat de tip 2, aflați în tratament cu insulină bazală în asociere cu 1 până la 3 medicamente antidiabetice orale. După 12 săptămâni în care a fost titrată optim insulina glargin, asociată sau neasociată cu metformină, pacienții care nu erau controlați în mod adecvat au fost randomizați pentru a li se asocia la tratament fie lixisenatidă administrată în doză unică zilnic, fie insulină glulizin administrată în doză unică zilnic (ambele administrate înainte de cea mai importantă masă a zilei) sau insulină glulizin administrată de trei ori pe zi, timp de 26 săptămâni.

Diferența cu care a scăzut valoarea HbA<sub>1c</sub> a fost comparabilă între grupuri (tabelul 5).

Spre deosebire de cele două scheme de tratament cu insulină glulizin, lixisenatida a scăzut greutatea corporală (tabelul 5).

Frecvența evenimentelor simptomatice de hipoglicemie a fost mai mică în cazul lixisenatidei (36%), comparativ cu insulina glulizin administrată o dată pe zi sau de trei ori pe zi (47% și, respectiv, 52%).

Tabelul 5: Studiu controlat cu tratament activ, în asociere cu insulină bazală administrată cu sau fără metformină (rezultate după 26 săptămâni) – populația în intenție de tratament modificată (mITT) și populația de siguranță

	Lixisenatidă	Insulină glulizin administrată o dată pe zi	Insulină glulizin administrată de trei ori pe zi
<b>Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,63	-0,58	-0,84
Diferența medie cu metoda celor mai mici pătrate (eroare standard), lixisenatidă față de (ÎI 95%)		-0,05 (0,059) (între -0,170 și 0,064)	0,21 (0,059) (între 0,095 și 0,328)
<b>Greutate corporală medie</b>	N = 297	N = 298	N = 295
Modificare medie față de momentul inițial cu metoda celor mai mici pătrate	-0,63	+1,03	+1,37
Diferența medie cu metoda celor mai mici pătrate (eroare standard), lixisenatidă față de (ÎI 95%)		-1,66 (0,305) (între -2,257 și -1,062)	-1,99 (0,305) (între -2,593 și -1,396)*

\*p<0,0001

- Glicemia în condiții de repaus alimentar

În studii controlate cu placebo, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, scăderea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar obținută cu tratamentul cu Lyxumia a variat între 0,42 mmol/l și 1,19 mmol/l (între 7,6 mg/dl și 21,4 mg/dl), față de momentul inițial.

- Glicemia post-prandială

Tratamentul cu Lyxumia a determinat scăderi superioare din punct de vedere statistic față de placebo ale valorilor glicemiei determinate la 2 ore post-prandial, după o masă test, indiferent de tratamentul de fond. În cadrul tuturor studiilor în care s-a determinat glicemia post-prandială, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, scăderea valorilor glicemiei cu Lyxumia a variat între 4,51 mmol/l și 7,96 mmol/l (între 81,2 mg/dl și 143,3 mg/dl), față de momentul inițial; 26,2% până la 46,8% din pacienți au prezentat o valoare a glicemiei la 2 ore post-prandial sub 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Greutate corporală

În toate studiile controlate, la încheierea perioadei principale de tratament, cu durata de 24 de săptămâni, tratamentul cu Lyxumia în asociere cu metformină și/sau cu o sulfoniluree a determinat o modificare continuă a greutății corporale față de momentul inițial, într-un interval cuprins între -1,76 kg și -2,96 kg. O modificare a greutății corporale față de momentul inițial, cuprinsă între -0,38 kg și -1,80 kg, a fost, de asemenea, observată la pacienții tratați cu lixisenatidă, cărora li se administrează doze stabile de insulină bazală, în monoterapie sau în asociere cu metformină sau cu o sulfoniluree.

În cazul pacienților la care s-a inițiat recent tratamentul cu insulină, greutatea corporală a rămas aproape nemodificată în grupul tratat cu lixisenatidă, în timp ce o creștere a acesteia a fost observată în grupul cărui i s-a administrat placebo.

În studiile desfășurate pe o perioadă îndelungată, cu durată de până la 76 de săptămâni, scăderea greutății corporale s-a menținut.

Scăderea greutății corporale este independentă de apariția stărilor de greață și vărsăturilor.

- Funcția celulelor beta

Studiile clinice cu Lyxumia evidențiază îmbunătățirea funcției celulelor beta, conform determinărilor efectuate cu modelul de evaluare a homeostaziei funcției celulelor beta (HOMA-β).

La pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n=20), au fost demonstrate restabilirea secreției de insulină din faza întâi și îmbunătățirea secreției de insulină din faza a doua după o doză unică de Lyxumia, ca răspuns la administrarea unui bolus intravenos de glucoză.

- Evaluare cardiovasculară

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Nu a fost observată creșterea frecvenței cardiace medii în niciunul dintre studiile de fază III controlate cu placebo.

În studii de fază III controlate cu placebo au fost observate scăderi ale tensiunii arteriale medii sistolice și diastolice de până la 2,1 mmHg și, respectiv, 1,5 mmHg.

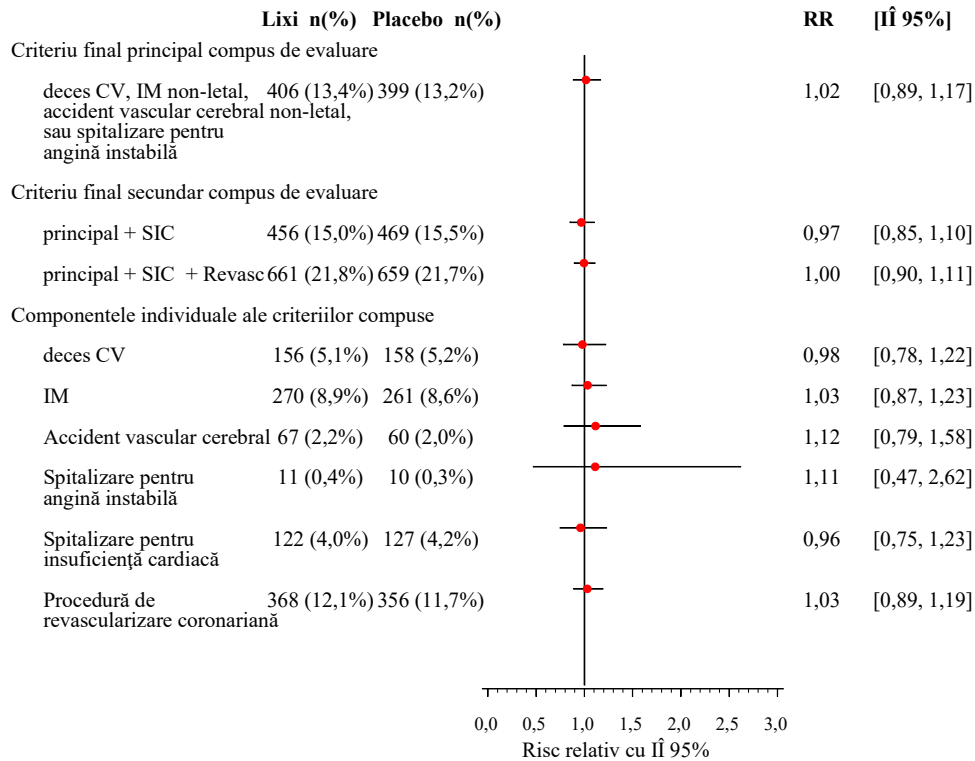
Studiul ELIXA a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional, care a evaluat efectele cardiovasculare (CV) pe parcursul tratamentului cu lixisenatidă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după un sindrom coronarian acut recent.

În total, 6068 pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie placebo, fie lixisenatidă în doză de 20 μg (după o doză inițială de 10 micrograme administrată în timpul primelor 2 săptămâni).

Nouăzeci și șase la sută din pacienți au finalizat studiul în ambele brațe de tratament, în conformitate cu protocolul, iar statusul vital a fost aflat la finalul studiului pentru 99,0% din pacienții din grupul cu lixisenatidă și, respectiv, pentru 98,6% din pacienții din grupul cu placebo. Durata mediană a tratamentului a fost de 22,4 luni în grupul cu lixisenatidă și de 23,3 luni în grupul cu placebo, iar durata mediană a perioadei de urmărire din studiu a fost de 25,8 luni și, respectiv, 25,7 luni. Valoarea medie a HbA1c (±DS) în grupul cu lixisenatidă a fost de 7,72 (±1,32)% la momentul inițial și de 7,46 (±1,51)% după 24 luni, iar în grupul cu placebo de 7,64 (±1,28)% la momentul inițial și de 7,61 (±1,48)% după 24 luni.

Rezultatele criteriilor finale principale și secundare compuse de evaluare a eficacității și rezultatele pentru toate componentele individuale ale criteriilor compuse sunt prezentate în Figura 1.

**Figura 1: Grafic de tip Forest plot: analize ale fiecărui eveniment cardiovascular în parte – populația în intenție de tratament (ITT)**



CV: cardiovascular, IM: infarct miocardic, SIC: spitalizare pentru insuficiență cardiacă, Revasc: procedură de revascularizare coronariană, RR: risc relativ, Î: interval de încredere.

### Vârșnici

#### *Persoane cu vârsta $\geq 70$ ani*

Eficacitatea și siguranța lixisenatidei la persoane cu vârsta  $\geq 70$  ani și diabet zaharat de tip 2 au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei durate de 24 săptămâni. Au fost excluși pacienții vulnerabili, inclusiv pacienții cu risc de malnutriție, pacienții cu evenimente cardiovasculare recente și pacienții cu disfuncție cognitivă moderată până la severă. Au fost randomizați în total 350 de pacienți (raport de randomizare 1:1). În total, 37% din pacienți aveau vârsta  $\geq 75$  ani (N=131) și 31% prezentau insuficiență renală moderată (N=107). Pacienții au fost tratați cu terapie de fond cu doză(e) stabilă(e) de medicament(e) antidiabetic(e) oral(e) (MAO) și/sau insulină bazală. Pentru terapia de fond, nu au fost utilizate în asociere cu insulina bazală medicamente sulfonilureice sau glinide.

Lixisenatida a determinat ameliorări semnificative ale valorilor HbA1c (modificare de -0,64% față de placebo; Î 95%: între -0,810% și -0,464%;  $p < 0,0001$ ), față de o valoare medie a HbA1c la momentul inițial de 8,0%.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lyxumia la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, viteza de absorbție a lixisenatidei este rapidă și nu este influențată de doza administrată. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, indiferent de doză și de administrarea lixisenatidei în doză unică sau în doze multiple, valoarea mediană a  $t_{max}$  este cuprinsă între 1 și 3,5 ore. Nu există diferențe relevante clinic din perspectiva vitezei de absorbție, în cazul administrării subcutanate a lixisenatidei la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului.

### Distribuție

Lixisenatida se fixează în proporție moderată (55%) de proteinele umane. Volumul aparent de distribuție după administrarea subcutanată a lixisenatidei ( $V_z/F$ ) este de aproximativ 100 l.

### Metabolizare și eliminare

Întrucât este un peptid, lixisenatida este eliminată prin filtrare glomerulară, urmată de resorbție tubulară și de degradare metabolică ulterioară, ceea ce determină formarea de peptide de dimensiuni mai mici și de aminoacizi, care sunt reintroduși în metabolismul proteic.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după administrarea unor doze multiple, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal a fost de aproximativ 3 ore, iar clearance-ul mediu aparent ( $Cl/F$ ) de aproximativ 35 l/oră.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 60-90 ml/min, calculat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault), moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-30 ml/min), valorile ASC au crescut cu 46%, 51% și, respectiv, cu 87%.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală, nu s-a efectuat niciun studiu de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică acută sau cronică. Nu se anticipează ca disfuncția hepatică să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

#### *Sex*

Sexul nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei.

#### *Rasă*

Originea etnică nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei, pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică efectuate la subiecți caucazieni, japonezi și chinezi.

#### *Vârșnici*

Vârșta nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei. Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți vârstnici fără diabet zaharat, administrarea a 20  $\mu$ g lixisenatidă a determinat o creștere medie a ASC a lixisenatidei cu 29% la persoanele vârstnice (11 subiecți cu vârșta cuprinsă între 65 și 74 ani și 7 subiecți cu vârșta de 75 ani și peste), comparativ cu 18 subiecți cu vârșta cuprinsă între 18 și 45 ani, probabil legată de reducerea funcției renale în cadrul grupei cu vârșta mai mare.

#### *Greutate corporală*

Greutatea corporală nu are niciun efect relevant clinic asupra ASC a lixisenatidei.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice și toxicologice privind evaluarea siguranței.

În studii pentru determinarea carcinogenității după administrare subcutanată, cu durata de 2 ani, a fost observată apariția tumorilor tiroidiene cu celule C, neletale, la șobolan și la șoarece și se consideră a fi determinate de un mecanism non-genotoxic mediat de către receptorii GLP-1, la care rozătoarele sunt în mod special sensibile. Hiperplazia celulelor C și adenomul au fost observate la șobolan pentru toate dozele și nu a putut fi stabilită o doză la care nu se observă reacții adverse (NOAEL). La șoarece, aceste efecte au apărut la un indice de expunere mai mare de 9,3 ori comparativ cu expunerea la om pentru doza terapeutică. La șoarece, nu a fost observat carcinom cu celule C, iar la șobolan, carcinomul cu celule C a apărut la un indice de expunere de 900 ori mai mare comparativ cu expunerea la om pentru doza terapeutică. În studiul pentru determinarea carcinogenității după administrare subcutanată la șoarece, cu durata de 2 ani, au fost observate 3 cazuri de adenocarcinom la nivelul endometrului în grupul cu doza medie, cu o creștere semnificativă statistic care corespunde unui indice de expunere de 97 ori mai mare. Nu a fost demonstrat niciun efect asociat cu tratamentul.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra fertilității la masculul și la femela de șobolan.

La câinele tratat cu lixisenatidă, au fost observate leziuni reversibile testiculare și epididimale. La bărbatul sănătos, nu a fost observat niciun efect corespunzător asupra spermatogenezei.

În studii privind dezvoltarea embrio-fetală, au fost observate la șobolan malformații, întârzierea creșterii, întârzierea osificării și efecte asupra scheletului pentru toate dozele (indice de expunere de 5 ori mai mare comparativ cu expunerea la om), iar la iepure pentru doze mari (indice de expunere de 32 ori mai mare comparativ cu expunerea la om) de lixisenatidă. La ambele specii, a existat o ușoară toxicitate la mamă, care a constat în scăderea consumului de alimente și reducerea greutatei corporale. Creșterea neonatală a fost redusă la masculii de șobolan expuși la doze mari de lixisenatidă pe parcursul ultimei perioade de gestație și al alăptării, cu observarea unei mortalități ușor crescute a puilor.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Glicerol 85%  
Acetat de sodiu trihidrat  
Metionină  
Metacrezol  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Soluție de hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

*După prima utilizare:* 14 zile

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra la distanță de pereții congelatorului.

##### *După prima utilizare*

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

A nu se păstra cu un ac atașat. A se ține capacul pe stiloul injector (pen), pentru a-l proteja de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### Ambalajul pentru inițierea tratamentului

Cartuș din sticlă de tip I cu un piston din cauciuc (bromobutilic), capsă fără filet (din aluminiu), sertizată cu o garnitură laminată (din cauciuc bromobutilic pe partea interioară și din poliizopren spre exterior). Fiecare cartuș este fixat într-un stilou injector (pen) jetabil.

Ambalajul conține 1 stilou injector (pen) preumplut Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă, de culoare verde și 1 stilou injector (pen) preumplut Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă, de culoare violet.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de culoare verde conține 3 ml de soluție, care eliberează 14 doze a câte 10 μg.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de culoare violet conține 3 ml de soluție, care eliberează 14 doze a câte 20 μg.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Lyxumia nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Lyxumia poate fi utilizat împreună cu ace pentru stilouri injectoare (pen-uri) jetabile, cu calibrul cuprins între 29 și 32. Acele pentru stilouri injectoare (pen-uri) nu sunt incluse.

Pacientul trebuie instruit să arunce acul după fiecare utilizare, în conformitate cu reglementările locale, și să păstreze stiloul fără ac atașat. Aceasta ajută la prevenirea contaminării și a potențialei înfundări a acului. Stiloul injector (pen-ul) trebuie utilizat numai de către un singur pacient.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/811/005 (1 stilou injector (pen) preumplut + 1 stilou injector (pen) preumplut)

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 01 februarie 2013

Data ultimei reautorizări: 18 septembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ  
ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE (AMBALAJUL PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă  
Lixisenatidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 10 micrograme (50 micrograme pe ml)..

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: glicerol 85%, acetat de sodiu trihidrat, metionină, metacrezol (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acid clorhidric și soluție de hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut de 3 ml (14 doze)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
A se arunca stiloul injector (pen-ul) după 14 zile de la prima utilizare.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**Înainte de prima utilizare

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra la distanță de pereții congelatorului.

După prima utilizare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

A se ține capacul pe stiloul injector (pen), pentru a-l proteja de lumină.

A nu se păstra cu un ac atașat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/811/001 - 1 stilou injector (pen)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lyxumia 10

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic..

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE (AMBALAJUL PENTRU TRATAMENTUL DE ÎNTREȚINERE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă  
Lixisenatidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 20 micrograme (100 micrograme pe ml)..

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: glicerol 85%, acetat de sodiu trihidrat, metionină, metacrezol (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acid clorhidric și soluție de hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut de 3 ml (14 doze)  
2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de 3 ml (2x14 doze)  
6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de 3 ml (6x14 doze)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca stiloul injector (pen-ul) după 14 zile de la prima utilizare.

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

##### Înainte de prima utilizare

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra la distanță de pereții congelatorului.

##### După prima utilizare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

A se ține capacul pe stiloul injector (pen), pentru a-l proteja de lumină.

A nu se păstra cu un ac atașat.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/811/002 - 1 stilou injector (pen)

EU/1/12/811/003 - 2 stilouri injectoare (pen-uri)

EU/1/12/811/004 - 6 stilouri injectoare (pen-uri)

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lyxumia 20



**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic..

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (AMBALAJUL PENTRU ÎNIȚIEREA TRATAMENTULUI A 28 DE ZILE)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă  
Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă  
Lixisenatidă

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidă 10 micrograme sau 20 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: glicerol 85%, acetat de sodiu trihidrat, metionină, metacrezol (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acid clorhidric și soluție de hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

##### **Soluție injectabilă**

Ambalaj pentru inițierea tratamentului

Fiecare ambalaj a 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute pentru o schemă de tratament a 4 săptămâni conține:

1 stilou injector (pen) preumplut de 3 ml pentru 14 doze a câte 10 micrograme

1 stilou injector (pen) preumplut de 3 ml pentru 14 doze a câte 20 micrograme

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

##### ***Imprimat în interior:***

Citiți cu atenție Instrucțiunile de utilizare înainte de a utiliza stiloul injector Lyxumia.

Trebuie să vă începeți tratamentul cu stiloul injector (pen-ul) Lyxumia 10 micrograme, de culoare verde.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca stiloul injector (pen-ul) după 14 zile de la prima utilizare.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Înainte de prima utilizare

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra la distanță de pereții congelatorului.

După prima utilizare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

A se ține capacul pe stiloul injector (pen), pentru a-l proteja de lumină.

A nu se păstra cu un ac atașat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/811/005 - 2 stilouri injectoare (pen-uri)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

## **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lyxumia

10

20

## **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic..

## **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Lyxumia 10 µg injectabil  
Lixisenatidă

Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3 ml (14 doze)

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Lyxumia 20 µg injectabil  
Lixisenatidă

Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3 ml (14 doze)

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă lixisenatidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Lyxumia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lyxumia
3. Cum să utilizați Lyxumia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lyxumia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Lyxumia și pentru ce se utilizează**

Lyxumia conține substanța activă lixisenatidă.

Este un medicament administrat injectabil, utilizat pentru a ajuta organismul dumneavoastră să controleze valoarea zahărului din sânge, atunci când aceasta este prea mare. Este utilizat la adulți cu diabet zaharat de tip 2.

Lyxumia este utilizat împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, atunci când acestea nu sunt suficiente pentru a vă controla valorile zahărului din sânge. Aceste medicamente pot include:

- medicamente antidiabetice orale (cum sunt metformina, pioglitazona, medicamentele sulfonilureice) și/sau
- insulină bazală, un tip de insulină care acționează întreaga zi.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lyxumia**

##### **Nu utilizați Lyxumia:**

- dacă sunteți alergic la lixisenatidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).



## **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Lyxumia, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți diabet zaharat de tip 1 sau cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care apare atunci când organismul nu poate să transforme glucoza, din cauză că nu există suficientă insulină), deoarece acest medicament nu va fi adecvat pentru dumneavoastră
- aveți sau ați avut vreodată o inflamație a pancreasului (pancreatită)
- aveți o problemă severă la nivelul stomacului sau intestinului, cum este o afecțiune a mușchilor stomacului denumită „gastropareză”, care duce la întârzierea golirii stomacului
- aveți o boală severă de rinichi sau efectuați ședințe de dializă, deoarece utilizarea acestui medicament nu va fi recomandată
- luați și o sulfoniluree sau o insulină bazală, deoarece poate apărea scăderea valorii zahărului din sânge (hipoglicemie). Medicul dumneavoastră poate dori să vă verifice valoarea zahărului din sânge și apoi să decidă scăderea dozei de insulină bazală sau de sulfoniluree. Lyxumia nu trebuie utilizat împreună cu asocierea dintre insulină bazală și o sulfoniluree.
- luați alte medicamente, deoarece anumite medicamente, cum sunt antibioticele sau comprimatele și capsulele rezistente la digestia din stomac, nu trebuie să rămână prea mult timp în stomacul dumneavoastră (vezi punctul „Lyxumia împreună cu alte medicamente”)
- prezentați pierdere de lichide/deshidratare, de exemplu în caz de vărsături, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea prin consumul unei cantități suficiente de lichide, în special atunci când începeți tratamentul cu Lyxumia.
- aveți probleme cu inima care pot provoca senzație de lipsă de aer sau umflare a gleznelor, deoarece experiența este limitată la aceste persoane.

## **Copii și adolescenți**

Nu există experiență privind administrarea Lyxumia la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și, prin urmare, utilizarea Lyxumia nu este recomandată la această grupă de vârstă.

## **Lyxumia împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Efectul anumitor medicamente pe care le înghițiți poate fi influențat de Lyxumia. Anumite medicamente, cum sunt antibioticele sau comprimatele și capsulele rezistente la digestia din stomac, care nu trebuie să rămână prea mult timp în stomacul dumneavoastră, poate fi necesar să le luați cu cel puțin o oră înainte sau la patru ore după administrarea injecției cu Lyxumia.

## **Sarcina și alăptarea**

Lyxumia nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă Lyxumia poate fi dăunător pentru făt.

Lyxumia nu trebuie utilizat dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă Lyxumia trece în lapte.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă utilizați Lyxumia împreună cu o sulfoniluree sau cu insulină bazală, poate apărea scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Aceasta poate face dificilă concentrarea și vă puteți simți amețit sau somnolent. Dacă apar aceste reacții, nu conduceți vehicule și nu folosiți nicio unealtă sau utilaj.

### **Informații importante privind unele componente ale Lyxumia**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține metacrezol, care poate provoca reacții alergice.

## **3. Cum să utilizați Lyxumia**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

### **Cât să vă administrați injectabil**

- Doza inițială este de 10 micrograme o dată pe zi, pentru primele 14 zile – utilizând pentru administrarea injecției stiloul injector (pen-ul) de culoare **verde**.
- În continuare, după această perioadă, doza va fi de 20 micrograme o dată pe zi – utilizând stiloul injector (pen-ul) de culoare **violet**.

### **Când să vă administrați injecția**

Administrați injectabil Lyxumia cu cel mult o oră înainte de oricare dintre mesele zilei. Este preferabil să vă administrați Lyxumia înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce ați ales cea mai convenabilă masă pentru a vă administra injecția.

### **Unde să vă administrați injecția**

Administrați injectabil Lyxumia în pielea (subcutanat) din zona abdomenului (burtă), partea de sus a piciorului (coapsă) sau din partea de sus a brațului.

### **Învățați cum să utilizați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute**

Înainte să utilizați pentru prima dată stiloul injector (pen-ul), medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să administrați injectabil Lyxumia.

- **Citiți întotdeauna „Instrucțiunile de utilizare” disponibile în cutie.**
- **Utilizați întotdeauna stiloul injector (pen-ul) așa cum este descris în „Instrucțiunile de utilizare”.**

### **Alte informații importante referitoare la utilizarea stilourilor injectoare (pen-urilor) preumplute**

Există informații suplimentare referitoare la cum să utilizați stilourile injectoare (pen-urile) în „Instrucțiunile de utilizare”. Cele mai importante aspecte sunt:

- Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare administrare a injecției. Trebuie să aruncați acul după fiecare utilizare, într-un container pentru obiecte ascuțite corespunzător, respectând reglementările locale. Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului cu privire la modul în care trebuie să aruncați obiectele ascuțite.
- Utilizați numai ace compatibile pentru utilizare împreună cu stiloul injector (pen-ul) Lyxumia (vezi „Instrucțiuni de utilizare”).
- **Înainte de a utiliza pentru prima dată stiloul injector (pen-ul) Lyxumia, trebuie să îl activați.** Aceasta se face pentru a vă asigura că funcționează corect și că doza pentru prima dumneavoastră injecție este exactă.
- Dacă credeți că stiloul dumneavoastră injector (pen-ul) poate fi defect, nu îl utilizați. Utilizați unul nou. Nu încercați să reparați stiloul injector (pen-ul).

**Dacă utilizați mai mult Lyxumia decât trebuie**

Dacă utilizați mai mult Lyxumia decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. O doză prea mare de Lyxumia vă poate provoca greață sau vărsături.

**Dacă uitați să utilizați Lyxumia**

Dacă omiteți o doză de Lyxumia, puteți să o administrați injectabil cu cel mult o oră înainte de următoarea masă. Nu utilizați două doze odată pentru a compensa o injecție uitată.

**Dacă încetați să utilizați Lyxumia**

Nu opriți utilizarea Lyxumia fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea Lyxumia, valorile zahărului în sânge pot crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

**4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anumite reacții alergice severe (cum este anafilaxia) au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu Lyxumia. Trebuie să vă adresați imediat unui medic dacă prezentați simptome cum sunt umflare a feței, a limbii sau gâtului, care provoacă dificultate la respirație.

Oprii administrarea Lyxumia și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere severă și persistentă la nivelul abdomenului (zona stomacului), care poate iradia în spate, precum și greață și vărsături, deoarece pot fi semne ale unei inflamații a pancreasului (pancreatită).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru Lyxumia, care pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane (foarte frecvent), au fost greața (senzație de rău) și vărsăturile. Cele mai multe dintre aceste reacții adverse au fost ușoare și, de obicei, trec cu timpul.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente: pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane

- Diaree
- Dureri de cap
- Valori scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie („hipo")), în special când Lyxumia este utilizat împreună cu insulină sau o sulfoniluree.

Semnele de avertizare ale valorilor scăzute ale zahărului în sânge pot include transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, somnolență, slăbiciune, amețeli, confuzie sau iritabilitate, senzație de foame, accelerarea bătăilor inimii și stare de nervozitate. Medicul dumneavoastră vă va spune ce trebuie să faceți dacă aveți valori scăzute ale zahărului în sânge.

Acestea apar, mult mai probabil, dacă luați și o sulfoniluree sau o insulină bazală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza acestor medicamente înainte de a începe să utilizați Lyxumia.

Reacții adverse frecvente: pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane

- Gripă
- Răceală (infecții ale tractului respirator superior)
- Senzație de amețală
- Indigestie (dispepsie)

- Dureri de spate
- Cistită
- Infecție cu viruși
- Valori scăzute ale zahărului în sânge (atunci când Lyxumia este utilizată împreună cu metformină)
- Somnolență
- Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (cum este mâncărimea).

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot apărea la mai puțin de 1 din 100 de persoane

- Blânde (urticarie).
- Pietre la nivelul vezicii biliare
- Inflamația vezicii biliare

Reacții adverse rare: pot apărea la 1 din 1000 de persoane

- O întârziere în golirea stomacului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Lyxumia**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen-ului) și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

### Înainte de prima utilizare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se ține la distanță de pereții congelatorului.

### În timpul utilizării stiloului injector (pen-ului)

Stiloul injector (pen-ul) poate fi utilizat timp de 14 zile atunci când este păstrat la temperaturi sub 30°C. A nu se congela. A nu se păstra cu un ac atașat. Când nu utilizați stiloul injector (pen-ul), capacul trebuie pus la loc pe stiloul injector (pen) pentru a-l proteja de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Lyxumia**

- Substanța activă este lixisenatida.
- Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă: Fiecare doză conține lixisenatidă 10 micrograme (50 micrograme pe ml).
- Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă: Fiecare doză conține lixisenatidă 20 micrograme (100 micrograme pe ml).
- Celelalte componente sunt glicerol 85%, acetat de sodiu trihidrat, metionină, metacrezol, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), soluție de hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Lyxumia și conținutul ambalajului**

Lyxumia este o soluție injectabilă (injectabil) limpede și incoloră, într-un cartuș din sticlă fixat într-un stilou injector (pen) preumplut.

Fiecare stilou injector (pen) de culoare verde de Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă conține 3 ml de soluție, care eliberează 14 doze a câte 10 micrograme. Cutii cu 1 stilou injector (pen) preumplut.

Fiecare stilou injector (pen) de culoare violet de Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă conține 3 ml de soluție, care eliberează 14 doze a câte 20 micrograme. Cutii cu 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

De asemenea, este disponibil un ambalaj pentru inițierea tratamentului în timpul primelor 28 de zile de tratament. Ambalajul pentru inițierea tratamentului conține un stilou injector (pen) verde de Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă și un stilou injector (pen) violet de Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)  
800 536389 (altre domande)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă

Lixisenatidă

### INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 14 doze, fiecare doză conține **10 micrograme în 0,2 ml**.

#### Punctul 1 – INFORMAȚII IMPORTANTE

**Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector Lyxumia.**

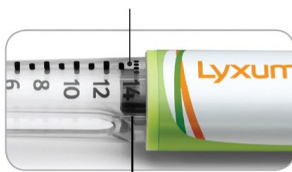
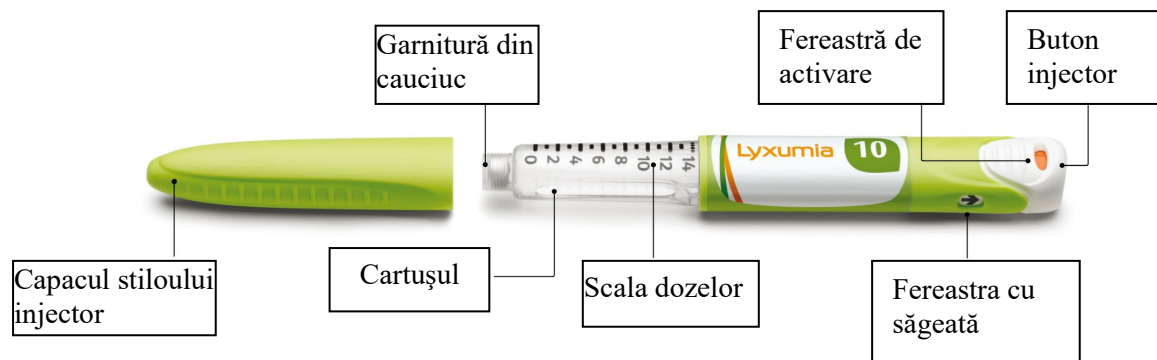
Păstrați acest prospect pentru a-l reciti ulterior.

#### Informații despre stiloul injector Lyxumia

Lyxumia se prezintă sub formă de stilou injector (pen) preumplut.

- **Administrați injectabil numai o singură doză pe zi.**
- Fiecare stilou injector Lyxumia conține 14 doze prestabilite. Nu este necesar să măsurați fiecare doză.
- Înainte să îl utilizați, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală despre cum să vă administrați injecția în mod corect.
- Dacă nu puteți respecta toate instrucțiunile, în întregime, sau nu puteți manipula stiloul injector (pen-ul) (de exemplu, dacă aveți probleme cu vederea), utilizați-l numai dacă sunteți ajutat.

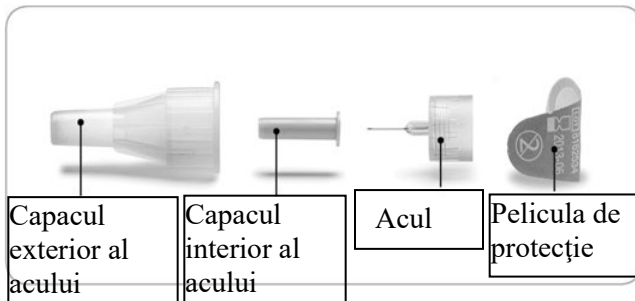
#### Despre stiloul injector Lyxumia



Piston de culoare neagră  
După fiecare injecție, pistonul se va deplasa de-a lungul scalei dozelor. În exemplul de mai sus, numărul dozei arată că au mai rămas 13 injecții.

- Acest stilou injector trebuie utilizat numai de către o singură persoană. Nu trebuie să îl folosiți împreună cu o altă persoană.
- Verificați întotdeauna eticheta, pentru a vă asigura că aveți stiloul injector Lyxumia corect. De asemenea, verificați data de expirare, pentru a nu fi depășită. Utilizarea unui medicament greșit poate fi dăunătoare sănătății dumneavoastră.
- Nu încercați să scoateți cu seringă lichidul din cartuș.

#### Despre ace (furnizate separat)



- Utilizați numai ace compatibile pentru utilizare împreună cu Lyxumia. Utilizați împreună cu stiloul injector Lyxumia ace pentru stilouri injectoare (pen-uri) de unică folosință, care au calibrul cuprins între 29 și 32. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală ce calibru și ce lungime a acului sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.
- Dacă o altă persoană vă administrează injecția, acesta trebuie să fie atent să nu rănească pe cineva accidental cu acul. Pe această cale se poate transmite o infecție.
- Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. Aceasta ajută la prevenirea contaminării medicamentului Lyxumia și a posibilei înfundări a acului.

#### Punctul 2 – NOȚIUNI DE BAZĂ

- **Activați stiloul injector în aceeași zi în care vă administrați prima injecție.**

#### Mai întâi, activați noul dumneavoastră stilou injector (pen)

- **Înainte administrării unei doze** – înainte administrării injecției trebuie, mai întâi, să îndepărtați excesul de lichid din noul dumneavoastră stilou injector (pen). Aceasta se efectuează o singură dată și este denumită proces de „activare”. Pașii de la 1 la 5 de mai jos vă arată cum să faceți activarea.
- Activarea se efectuează pentru a vă asigura că stiloul injector (pen-ul) funcționează corect și că doza pentru prima dumneavoastră injecție este exactă.
- **Nu repetați** procesul de activare; în caz contrar, nu veți obține cele 14 doze din stiloul injector Lyxumia.



Desenele de mai jos vă arată modul în care se modifică fereastra de activare de pe butonul injector al stiloului injector (pen-ului) după activare.

**Stilou injector nou**  
(fereastră portocalie)



**Stilou injector pregătit pentru administrarea injecției**  
(fereastră albă)



Stiloul injector este activat și este pregătit pentru injecții. După activare, fereastra rămâne de culoare albă.

### Cum să activați noul dumneavoastră stilou injector Lyxumia

#### Pasul 1 Scoateți capacul și verificați stiloul injector (pen-ul)



Verificați aspectul lichidului. Acesta trebuie să fie limpede și incolor, fără particule. Dacă nu are acest aspect, nu utilizați acest stilou injector (pen). Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Verificați fereastra de activare, aceasta trebuie să fie portocalie.

#### Pasul 2 Atașați un ac și scoateți capacele acestuia



Utilizați întotdeauna un **ac nou** pentru activare.

Îndepărtați pelicula de protecție de pe capacul exterior al acului.

Aliniați acul cu stiloul injector (pen-ul). Țineți acul drept în timp ce îl înșurubați.



Aveți grijă să nu vă răniți cât timp acul este expus.

Scoateți capacele exterior și interior ale acului. Păstrați capacul exterior al acului – veți avea nevoie de el pentru a scoate, mai târziu, acul.

### Pasul 3 Trageți în afară butonul injector



Trageți în afară butonul injector, cu fermitate, până când se oprește.



În acest moment, săgeata va fi orientată către ac.

### Pasul 4 Apăsați și țineți apăsat butonul injector pentru a îndepărta lichidul în exces



Îndreptați acul către un recipient adecvat (de exemplu un pahar din hârtie sau un șervețel) care să colecteze lichidul pentru a putea fi aruncat.

**Apăsați butonul injector până la capăt.** Este posibil să simțiți sau să auziți un sunet sub formă de „clic”.

**Țineți apăsat butonul injector și numărați rar până la 5, pentru a elimina ultimele picături.**



În cazul în care nu se scurge lichid, citiți punctul „Întrebări și răspunsuri”. Verificați dacă acul este de culoare albă.

### Pasul 5 Stiloul injector este acum activat

**Nu mai activați niciodată acest stilou injector (pen).**

Nu este necesar să înlocuiți acul între activare și prima injecție.  
Pentru prima injecție, treceți direct la Punctul 3 – Pasul C.

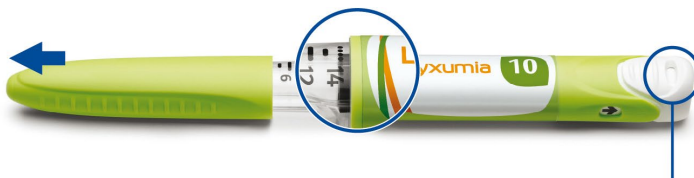
[Întoarceți pagina](#)

### Punctul 3 – UTILIZAREA ZILNICĂ A STILOULUI INJECTOR

Urmați instrucțiunile de la acest punct numai atunci când fereastra de activare este albă.  
Administrați injectabil numai o singură doză în fiecare zi.



#### Pasul A. Scoateți capacul și verificați stiloul injector (pen-ul)



Verificați aspectul lichidului. Acesta trebuie să fie limpede și incolor, fără particule. Dacă nu are acest aspect, nu utilizați acest stilou injector (pen).

În cazul prezenței bulelor de aer, citiți punctul „Întrebări și răspunsuri”.

Verificați numărul de doze din stiloul injector (pen). Acesta vă este indicat de poziția pistonului de culoare neagră pe scala dozelor.

Verificați ca fereastra de activare să fie albă. În cazul în care aceasta este portocalie, treceți la Punctul 2.  
Verificați eticheta stiloului injector (pen-ului), pentru a vă asigura că aveți medicamentul corect.

#### Pasul B. Atașați un ac nou și scoateți capacele acestuia



Utilizați întotdeauna un **ac nou** pentru fiecare injecție.

Îndepărtați pelicula de protecție de pe capacul exterior al acului.

Aliniați acul cu stiloul injector (pen-ul). Țineți acul drept în timp ce îl înșurubați.



Aveți grijă să nu vă răniți cât timp acul este expus.

Scoateți capacele exterior și interior ale acului. Păstrați capacul exterior al acului – veți avea nevoie de el pentru a scoate, mai târziu, acul.

### Pasul C. Trageți în afară butonul injector



Trageți în afară butonul injector, cu fermitate, până când se oprește.



În acest moment, săgeata va fi orientată către ac.

### Pasul D. Apăsăți și țineți apăsat butonul injector pentru a injecta doza



Prindeți un pliu al pielii și introduceți acul (pentru locul în care să vă administrați injecția, vezi punctul „Locuri pentru administrare injecției”).

**Apăsăți butonul injector până la capăt.** Este posibil să simțiți sau să auziți un sunet sub formă de „clic”.

**Țineți apăsat butonul injector și numărați rar până la 5,** pentru a injecta toată doza.

În acest moment, doza dumneavoastră a fost administrată. Scoateți acul din piele.

### Pasul E. Scoateți și aruncați acul după fiecare injecție

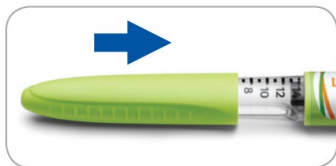


Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață dreaptă. Orientați acul astfel încât să intre în capacul exterior.

Puneți capacul exterior înapoi pe ac.



Apăsați capacul exterior pentru a fixa acul și folosiți-l pentru a deșuruba acul de pe stiloul injector.



Întrebați farmacistul cum să aruncați acul pe care nu îl mai utilizați.

Puneți la loc capacul stiloului injector.

### Pasul F. Pentru fiecare injecție, repetați toți pașii de la Punctul 3.

**Aruncați stiloul injector (pen-ul) după 14 zile de la activare. Aruncați-l chiar dacă a mai rămas medicament în stiloul injector.**

#### Tabel pentru activare și aruncare

Completați în tabel data la care ați activat stiloul injector și data când trebuie să îl aruncați, 14 zile mai târziu.

Stiloul injector (pen)	Data activării	Data când se aruncă
1		

#### Păstrare

##### Informații generale

- Păstrați stilourile injectoare Lyxumia într-un loc sigur, care să nu fie la îndemâna și vederea copiilor.
- Protejați stilourile injectoare Lyxumia de praf și murdărie.
- Puneți la loc capacul stiloului injector după fiecare utilizare, pentru a-l proteja de lumină.
- Nu utilizați Lyxumia după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

### Înainte de activării stiloului injector:

- Păstrați în frigider stilourile injectoare Lyxumia neutilizate, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Nu congelați stilourile injectoare Lyxumia și nu utilizați Lyxumia dacă a fost congelat.
- Înainte de utilizare, permiteți stiloului injector (pen-ului) să se încălzească până la temperatura camerei.

### După activarea stiloului injector (pen-ului):

- Odată activat, păstrați stiloul injector Lyxumia la temperaturi sub 30°C. Nu congelați stiloul injector Lyxumia după ce a fost activat.
- Nu păstrați stiloul injector Lyxumia cu acul atașat. Un ac atașat poate duce la contaminare și la o posibilă intrare a aerului, care poate afecta exactitatea dozei.
- Odată ce stiloul injector Lyxumia a fost activat, acesta poate fi utilizat timp de 14 zile. După 14 zile, aruncați stiloul injector Lyxumia utilizat. Aruncați-l chiar dacă a mai rămas medicament în stiloul injector.

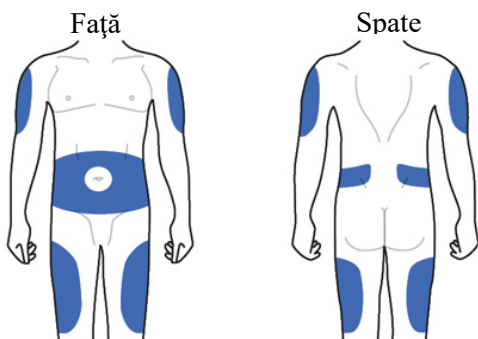
### Îndepărtare

- Puneți la loc capacul stiloului injector Lyxumia înainte de a-l arunca.
- Aruncați stiloul injector Lyxumia; întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați.

### Întreținere

- Manipulați cu grijă stiloul injector Lyxumia.
- Puteți curăța exteriorul stiloului injector Lyxumia prin ștergere cu o cârpă umedă.
- Nu udați, nu spălați stiloul injector Lyxumia și nu puneți lichide (nu ungeți) pe stiloul injector Lyxumia, deoarece se poate defecta.
- Dacă credeți că stiloul injector (pen-ul) Lyxumia poate fi defect, nu îl utilizați. Nu încercați să reparați stiloul injector.

### Locuri pentru administrarea injecției



Lyxumia trebuie administrat injectabil sub piele, în oricare dintre regiunile arătate mai sus, cu albastru. Acestea sunt la nivelul coapsei, abdomenului sau în partea de sus a brațului. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală despre cum să vă administrați corect injecția.

## **Întrebări și răspunsuri**

### **Ce se întâmplă dacă uit să activez stiloul injector Lyxumia sau dacă îmi administrez injecția înainte de activare?**

Dacă v-ați făcut injecția înainte de activarea stiloului injector, nu corectați această greșeală administrându-vă o a doua injecție. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru sfaturi cu privire la verificarea valorilor zahărului în sânge.

### **Ce se întâmplă dacă în rezervor sunt prezente bule de aer?**

Prezența unor bule mici de aer în rezervor este normală – acestea nu vă vor face rău. Doza dumneavoastră va fi corectă și puteți continua să urmați instrucțiunile. Dacă aveți nevoie de ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Ce se întâmplă dacă nu iese lichid în timpul activării?**

Este posibil ca acul să fie înfundat sau să nu fie bine înșurubat. Scoateți acul de pe stiloul injector, atașați un ac nou și repetați numai Pașii 4 și 5. Dacă tot nu iese lichid, este posibil ca stiloul injector Lyxumia să fie defect. Nu utilizați acest ambalaj Lyxumia. Pentru ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Ce se întâmplă dacă butonul injector se apasă greu până la capăt?**

Este posibil ca acul să fie înfundat sau să nu fie bine înșurubat. Scoateți acul din piele și îndepărtați-l de pe stiloul injector. Atașați un ac nou și repetați numai pașii D și E. Dacă tot se apasă greu butonul injector, este posibil ca stiloul injector Lyxumia să fie defect. Nu utilizați acest ambalaj Lyxumia. Pentru ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări despre Lyxumia sau cu privire la diabetul zaharat, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a sanofi-aventis, menționat în „Prospect: Informații pentru utilizator” pentru Lyxumia (furnizat separat în cutie).

## Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă

Lixisenatidă

### INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 14 doze, fiecare doză conține **20 micrograme în 0,2 ml**.

#### Punctul 1 – INFORMAȚII IMPORTANTE

**Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector Lyxumia.**

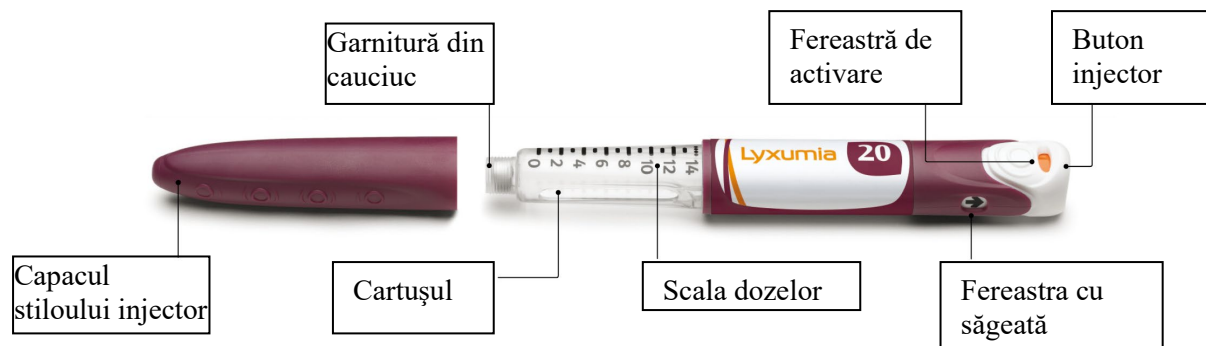
Păstrați acest prospect pentru a-l reciti ulterior.

#### Informații despre stiloul injector Lyxumia

Lyxumia se prezintă sub formă de stilou injector (pen) preumplut.

- **Administrați injectabil numai o singură doză pe zi.**
- Fiecare stilou injector Lyxumia conține 14 doze prestabilite. Nu este necesar să măsurați fiecare doză.
- Înainte să îl utilizați, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală despre cum să vă administrați injecția în mod corect.
- Dacă nu puteți respecta singur toate instrucțiunile, în întregime, sau nu puteți manipula stiloul injector (pen-ul) (de exemplu, dacă aveți probleme cu vederea), utilizați-l numai dacă sunteți ajutat.

#### Despre stiloul injector Lyxumia

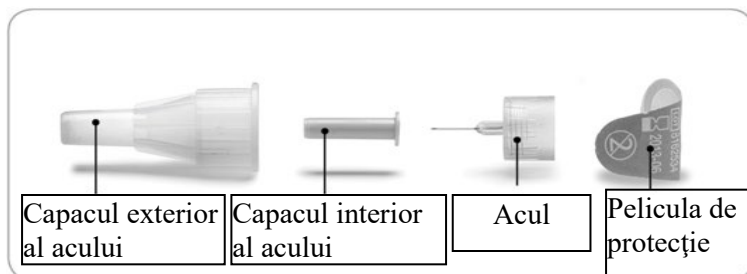


**Piston de culoare neagră**  
După fiecare injecție, pistonul se va deplasa de-a lungul scalei dozelor. În exemplul de mai sus, numărul dozei arată că au mai rămas 13 injecții.



- Acest stilou injector trebuie utilizat numai de către o singură persoană. Nu trebuie să îl folosiți împreună cu o altă persoană.
- Verificați întotdeauna eticheta, pentru a vă asigura că aveți stiloul injector Lyxumia corect. De asemenea, verificați data de expirare, pentru a nu fi depășită. Utilizarea unui medicament greșit poate fi dăunătoare sănătății dumneavoastră.
- Nu încercați să scoateți cu seringă lichidul din cartuș.

**Despre ace (furnizate separat)**



- Utilizați numai ace compatibile pentru utilizare împreună cu Lyxumia. Utilizați împreună cu stiloul injector Lyxumia ace pentru stilouri injectoare (pen-uri) de unică folosință, care au calibrul cuprins între 29 și 32. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală ce calibru și ce lungime a acului sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.
- Dacă o altă persoană vă administrează injecția, acesta trebuie să fie atent să nu rănească pe cineva accidental cu acul. Pe această cale se poate transmite o infecție.
- Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. Aceasta ajută la prevenirea contaminării medicamentului Lyxumia și a posibilei înfundări a acului.

## **Punctul 2 – NOȚIUNI DE BAZĂ**

- **Activați stiloul injector în aceeași zi în care vă administrați prima injecție.**

**Mai întâi, activați noul dumneavoastră stilou injector (pen)**

- **Înainte administrării unei doze** – înainte administrării injecției trebuie, mai întâi, să îndepărtați excesul de lichid din noul dumneavoastră stilou injector (pen). Aceasta se efectuează o singură dată și este denumită proces de „activare”. Pașii de la 1 la 5 de mai jos vă arată cum să faceți activarea.
- Activarea se efectuează pentru a vă asigura că stiloul injector (pen-ul) funcționează corect și că doza pentru prima dumneavoastră injecție este exactă.
- **Nu repetați** procesul de activare; în caz contrar, nu veți obține cele 14 doze din stiloul injector Lyxumia.

Desenele de mai jos vă arată modul în care se modifică fereastra de activare de pe butonul injector al stiloului injector (pen-ului) după activare.

**Stilou injector nou**  
(fereastră portocalie)



**Stilou injector pregătit pentru administrarea injecției**  
(fereastră albă)



Stiloul injector este activat și este pregătit pentru injecții. După activare, fereastra rămâne de culoare albă.

### Cum să activați noul dumneavoastră stilou injector Lyxumia

#### Pasul 1 Scoateți capacul și verificați stiloul injector (pen-ul)



Verificați aspectul lichidului. Acesta trebuie să fie limpede și incolor, fără particule. Dacă nu are acest aspect, nu utilizați acest stilou injector (pen).

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Verificați fereastra de activare, aceasta trebuie să fie portocalie.

#### Pasul 2 Atașați un ac și scoateți capacele acestuia



Utilizați întotdeauna un **ac nou** pentru activare.

Îndepărtați pelicula de protecție de pe capacul exterior al acului.

Aliniați acul cu stiloul injector (pen-ul). Țineți acul drept în timp ce îl înșurubați.



Aveți grijă să nu vă răniți cât timp acul este expus.

Scoateți capacele exterior și interior ale acului. Păstrați capacul exterior al acului – veți avea nevoie de el pentru a scoate, mai târziu, acul.

### Pasul 3 Trageți în afară butonul injector



Trageți în afară butonul injector, cu fermitate, până când se oprește.



În acest moment, săgeata va fi orientată către ac.

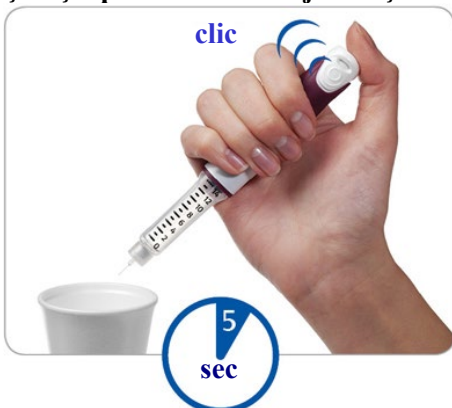
### Pasul 4 Apăsați și țineți apăsat butonul injector pentru a îndepărta lichidul în exces



Îndreptați acul către un recipient adecvat (de exemplu un pahar din hârtie sau un șervețel) care să colecteze lichidul pentru a putea fi aruncat.

**Apăsați butonul injector până la capăt.** Este posibil să simțiți sau să auziți un sunet sub formă de „clic”.

**Țineți apăsat butonul injector și numărați rar până la 5, pentru a elimina ultimele picături.**



În cazul în care nu se scurge lichid, citiți punctul „Întrebări și răspunsuri”. Verificați dacă acul fereastra de activare este de culoare albă.

## Pasul 5 Stiloul injector este acum activat

**Nu mai activați niciodată acest stilou injector (pen).**

**Nu este necesar să înlocuiți acul între activare și prima injecție.  
Pentru prima injecție, treceți direct la Punctul 3 – Pasul C.**

[Întoarceți pagina](#)

## Punctul 3 – UTILIZAREA ZILNICĂ A STILOULUI INJECTOR

**Urmați instrucțiunile de la acest punct numai atunci când fereastra de activare este albă.  
Administrați injectabil numai o singură doză în fiecare zi.**



### Pasul A. Scoateți capacul și verificați stiloul injector (pen-ul)



Verificați aspectul lichidului. Acesta trebuie să fie limpede și incolor, fără particule. Dacă nu are acest aspect, nu utilizați acest stilou injector (pen).

În cazul prezenței bulelor de aer, citiți punctul „Întrebări și răspunsuri”.

Verificați numărul de doze din stiloul injector (pen). Acesta vă este indicat de poziția pistonului de culoare neagră pe scala dozelor.

Verificați ca fereastra de activare să fie albă. În cazul în care aceasta este portocalie, treceți la Punctul 2. Verificați eticheta stiloului injector (pen-ului), pentru a vă asigura că aveți medicamentul corect.

### Pasul B. Atașați un ac nou și scoateți capacele acestuia



Utilizați întotdeauna un **ac nou** pentru fiecare injecție.

Îndepărtați pelicula de protecție de pe capacul exterior al acului.

Aliniați acul cu stiloul injector (pen-ul). Țineți acul drept în timp ce îl înșurubați.



Aveți grijă să nu vă răniți cât timp acul este expus.

Scoateți capacele exterior și interior ale acului. Păstrați capacul exterior al acului – veți avea nevoie de el pentru a scoate, mai târziu, acul.

### Pasul C. Trageți în afară butonul injector



Trageți în afară butonul injector, cu fermitate, până când se oprește.



În acest moment, săgeata va fi orientată către ac.

### Pasul D. Apăsați și țineți apăsat butonul injector pentru a injecta doza



Prindeți un pliu al pielii și introduceți acul (pentru locul în care să vă administrați injecția, vezi punctul „Locuri pentru administrarea injecției”).

**Apăsați butonul injector până la capăt.** Este posibil să simțiți sau să auziți un sunet sub formă de „clic”.

**Țineți apăsat butonul injector și numărați rar până la 5,** pentru a injecta toată doza.

În acest moment, doza dumneavoastră a fost administrată. Scoateți acul din piele.

**Pasul E. Scoateți și aruncați acul după fiecare injecție**



Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață dreaptă. Orientați acul astfel încât să intre în capacul exterior.

Puneți capacul exterior înapoi pe ac.



Apăsați capacul exterior pentru a fixa acul și folosiți-l pentru a deșuruba acul de pe stiloul injector.



Întrebați farmacistul cum să aruncați acul pe care nu îl mai utilizați.

Puneți la loc capacul stiloului injector.

**Pasul F Pentru fiecare injecție, repetați toți pașii de la Punctul 3.**

**Aruncați stiloul injector (pen-ul) după 14 zile de la activare. Aruncați-l chiar dacă a mai rămas medicament în stiloul injector.**

**Tabel pentru activare și aruncare**

Completați în tabel data la care ați activat stiloul injector și data când trebuie să îl aruncați, 14 zile mai târziu.

Stiloul injector (pen)	Data activării	Data când se aruncă
1		
2		
3		
4		
5		
6		

## Păstrare

### Informații generale

- Păstrați stilourile injectoare Lyxumia într-un loc sigur, care să nu fie la îndemâna și vederea copiilor.
- Protejați stilourile injectoare Lyxumia de praf și murdărie.
- Puneți la loc capacul stiloului injector după fiecare utilizare, pentru a-l proteja de lumină.
- Nu utilizați Lyxumia după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

### Înainte de activării stiloului injector:

- Păstrați în frigider stilourile injectoare Lyxumia neutilizate, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Nu congelați stilourile injectoare Lyxumia și nu utilizați Lyxumia dacă a fost congelat.
- Înainte de utilizare, permiteți stiloului injector (pen-ului) să se încălzească până la temperatura camerei.

### După activarea stiloului injector (pen-ului):

- Odată activat, păstrați stiloul injector Lyxumia la temperaturi sub 30°C. Nu congelați stiloul injector Lyxumia după ce a fost activat.
- Nu păstrați stiloul injector Lyxumia cu acul atașat. Un ac atașat poate duce la contaminare și la o posibilă intrare a aerului, care poate afecta exactitatea dozei.
- Odată ce stiloul injector Lyxumia a fost activat, acesta poate fi utilizat timp de 14 zile. După 14 zile, aruncați stiloul injector Lyxumia utilizat. Aruncați-l chiar dacă a mai rămas medicament în stiloul injector.

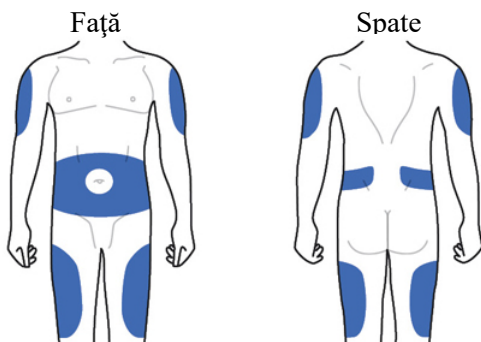
### Îndepărtare

- Puneți la loc capacul stiloului injector Lyxumia înainte de a-l arunca.
- Aruncați stiloul injector Lyxumia; întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați.

### Întreținere

- Manipulați cu grijă stiloul injector Lyxumia.
- Puteți curăța exteriorul stiloului injector Lyxumia prin ștergere cu o cârpă umedă.
- Nu udați, nu spălați stiloul injector Lyxumia și nu puneți lichide (nu ungeți) pe stiloul injector Lyxumia, deoarece se poate defecta.
- Dacă credeți că stiloul injector (pen-ul) Lyxumia poate fi defect, nu îl utilizați. Nu încercați să reparați stiloul injector.

### Locuri pentru administrarea injecției



Lyxumia trebuie administrat injectabil sub piele, în oricare dintre regiunile arătate mai sus, cu albastru. Acestea sunt la nivelul coapsei, abdomenului sau în partea de sus a brațului. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală despre cum să vă administrați corect injecția.

## **Întrebări și răspunsuri**

### **Ce se întâmplă dacă uit să activez stiloul injector Lyxumia sau dacă îmi administrez injecția înainte de activare?**

Dacă v-ați făcut injecția înainte de activarea stiloului injector, nu corectați această greșeală administrându-vă o a doua injecție. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru sfaturi cu privire la verificarea valorilor zahărului în sânge.

### **Ce se întâmplă dacă în rezervor sunt prezente bule de aer?**

Prezența unor bule mici de aer în rezervor este normală – acestea nu vă vor face rău. Doza dumneavoastră va fi corectă și puteți continua să urmați instrucțiunile. Dacă aveți nevoie de ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Ce se întâmplă dacă nu iese lichid în timpul activării?**

Este posibil ca acul să fie înfundat sau să nu fie bine înșurubat. Scoateți acul de pe stiloul injector, atașați un ac nou și repetați numai Pașii 4 și 5. Dacă tot nu iese lichid, este posibil ca stiloul injector Lyxumia să fie defect. Nu utilizați acest ambalaj Lyxumia. Pentru ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Ce se întâmplă dacă butonul injector se apasă greu până la capăt?**

Este posibil ca acul să fie înfundat sau să nu fie bine înșurubat. Scoateți acul din piele și îndepărtați-l de pe stiloul injector. Atașați un ac nou și repetați numai pașii D și E. Dacă tot se apasă greu butonul injector, este posibil ca stiloul injector Lyxumia să fie defect. Nu utilizați acest ambalaj Lyxumia. Pentru ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări despre Lyxumia sau cu privire la diabetul zaharat, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a sanofi-aventis, menționat în „Prospect: Informații pentru utilizator” pentru Lyxumia (furnizat separat în cutie).



## Lyxumia

Lixisenatidă

### INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Ambalajul pentru inițierea tratamentului – conține două stilouri injectoare (pen-uri), fiecare a câte **14** doze.

Un stilou injector (pen) de **10 micrograme**, de culoare verde (Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă), fiecare doză conține **10 micrograme în 0,2 ml**.

Un stilou injector (pen) de **20 micrograme**, de culoare violet (Lyxumia 20 micrograme soluție injectabilă), fiecare doză conține **20 micrograme în 0,2 ml**.

### Punctul 1 – INFORMAȚII IMPORTANTE

**Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stilourile injectoare Lyxumia.**

Păstrați acest prospect pentru a-l reciti ulterior.

#### Informații despre stiloul injector Lyxumia

- **Administrați injectabil numai o singură doză pe zi.**
- Fiecare stilou injector Lyxumia conține 14 doze prestabilite. Nu este necesar să măsurați fiecare doză.
- Înainte să îl utilizați, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală despre cum să faceți injecția în mod corect.
- Dacă nu puteți respecta singur toate instrucțiunile, în întregime, sau nu puteți manipula stiloul injector (pen-ul) (de exemplu, dacă aveți probleme cu vederea), utilizați-l numai dacă sunteți ajutat.

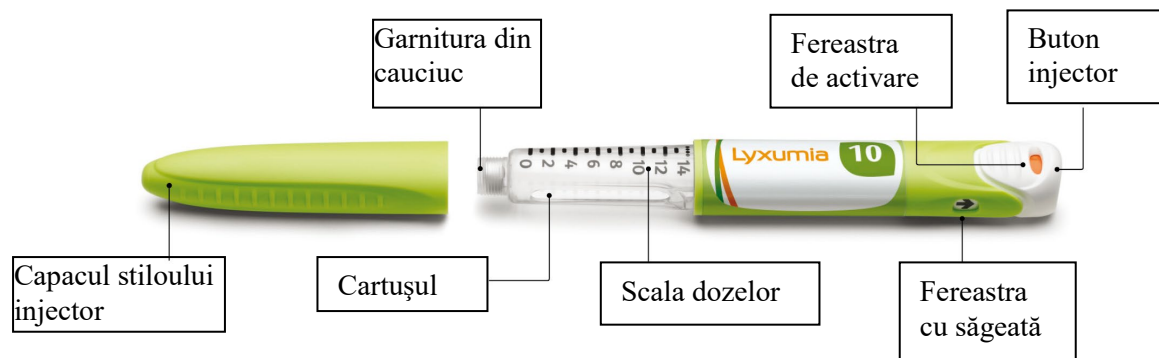
#### Despre ambalajul pentru inițierea tratamentului

Lyxumia ambalaj pentru inițierea tratamentului conține două stilouri injectoare de culori diferite. Fiecare stilou injector conține o concentrație diferită a medicamentului Lyxumia. Ambele stilouri injectoare se utilizează în același mod.

- Stiloul injector verde conține 14 doze prestabilite; fiecare doză conține 10 micrograme de Lyxumia.
  - Stiloul injector violet conține 14 doze prestabilite; fiecare doză conține 20 micrograme de Lyxumia.
- Trebuie să începeți tratamentul dumneavoastră cu stiloul injector Lyxumia 10 micrograme, de culoare verde. Trebuie să utilizați mai întâi toate cele 14 doze din acest stilou injector. După aceea, utilizați stiloul injector Lyxumia 20 micrograme, de culoare violet.

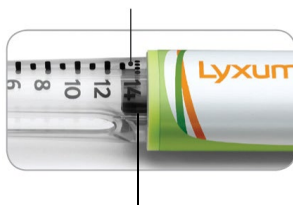
## Despre stilourile injectoare Lyxumia

### Stilul injector Lyxumia 10 micrograme, de culoare verde



### Stilul injector Lyxumia

### 20 micrograme, de culoare violet

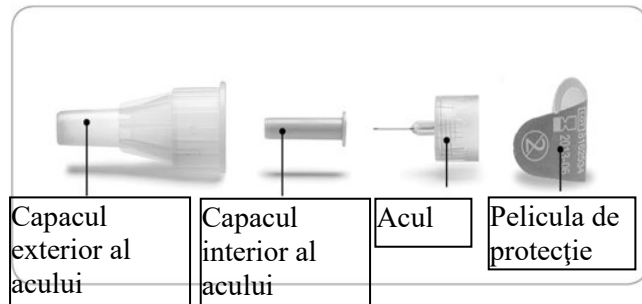


#### Piston de culoare neagră

După fiecare injecție, pistonul se va deplasa de-a lungul scalei dozelor. În exemplul de mai sus, numărul dozei arată că au mai rămas 13 injecții.

- Aceste stilouri injectoare trebuie utilizate numai de către o singură persoană. Nu trebuie să le folosiți împreună cu o altă persoană.
- Verificați întotdeauna eticheta, pentru a vă asigura că aveți stiloul injector Lyxumia corect. De asemenea, verificați data de expirare, pentru a nu fi depășită. Utilizarea unui medicament greșit poate fi dăunătoare sănătății dumneavoastră.
- Nu încercați să scoateți cu seringă lichidul din cartuș.

## Despre ace (furnizate separat)



- Utilizați numai ace compatibile pentru utilizare împreună cu Lyxumia. Utilizați împreună cu stiloul injector Lyxumia ace pentru stilouri injectoare (pen-uri) de unică folosință, care au calibrul cuprins între 29 și 32. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală ce calibru și ce lungime a acului sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.
- Dacă o altă persoană vă administrează injecția, aceasta trebuie să fie atentă să nu rănească pe cineva accidental cu acul. Pe această cale se poate transmite o infecție.
- Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. Aceasta ajută la prevenirea contaminării medicamentului Lyxumia și a posibilei înfundări a acului.

## Punctul 2 – NOȚIUNI DE BAZĂ

Începeți cu stiloul injector Lyxumia 10 micrograme, de culoare verde.

- **Nu activați stiloul injector Lyxumia 20 micrograme, de culoare violet, înainte de a fi terminat stiloul injector de culoare verde.**
- **Activați stiloul injector în aceeași zi în care vă administrați prima injecție.**

### Mai întâi, activați noul dumneavoastră stilou injector (pen)

- **Înainte administrării unei doze** – înainte administrării injecției trebuie, mai întâi, să îndepărtați excesul de lichid din noul dumneavoastră stilou injector (pen). Aceasta se efectuează o singură dată și este denumită proces de „activare”. Pașii de la 1 la 5 de mai jos vă arată cum să faceți activarea.
- Activarea se efectuează pentru a vă asigura că stiloul injector (pen-ul) funcționează corect și că doza pentru prima dumneavoastră injecție este exactă.
- **Nu repetați** procesul de activare; în caz contrar, nu veți obține cele 14 doze din stiloul injector Lyxumia.

Desenele de mai jos vă arată modul în care se modifică fereastra de activare de pe butonul injector al stiloului injector (pen-ului) după activare.

### Stilou injector nou (fereastră portocalie)



### Stilou injector pregătit pentru administrarea injecției (fereastră albă)



Stiloul injector este activat și este pregătit pentru injecții. După activare, fereastra rămâne de culoare albă.

## Cum să activați noul dumneavoastră stilou injector Lyxumia

### Pasul 1 Scoateți capacul și verificați stiloul injector (pen-ul)



Verificați aspectul lichidului. Acesta trebuie să fie limpede și incolor, fără particule. Dacă nu are acest aspect, nu utilizați acest ambalaj pentru inițierea tratamentului. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Verificați fereastra de activare, aceasta trebuie să fie portocalie.

### Pasul 2 Atașați un ac și scoateți capacele acestuia



Utilizați întotdeauna un **ac nou** pentru activare.

Îndepărtați pelicula de protecție de pe capacul exterior al acului.

Aliniați acul cu stiloul injector (pen-ul). Țineți acul drept în timp ce îl înșurubați.



Aveți grijă să nu vă răniți cât timp acul este expus.

Scoateți capacele exterior și interior ale acului. Păstrați capacul exterior al acului – veți avea nevoie de el pentru a scoate, mai târziu, acul.

### Pasul 3 Trageți în afară butonul injector



Trageți în afară butonul injector, cu fermitate, până când se oprește.



În acest moment, săgeata va fi orientată către ac.

#### Pasul 4 Apăsați și țineți apăsat butonul injector pentru a îndepărta lichidul în exces



Îndreptați acul către un recipient adecvat (de exemplu un pahar din hârtie sau un șervețel) care să colecteze lichidul pentru a putea fi aruncat.

**Apăsați butonul injector până la capăt.** Este posibil să simțiți sau să auziți un sunet sub formă de „clic”.  
**Țineți apăsat butonul injector și numărați rar până la 5, pentru a elimina ultimele picături.**



În cazul în care nu se scurge lichid, citiți punctul „Întrebări și răspunsuri”.  
**Verificați dacă acum fereastra de activare este de culoare albă.**

#### Pasul 5 Stiloul injector este acum activat

**Nu mai activați niciodată acest stilou injector (pen).**

**Nu este necesar să înlocuiți acul între activare și prima injecție.**  
**Pentru prima injecție, treceți direct la Punctul 3 – Pasul C.**

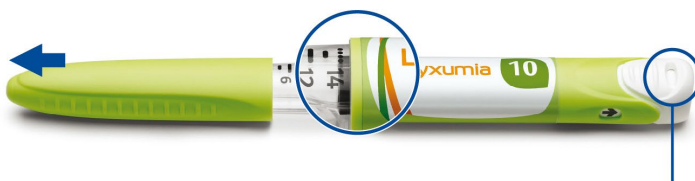
[Întoarceți pagina](#)

### Punctul 3 – UTILIZAREA ZILNICĂ A STILOULUI INJECTOR

Urmați instrucțiunile de la acest punct numai atunci când fereastra de activare este **albă**.  
Administrați injectabil numai **o singură doză** în fiecare zi.



#### Pasul A. Scoateți capul și verificați stiloul injector (pen-ul)



Verificați aspectul lichidului. Acesta trebuie să fie limpede și incolor, fără particule. Dacă nu are acest aspect, nu utilizați acest ambalaj pentru inițierea tratamentului.

În cazul prezenței bulelor de aer, citiți punctul „Întrebări și răspunsuri”.

Verificați numărul de doze din stiloul injector (pen). Acesta vă este indicat de poziția pistonului de culoare neagră pe scala dozelor.

Verificați ca fereastra de activare să fie albă. În cazul în care aceasta este portocalie, treceți la Punctul 2. Verificați eticheta stiloului injector (pen-ului), pentru a vă asigura că aveți medicamentul corect.

#### Pasul B. Atașați un ac nou și scoateți capacele acestuia



Utilizați întotdeauna un **ac nou** pentru fiecare injecție.

Îndepărtați pelicula de protecție de pe capatul exterior al acului.

Aliniați acul cu stiloul injector (pen-ul). Țineți acul drept în timp ce îl înșurubați.



Aveți grijă să nu vă răniți cât timp acul este expus.

Scoateți capacele exterior și interior ale acului. Păstrați capatul exterior al acului – veți avea nevoie de el pentru a scoate, mai târziu, acul.

### Pasul C. Trageți în afară butonul injector



Trageți în afară butonul injector, cu fermitate, până când se oprește.



În acest moment, săgeata va fi orientată către ac.

### Pasul D. Apăsați și țineți apăsat butonul injector pentru a injecta doza



Prindeți un pli al pielii și introduceți acul (pentru locul în care să faceți injecția, vezi punctul „Locuri pentru administrarea injecției”).

**Apăsați butonul injector până la capăt.** Este posibil să simțiți sau să auziți un sunet sub formă de „clic”.

**Țineți apăsat butonul injector și numărați rar până la 5,** pentru a injecta toată doza.

În acest moment, doza dumneavoastră a fost administrată. Scoateți acul din piele.

### Pasul E. Scoateți și aruncați acul după fiecare injecție

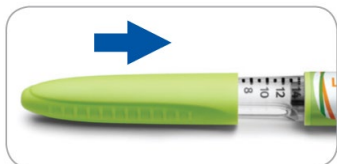


Puneți capacul exterior al acului pe o suprafață dreaptă. Orientați acul astfel încât să intre în capacul exterior.

Puneți capacul exterior înapoi pe ac.



Apăsați capacul exterior pentru a fixa acul și folosiți-l pentru a deșuruba acul de pe stiloul injector.



Întrebați farmacistul cum să aruncați acul pe care nu îl mai utilizați. Puneți la loc capacul stiloului injector.

**Pasul F. Pentru fiecare injecție, repetați toți pașii de la Punctul 3.**

**Aruncați stiloul injector (pen-ul) după 14 zile de la activare. Aruncați-l chiar dacă a mai rămas medicament în stiloul injector.**

După ce ați aruncat stiloul injector verde, continuați cu **Punctul 4** pentru a începe utilizarea stiloului injector violet.

#### **Punctul 4 – TRECEREA LA STILOUL INJECTOR VIOLET**

**Stiloul injector verde de 10 micrograme, utilizat complet**



Stiloul injector Lyxumia 10 micrograme, de culoare verde, este gol atunci când pistonul negru a atins „0” pe scala dozelor, iar butonul injector nu poate fi tras în întregime.

După ce stiloul injector Lyxumia 10 micrograme, de culoare verde, este gol trebuie să continuați tratamentul, prin administrarea următoarei injecții potrivit schemei de administrare și utilizând stiloul injector Lyxumia 20 micrograme, de culoare violet. Acesta se utilizează exact în același mod.

**Utilizarea stiloului injector violet de 20 micrograme**



**Activarea stiloului injector violet de 20 micrograme**



Stiloul injector Lyxumia 20 micrograme, de culoare violet, trebuie de asemenea activat înainte de utilizare. Respectați toți pașii de la punctul 2.

### Utilizarea stiloului injector violet de 20 micrograme

Pentru administrarea injectabilă a unei doze cu stiloul injector Lyxumia a 20 micrograme, de culoare violet, respectați toți pașii de la punctul 3. Repetați pașii de la punctul 3 pentru injecțiile dumneavoastră zilnice, până când stiloul injector este gol.

### Tabel pentru activare și aruncare

Completați în tabel data la care ați activat stiloul injector și data când trebuie să îl aruncați, 14 zile mai târziu.

Stiloul injector (pen-ul)	Data activării	Data când se aruncă
10 micrograme	/ /	/ /
20 micrograme	/ /	/ /

### Păstrare

#### Informații generale

- Păstrați stilourile injectoare Lyxumia într-un loc sigur, care să nu fie la îndemâna și vederea copiilor.
- Protejați stilourile injectoare Lyxumia de praf și murdărie.
- Puneți la loc capacul stiloului injector după fiecare utilizare, pentru a-l proteja de lumină.
- Nu utilizați Lyxumia după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

#### Înainte de activării stiloului injector:

- Păstrați în frigider stilourile injectoare Lyxumia neutilizate, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Nu congelați stilourile injectoare Lyxumia și nu utilizați Lyxumia dacă a fost congelat.
- Înainte de utilizare, permiteți stiloului injector (pen-ului) să se încălzească până la temperatura camerei.

#### După activarea stiloului injector (pen-ului):

- Odată activat, păstrați stiloul injector Lyxumia la temperaturi sub 30°C. Nu congelați stilourile injectoare Lyxumia după ce au fost activate.
- Nu păstrați stiloul injector Lyxumia cu acul atașat. Un ac atașat poate duce la contaminare și la o posibilă intrare a aerului, care poate afecta exactitatea dozei.
- Odată ce stiloul injector Lyxumia a fost activat, acesta poate fi utilizat timp de 14 zile. După 14 zile, aruncați stiloul injector Lyxumia utilizat. Aruncați-l chiar dacă a mai rămas medicament în stiloul injector.

#### Îndepărtare

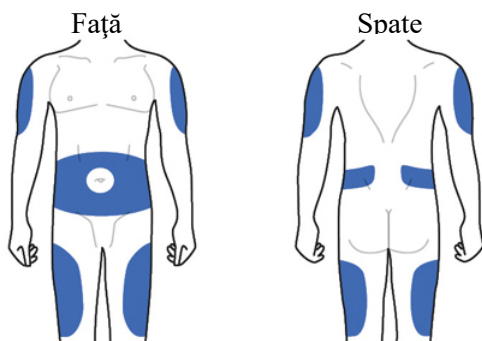
- Puneți la loc capacul stiloului injector Lyxumia înainte de a-l arunca.
- Aruncați stiloul injector Lyxumia; întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați.

#### Întreținere

- Manipulați cu grijă stiloul injector Lyxumia.
- Puteți curăța exteriorul stiloului injector Lyxumia prin ștergere cu o cârpă umedă.
- Nu udați, nu spălați stiloul injector Lyxumia și nu puneți lichide (nu ungeți) pe stiloul injector Lyxumia, deoarece se poate defecta.

- Dacă credeți că stiloul injector (pen-ul) Lyxumia poate fi defect, nu îl utilizați. Utilizați unul nou. Nu încercați să reparați stiloul injector.

### Locuri pentru administrarea injecției



Lyxumia trebuie administrat injectabil sub piele, în oricare dintre regiunile arătate mai sus, cu albastru. Acestea sunt la nivelul coapsei, abdomenului sau în partea de sus a brațului. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală despre cum să vă administrați corect injecția.

### Întrebări și răspunsuri

#### **Ce se întâmplă dacă uit să activez stiloul injector Lyxumia sau dacă îmi administrez injecția înainte de activare?**

Dacă v-ați făcut injecția înainte de activarea stiloului injector, nu corectați această greșeală administrându-vă o a doua injecție. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru sfaturi cu privire la verificarea valorilor zahărului în sânge.

#### **Ce se întâmplă dacă în rezervor sunt prezente bule de aer?**

Prezența unor bule mici de aer în rezervor este normală – acestea nu vă vor face rău. Doza dumneavoastră va fi corectă și puteți continua să urmați instrucțiunile. Dacă aveți nevoie de ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **Ce se întâmplă dacă nu iese lichid în timpul activării?**

Este posibil ca acul să fie înfundat sau să nu fie bine înșurubat. Scoateți acul de pe stiloul injector, atașați un ac nou și repetați numai Pașii 4 și 5. Dacă tot nu iese lichid, este posibil ca stiloul injector Lyxumia să fie defect. Nu utilizați acest ambalaj pentru inițierea tratamentului Lyxumia. Pentru ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **Ce se întâmplă dacă butonul injector se apasă greu până la capăt?**

Este posibil ca acul să fie înfundat sau să nu fie bine înșurubat. Scoateți acul din piele și îndepărtați-l de pe stiloul injector. Atașați un ac nou și repetați numai pașii D și E. Dacă tot se apasă greu butonul injector, este posibil ca stiloul injector Lyxumia să fie defect. Nu utilizați acest ambalaj pentru inițierea tratamentului Lyxumia. Pentru ajutor, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări despre Lyxumia sau cu privire la diabetul zaharat, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a sanofi-aventis, menționat în „Prospect: Informații pentru utilizator” pentru Lyxumia (furnizat separat în cutie).