

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Luximia 10 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 10 микрограма (µg) ликсизенатид (lixisenatide) (50 µg на ml).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка доза съдържа 540 микрограма метакрезол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Luximia е показан за лечение на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 за постигане на гликемичен контрол в комбинация с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти и/или базален инсулин, когато те заедно с диета и физически упражнения, не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4 и 5.1 за наличните данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Начална доза: приложението започва с 10 µg Luximia веднъж дневно за 14 дни.

Поддържаща доза: от 15-ия ден нататък се започва с фиксирана поддържаща доза от 20 µg Luximia веднъж дневно. За поддържащата доза има на разположение Luximia 20 микрограма инжекционен разтвор.

Luximia се прилага веднъж дневно, в рамките на час преди някое от храненията за деня. За предпочитане е прандиалната инжекция с Luximia да се поставя преди същото хранене всеки ден, когато е избрано най-удобното хранене. Ако се пропусне доза Luximia, тя трябва да се инжектира в рамките на час преди следващото хранене.

Когато Luximia се добавя към съществуваща терапия с метформин, настоящата доза метформин може да остане непроменена.

Когато Luximia се добавя към настояща терапия със сулфанилурейни производни или базален инсулин, може да се обмисли намаляване на дозата на сулфанилурейното производно или на базалния инсулин, за да се намали риска от хипогликемия. Luximia не трябва да се прилага в комбинация с базален инсулин и сулфанилурейно производно поради повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Употребата на Lixumia не изисква специфичен контрол на глюкозата в кръвта. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейни производни или базален инсулин, обаче, може да е необходимо проследяване на глюкозата в кръвта или самоконтрол на кръвната захар, за да се коригират дозите на сулфанилурейното производно или на базалния инсулин.

Специални популации

Хора в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на дозата въз основа на възрастта. Клиничният опит при пациенти ≥ 75 -годишна възраст е ограничен (вж. точки 5.1 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min).

Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и Lixumia трябва да се използва внимателно при тази популация.

Няма терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване, следователно не се препоръчва употребата на Lixumia при тези популации (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ликсизенатид при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Няма данни.

Начин на приложение

Lixumia трябва да се инжектира подкожно в бедрото, корема или горната част на ръката.

Lixumia не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма терапевтичен опит с ликсизенатид при пациенти със захарен диабет тип 1 и не трябва да се прилага при тези пациенти. Ликсизенатид не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит

Употребата на глюкагоноподобни пептид-1 (GLP-1) рецепторни агонисти се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. Има няколко съобщени случая на остър панкреатит при употреба на ликсизенатид, въпреки че не е била установена причинно-следствена връзка. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит: персистираща, силна коремна болка. Ако се подозира панкреатит, приложението на ликсизенатид трябва да се преустанови; ако се потвърди остър панкреатит, не трябва да се започва повторно лечение с ликсизенатид. Необходимо е внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Тежко стомашно-чревно заболяване

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Ликсизенатид не е изпитван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване, включително тежка гастропареза, и следователно не се препоръчва употребата на ликсизенатид при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и няма терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване. Lixumia трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Не се препоръчва употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или в краен стадий на бъбречно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хипогликемия

Пациентите, които получават Lixumia със сулфаниурейни производни или с базален инсулин, може да са с повишен риск от поява на хипогликемия. Може да се обмисли намаляване на дозата на сулфаниурейното производно или на базалния инсулин, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точка 4.2). Lixumia не трябва да се прилага в комбинация с базален инсулин и сулфаниурейно производно поради повишен риск от хипогликемия.

Съпътстващи лекарствени продукти

Забавянето на стомашното изпразване от ликсизенатид може да намали скоростта на абсорбция на перорално прилаганите лекарствени продукти. Lixumia трябва да се използва с внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изискват бърза стомашно-чревна абсорбция, налагат внимателно клинично наблюдение или имат тесен терапевтичен индекс. Специфични препоръки относно приема на такива лекарствени продукти са дадени в точка 4.5.

Популации, които не са участвали в проучване

Ликсизенатид не е изпитван в комбинация с инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Налице е ограничен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

Дехидратация

Пациентите, лекувани с Lixumia трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревните нежелани реакции и трябва да вземат предпазни мерки, за да избегнат обезводняване.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа метакрезол, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ликсизенатид е пептид и не се метаболизира от цитохром P450. При *in vitro* проучвания, ликсизенатид не повлиява активността на цитохром P450 изоензимите или на тестваните човешки транспортери.

Забавянето на стомашното изпразване от ликсизенатид може да повлияе абсорбцията на перорално прилаганите лекарствени продукти. Пациентите, приемащи лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс или лекарствени продукти, които налагат внимателно клинично наблюдение, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, особено по време на започване на лечението с ликсизенатид. Тези лекарствени продукти трябва да се приемат по стандартизиран начин спрямо ликсизенатид. Ако такива лекарствени продукти трябва да се приемат с храна, пациентите трябва да бъдат съветвани, ако е възможно, да ги приемат по време на хранене, при което не се прилага ликсизенатид.

Относно пероралните лекарствени продукти, които са особено зависими от праговите концентрации за ефикасност, като например антибиотици, пациентите трябва да бъдат съветвани да приемат тези лекарствени продукти най-малко 1 час преди или 4 часа след инжекцията с ликсизенатид.

Стомашно-устойчивите форми, съдържащи вещества, които са чувствителни на стомашно разграждане, трябва да се прилагат 1 час преди или 4 часа след инжекцията с ликсизенатид.

Парацетамол

Парацетамол е използван като примерен лекарствен продукт за оценяване на ефекта на ликсизенатид върху изпразването на стомашното съдържимо. След приложение на единична доза от 1 000 mg, AUC и $t_{1/2}$ на парацетамол не се променят, независимо от времето на приложението му (преди или след инжекцията с ликсизенатид). Когато се прилага 1 или 4 часа след инжекция с 10 µg ликсизенатид, C_{max} на парацетамол намалява съответно с 29% и 31% а медианата на t_{max} се забавя съответно с 2,0 и 1,75 часа. Предвидено е допълнително забавяне на t_{max} и намаление на C_{max} на парацетамол при прилагане на 20 µg поддържаща доза.

Не са наблюдавани ефекти върху C_{max} и t_{max} на парацетамол при приложение на парацетамол 1 час преди ликсизенатид.

Въз основа на тези резултати не се налага коригиране на дозата на парацетамол, но трябва да се има предвид забавяне на t_{max} , наблюдавано при приложение на парацетамол 1-4 часа след ликсизенатид, когато е необходимо бързо начало на действие за постигане на ефикасност.

Перорални контрацептиви

След приложение на единична доза перорален контрацептивен лекарствен продукт (етинилестрадиол 0,03 mg/левоноргестрел 0,15 mg) 1 час преди или 11 часа след 10 µg ликсизенатид, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ и t_{max} на етинилестрадиол и левоноргестрел не се променят. Приложението на пероралния контрацептив 1 час или 4 часа след ликсизенатид не повлиява AUC и $t_{1/2}$ на етинилестрадиол и левоноргестрел, докато C_{max} на етинилестрадиол намалява съответно с 52% и 39%, C_{max} на левоноргестрел намалява съответно с 46% и 20%, а медианата на t_{max} се забавя с 1 до 3 часа.

Намаляването на C_{max} има ограничено клинично значение и не налага коригиране на дозата на пероралните контрацептиви.

Аторвастатин

При едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 40 mg аторвастатин сутрин в продължение на 6 дни, експозицията на аторвастатин не се повлиява, докато C_{max} намалява с 31%, а t_{max} се забавя с 3,25 часа.

Не е наблюдавано повишаване на t_{max} когато аторвастатин се прилага вечер, а ликсизенатид – сутрин, но AUC и C_{max} на аторвастатин се повишават съответно с 27% и 66%.

Тези промени не са клинично значими и затова не се налага коригиране на дозата на аторвастатин при едновременно приложение с ликсизенатид.

Варфарин и други кумаринови производни

След едновременно приложение на 25 mg варфарин с многократно прилагане на 20 µg ликсизенатид, не са отбелязани ефекти върху AUC или INR (международно нормализирано съотношение), докато C_{max} намалява с 19%, а t_{max} се забавя със 7 часа.

Въз основа на тези резултати не се налага коригиране на дозата на варфарин при едновременно приложение с ликсизенатид; обаче, при пациенти, приемащи варфарин и/или кумаринови производни, се препоръчва често проследяване на INR при започване или приключване на лечението с ликсизенатид.

Дигоксин

След едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 0,25 mg дигоксин в стационарно състояние, AUC на дигоксин не се повлиява. T_{max} на дигоксин се забавя с 1,5 часа, а C_{max} намалява с 26%.

Въз основа на тези резултати, не се налага коригиране на дозата на дигоксин при едновременно приложение с ликсизенатид.

Рамиприл

След едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 5 mg рамиприл в продължение на 6 дни, AUC на рамиприл се повишава с 21%, докато C_{max} намалява с 63%. AUC и C_{max} на активния метаболит (рамиприлат) не се променят. T_{max} на рамиприл и рамиприлат се забавят с приблизително 2,5 часа.

Въз основа на тези резултати, не се налага коригиране на дозата на рамиприл при едновременно приложение с ликсизенатид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Luximia не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Luximia при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен. Luximia не трябва да се използва по време на бременност. Вместо това се препоръчва употребата на инсулин. Ако пациентката желае да забременее, или настъпи бременност, лечението с Luximia трябва да се прекрати.

Кърмене

Не е известно дали Luximia се екскретира в кърмата. Luximia не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не са показали преки увреждащи ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Luximia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейно производно или базален инсулин, пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират и работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Повече от 2 600 пациенти са получавали Luximia самостоятелно или в комбинация с метформин, със сулфанилурейно производно (с или без метформин) или базален инсулин (с или без метформин, или с или без сулфанилурейно производно) в 8 големи, фаза III, плацебо-контролирани или контролирани с активен сравнителен продукт проучвания.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания са гадене, повръщане и диария. Тези реакции са предимно леки и преходни.

В допълнение са наблюдавани хипогликемия (когато Luximia е използван в комбинация със сулфанилурейно производно и/или базален инсулин) и главоболие.

Алергични реакции са съобщени при 0,4% от пациентите на Luximia.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от фаза III плацебо-контролирани и контролирани с активен сравнителен продукт проучвания за целия период на лечение, са представени в Таблица 1. Таблицата включва нежеланите реакции, които възникват с честота >5%, ако честотата е била по-висока при пациентите, лекувани с Luximia, отколкото при пациентите, лекувани с всички сравнителни продукти. Таблицата включва също и нежеланите реакции с честота >1% в групата на Luximia, ако честотата е била над 2 пъти по-висока от тази в групата, лекувана с всички сравнителни продукти.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са определени като много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки $< 1/10\,000$.

Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на честотата.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при плацебо-контролирани и контролирани с активен сравнителен продукт проучвания фаза III по време на целия период на лечение (включително периода извън основния 24-седмичен период на лечение при проучвания с обща продължителност на лечение ≥ 76 седмици).

Системо-органен клас	Честота на поява		
	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Грип Инфекция на горните дихателни пътища Цистит Вирусна инфекция	
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (в комбинация със сулфанилурейно производно и/или базален инсулин)	Хипогликемия (в комбинация само с метформин)	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване Сомнолентност	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Диария	Диспепсия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Сърбеж на мястото на инжектиране	

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

При пациенти, приемащи Lухитiа като монотерапия, симптоматична хипогликемия се появява при 1,7% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 1,6% от пациентите на плацебо. Когато Lухитiа се използва в комбинация само с метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 7,0% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 4,8% от пациентите на плацебо по време на целия период на лечение.

При пациенти, приемащи Lухитiа в комбинация със сулфанилурейни производни и метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 22,0% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 18,4% от пациентите, лекувани с плацебо по време на целия период на лечение (3,6% абсолютна разлика). Когато Lухитiа се използва в комбинация с базален инсулин с или без метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 42,1% от

пациентите на ликсизенатид и при 38,9% от пациентите на плацебо по време на целия период на лечение (3,2% абсолютна разлика).

По време на целия период на лечение, когато Lухumia е прилаган само със сулфанилурейни производни, симптоматична хипогликемия се появява при 22,7% от пациентите, лекувани с ликсизенатид спрямо 15,2% от пациентите на плацебо (7,5% абсолютна разлика). Когато Lухumia е прилаган със сулфанилурейни производни и базален инсулин, симптоматична хипогликемия се появява при 47,2% от пациентите, лекувани с ликсизенатид в сравнение с 21,6% от пациентите на плацебо (25,6% абсолютна разлика).

Като цяло, тежката симптоматична хипогликемия е нечеста (0,4% от пациентите на ликсизенатид и 0,2% от пациентите на плацебо) по време на целия период на лечение на плацебо-контролираните проучвания фаза III.

Стомашно-чревни нарушения

Гадене и повръщане са най-често съобщаваните нежелани реакции по време на основния 24-седмичен период на лечение. Честотата на гаденето е по-висока в групата на ликсизенатид (26,1%), в сравнение с плацебо групата (6,2%) и честотата на повръщането е по-висока в групата на ликсизенатид (10,5%), отколкото в плацебо групата (1,8%). Тези нежелани реакции са предимно леки и преходни и възникват по време на първите 3 седмици от започване на лечението. През следващите седмици те прогресивно намаляват.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 3,9% от пациентите, получаващи Lухumia и при 1,4% от пациентите на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. По-голямата част от реакциите са леки по интензитет и обикновено не водят до прекратяване на лечението.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, след лечение с Lухumia пациентите може да развият антитела срещу ликсизенатид, като при плацебо-контролираните проучвания, 69,8% от пациентите на ликсизенатид са имали положителен статус за антитела в края на основния 24-седмичен период на лечение. В края на целия 76-седмичен период на лечение, процентът на положителните за антитела пациенти е бил подобен. В края на основния 24-седмичен период на лечение, 32,2% от пациентите с положителен статус за антитела са имали концентрация на антитела над долната граница на количествено определяне, а в края на целия 76-седмичен период на лечение, 44,7% от пациентите са имали концентрация на антитела над долната граница на количествено определяне. След спиране на лечението, няколко положителни за антитела пациенти са били проследени за статус на антителата; процентът намалява до около 90% в рамките на 3 месеца и до 30% на 6-ия месец или по-късно.

Промяната на HbA_{1c} от изходната стойност е подобна независимо от статуса за антитела (положителен или отрицателен). От лекуваните с ликсизенатид пациенти с измерени стойности на HbA_{1c}, 79,3% са имали отрицателен статус за антитела или концентрацията на антитела е била под долната граница на количествено определяне, а останалите 20,7% от пациентите са имали количествено определена концентрация на антитела. При подгрупата пациенти (5,2%) с най-високите концентрации на антитела, средното подобрение на HbA_{1c} на 24-та седмица и 76-та седмица е било в клинично значимия диапазон; наблюдавана е обаче вариабилност на гликемичния отговор, и 1,9% не са имали намаление на HbA_{1c}.

Статусът за антитела (положителен или отрицателен) не е показателен за понижението на HbA_{1c} при отделния пациент.

Няма разлика в общия профил на безопасност при пациентите, независимо от статуса за антитела, с изключение на по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране (4,7% при пациентите, положителни за антитела, в сравнение с 2,5% при пациентите, отрицателни за антитела по време на целия период на лечение). Независимо от статуса за антитела, по-голямата част от реакциите на мястото на инжектиране са били леки.

Не се наблюдава кръстосана реактивност спрямо естествения глюкагон или ендогенния GLP-1.

Алергични реакции

Алергични реакции, вероятно свързани с ликсизенатид (напр. анафилактична реакция, ангиоедем и уртикария) са съобщени при 0,4% от пациентите на ликсизенатид, докато вероятно свързани алергични реакции са наблюдавани при по-малко от 0,1% от пациентите на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. Анафилактични реакции са съобщени при 0,2% от пациентите, лекувани с ликсизенатид, в сравнение с нито един пациент в плацебо групата. Повечето от тези съобщени алергични реакции са били леки по тежест.

По време на клиничните изпитвания с ликсизенатид е съобщен един случай на анафилактоидна реакция.

Сърдечна честота

В едно проучване при здрави доброволци е наблюдавано преходно повишаване на сърдечната честота след приложение на 20 µg ликсизенатид. Има съобщения за сърдечни аритмии, особено тахикардия (0,8% спрямо <0,1%) и сърцебиене (1,5% спрямо 0,8%) при пациенти на ликсизенатид, в сравнение с пациентите на плацебо.

Преустановяване на лечението

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани събития е 7,4% за групата на Lixumia, в сравнение с 3,2% в групата на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението в групата на ликсизенатид са гадене (3,1%) и повръщане (1,2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания, при пациенти с диабет тип 2 са прилагани дози до 30 µg ликсизенатид два пъти дневно в едно 13-седмично проучване. Наблюдавана е повишена честота на стомашно-чревни нарушения.

В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение в зависимост от клиничните признаци и симптоми на пациента, а дозата на ликсизенатид трябва да се намали до предписваната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за понижаване на кръвната захар, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX10.

Механизъм на действие

Ликсизенатид е селективен GLP-1 рецепторен агонист. GLP-1 рецепторът е прицелен за нативния GLP-1, ендогенен инкретинов хормон, който потенцира глюкозозависимата секреция на инсулин от бета клетките на панкреаса.

Действието на ликсизенатид се осъществява чрез специфично взаимодействие с GLP-1 рецепторите, което води до повишаване на вътреклетъчния цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). Ликсизенатид стимулира инсулиновата секреция, когато глюкозата в кръвта е

повишена, но не и при нормогликемия, което ограничава риска от хипогликемия. Паралелно с това, секрецията на глюкагон се потиска. В случай на хипогликемия се запазва спасителният механизъм на секреция на глюкагон.

Ликсизенатид забавя изпразването на стомашното съдържимо като по този начин намалява скоростта, с която глюкозата от храната постъпва в кръвообращението.

Фармакодинамични ефекти

Когато се прилага веднъж дневно, ликсизенатид подобрява гликемичния контрол посредством незабавни и продължителни ефекти на понижаване на концентрациите на глюкозата след нахранване и на гладно при пациенти с диабет тип 2.

Ефектът върху постпрандиалната глюкоза е потвърден при едно 4-седмично проучване спрямо лираглутид 1,8 mg веднъж дневно в комбинация с метформин. Намаляването от изходната стойност на $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$ на плазмената глюкоза след пробно хранене е: $-12,61\text{ h*mmol/L}$ ($-227,25\text{ h*mg/dl}$) в групата на ликсизенатид и $-4,04\text{ h*mmol/L}$ ($-72,83\text{ h*mg/dl}$) в групата на лираглутид. Това е потвърдено и в 8-седмично проучване спрямо лираглутид, прилаган преди закуска, в комбинация с инсулин гларжин със или без метформин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на Lухитiа върху гликемичния контрол са оценени в шест рандомизирани двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания и едно рандомизирано, отворено, контролирано с активен сравнителен продукт проучване спрямо екзенатид.

Тези проучвания включват 3 825 пациенти с диабет тип 2 (2 445 пациенти, рандомизирани на ликсизенатид), 48,2% мъже и 51,8% жени.

768 пациенти (447 рандомизирани на ликсизенатид) са били на възраст ≥ 65 години, а

103 пациенти (57 рандомизирани на ликсизенатид) са били на възраст ≥ 75 години.

Наблюдавано е, че при завършилите фаза III проучвания, повече от 90% от популацията пациенти е останала на поддържащата доза от 20 μg Lухитiа веднъж дневно в края на основния 24-седмичен период на лечение.

- Гликемичен контрол

Добавена терапия за комбинирана терапия с перорални антидиабетни лекарствени продукти

Lухитiа в комбинация с метформин, сулфанилурейно производно, пиоглитазон или комбинация от тези лекарства показва статистически значимо намаление на HbA_{1c} , на плазмената глюкоза на гладно и на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, в сравнение с плацебо в края на основния 24-седмичен период на лечение (таблици 2 и 3). Намалението на HbA_{1c} е значимо както със сутрешно, така и с вечерно приложение веднъж дневно.

Този ефект върху HbA_{1c} се запазва при дългосрочни проучвания с продължителност до 76 седмици.

Добавена терапия към метформин самостоятелно

Таблица 2: Плацебо-контролирани проучвания в комбинация с метформин (резултати на 24-та седмица).

	Метформин като основна терапия				
	Ликсизенатид 20 µg (N= 160)	Плацебо (N= 159)	Ликсизенатид 20 µg		Плацебо (N= 170)
			Сутрин (N= 255)	Вечер (N= 255)	
Среден HbA_{1c} (%)					
Изходно ниво	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Пациенти (%) постигнали HbA_{1c} <7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Средно телесно тегло (kg)					
Изходно ниво	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

В контролирано с активен сравнителен продукт проучване, Lixumia веднъж дневно показва намаление на HbA_{1c} от -0,79% в сравнение с -0,96% с екзенатид два пъти дневно в края на основния 24-седмичен период на лечение със средна разлика в лечението 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) и сходен процент пациенти, постигнали HbA_{1c} под 7% в групата на ликсизенатид (48,5%) и в групата на екзенатид (49,8%).

Честотата на гадене е 24,5% в групата на ликсизенатид, в сравнение с 35,1% в групата на екзенатид два пъти дневно, като честотата на симптоматична хипогликемия при ликсизенатид е 2,5% по време на основния 24-седмичен период на лечение, в сравнение със 7,9% в групата на екзенатид.

В едно 24-седмично отворено проучване, ликсизенатид, прилаган преди основното хранене за деня, е показал не по-лоша ефикасност от ликсизенатид, прилаган преди закуска, по отношение на намаление на HbA_{1c} (средна промяна на най-малките квадрати от изходното ниво: -0,65% спрямо -0,74%). Сходно намаление на HbA_{1c} е наблюдавано независимо от това, кое хранене е основното хранене (закуска, обяд или вечеря). В края на изпитването, 43,6% (група на основно хранене) и 42,8% (група на закуска) от пациентите са постигнали HbA_{1c} по-малко от 7%. Гадене се съобщава при 14,7% и 15,5% от пациентите, а симптоматична хипогликемия при 5,8% и 2,2% от пациентите съответно в групата на основно хранене и групата на закуска.

Добавена терапия към сулфанилурейно производно самостоятелно или в комбинация с метформин

Таблица 3: Плацебо-контролирано проучване в комбинация със сулфанилурейно производно (резултати на 24-та седмица)

Сулфанилурейно производно като основна терапия с или без метформин		
	Ликсизенатид 20 µg (N = 570)	Плацебо (N = 286)
Среден HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,28	8,22
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-0,85	-0,10
Пациенти (%)		
постигнали HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	82,58	84,52
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-1,76	-0,93

Добавена терапия към пиоглитазон самостоятелно или в комбинация с метформин

В едно клинично проучване, добавянето на ликсизенатид към пиоглитазон с или без метформин при пациенти, които не са адекватно контролирани с пиоглитазон, води до 0,90% намаление на HbA_{1c} от изходното ниво, в сравнение с 0,34% намаление от изходното ниво при плацебо групата в края на 24-седмичния основен период на лечение. В края на 24-седмичния основен период на лечение, 52,3% от пациентите на ликсизенатид са постигнали HbA_{1c} под 7%, в сравнение с 26,4% при плацебо групата.

По време на 24-седмичния основен период на лечение, гадене е съобщено при 23,5% в групата на ликсизенатид, в сравнение с 10,6% при плацебо групата, а симптоматична хипогликемия е съобщена при 3,4% от пациентите на ликсизенатид, в сравнение с 1,2% в плацебо групата.

Добавена терапия за комбинирана терапия с базален инсулин

Лухитiа, приложен с базален инсулин самостоятелно, или в комбинация с базален инсулин и метформин, или комбинация с базален инсулин и сулфанилурейно производно, води до статистически значимо намаление на HbA_{1c} и на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, в сравнение с плацебо.

Таблица 4: Плацебо-контролирани проучвания в комбинация с базален инсулин (резултати на 24-та седмица)

	Базален инсулин като основна терапия Самостоятелно или в комбинация с метформин		Базален инсулин като основна терапия Самостоятелно или в комбинация със сулфанилурейно производно*	
	Ликсизенатид 20 µg (N = 327)	Плацебо (N = 166)	Ликсизенатид 20 µg (N = 154)	Плацебо (N = 157)
Среден HbA_{1c} (%)				
Изходно ниво	8,39	8,38	8,53	8,53
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Пациенти (%) постигнали HbA_{1c} < 7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Средна продължителност на лечение с базален инсулин на изходно ниво (години)	3,06	3,2	2,94	3,01
Средна промяна на базалната инсулинова доза (U)				
Изходно ниво	53,62	57,65	24,87	24,11
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Средно телесно тегло (kg)				
Изходно ниво	87,39	89,11	65,99	65,60
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*проведено в азиатската популация

Проведено е клинично проучване при пациенти, които не са били лекувани с инсулин и не са били достатъчно контролирани с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Това проучване се състои от 12-седмичен период на въвеждане, с въвеждане и титриране на инсулин гларжин и 24-седмичен период на лечение, по време на който пациентите получават ликсизенатид или плацебо в комбинация с инсулин гларжин и метформин с или без тиазолидиндиони. Инсулин гларжин е титриран непрекъснато през този период. По време на 12-седмичния период на въвеждане, добавянето и титрирането на инсулин гларжин е довело приблизително до 1% намаление на HbA_{1c}. Добавянето на ликсизенатид е довело до значимо по-голямо намаление на HbA_{1c} от 0,71% в групата на ликсизенатид, в сравнение с

0,40% в групата на плацебо. В края на 24-седмичния период на лечение, 56,3% от пациентите на ликсизенатид са постигнали HbA_{1c} под 7%, в сравнение с 38,5% в плацебо групата. По време на 24-седмичния период на лечение, 22,4% от пациентите на ликсизенатид са съобщили поне едно събитие на симптоматична хипогликемия, в сравнение с 13,5% в плацебо групата. Честотата на хипогликемия основно се повишава в групата на ликсизенатид през първите 6 седмици от лечението и след това е сходна с тази в плацебо групата.

- Плазмена глюкоза на гладно

При плацебо-контролираните проучвания, намалението на плазмената глюкоза на гладно, получено при лечение с Lixumia, е в границите от 0,42 mmol/l до 1,19 mmol/l (7,6 до 21,4 mg/dl) от изходната стойност в края на основния 24-седмичен период на лечение.

- Постпрандиална глюкоза

Лечението с Lixumia води до статистически по-голямо, спрямо плацебо, намаление на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, независимо от основната терапия. При всички проучвания, при които е измервана постпрандиалната глюкоза, намалението с Lixumia в края на основния 24-седмичен период на лечение е в границите от 4,51 до 7,96 mmol/l (81,2 до 143,3 mg/dl) от изходната стойност; 26,2% до 46,8% от пациентите са имали стойности на 2-часовата постпрандиална глюкоза под 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Телесно тегло

При всички контролирани проучвания, лечението с Lixumia в комбинация с метформин и/или сулфанилурейно производно води до трайна промяна в телесното тегло спрямо изходната стойност в границите от -1,76 kg до -2,96 kg в края на основния 24-седмичен период на лечение. При пациентите на ликсизенатид, получаващи стабилна доза базален инсулин самостоятелно или в комбинация с метформин или сулфанилурейни производни, също е наблюдавана промяна в телесното тегло от изходната стойност в границите от -0,38 kg до -1,80 kg.

При пациенти, които скоро са започнали лечение с инсулин, телесното тегло остава почти непроменено в групата на ликсизенатид, докато в плацебо групата е наблюдавано повишение. При дългосрочни проучвания с продължителност до 76 седмици намаляването на телесното тегло се запазва.

Намаляването на телесното тегло е независимо от появата на гадене и повръщане.

- Бета-клетъчна функция

Клинични проучвания с Lixumia показват подобрена бета-клетъчна функция, измерена чрез хомеостазен модел за оценка на бета-клетъчната функция (НОМА-β).

Възстановяване на първата фаза на инсулиновата секреция и подобряване на втората фаза на инсулиновата секреция в отговор на интравенозно болус приложение на глюкоза бяха демонстрирани при пациенти с диабет тип 2 (n=20) след единична доза Lixumia.

- Оценка по отношение на сърдечно-съдовата система

Не е наблюдавано повишаване на средната сърдечна честота при пациенти с диабет тип 2 при всички фаза III плацебо-контролирани проучвания.

При фаза III плацебо-контролирани проучвания е наблюдавано намаляване на средното систолно и диастолно артериално налягане, съответно до 2,1 mmHg и до 1,5 mmHg.

Мета анализ на всички независимо оценени сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт, хоспитализация за нестабилна стенокардия, хоспитализация за сърдечна недостатъчност и коронарна реваскуларизационна процедура) от 8 фаза III плацебо-контролирани проучвания, който включва 2 673 пациенти с диабет тип 2, лекувани с ликсизенатид и 1 448 пациенти, лекувани с плацебо, показва коефициент на риск от 1,03 (95% доверителен интервал 0,64, 1,66) за ликсизенатид спрямо плацебо. Броят на събитията в клиничните изпитвания е нисък (1,9% при пациентите, лекувани с ликсизенатид и 1,8% при пациентите, лекувани с плацебо), което пречи да се направят категорични заключения. Честотата на индивидуалните сърдечно-съдови събития (ликсизенатид спрямо плацебо) е: сърдечно-съдова смърт (0,3% спрямо 0,3%), нефатален миокарден инфаркт (0,4% спрямо 0,4%), нефатален инсулт (0,7% спрямо 0,4%), хоспитализация за нестабилна

стенокардия (нула спрямо 0,1%), хоспитализация за сърдечна недостатъчност (0,1% спрямо нула) и коронарна реваскуларизационна процедура (0,7% спрямо 1,0%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lixumia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с диабет тип 2, скоростта на абсорбция на ликсизенатид е бърза и не се повлиява от приложената доза. При пациенти с диабет тип 2 медианата на t_{max} е 1 до 3,5 часа, независимо от дозата и от това дали ликсизенатид е приложен като единична доза или като многократно приложение. Няма клинично значими разлики в скоростта на абсорбция, когато ликсизенатид се прилага подкожно в корема, бедрото или ръката.

Разпределение

Ликсизенатид се свързва в умерена степен (55%) с плазмените протеини.

Привидният обем на разпределение (V_z/F) след подкожно приложение на ликсизенатид е приблизително 100 l.

Биотрансформация и елиминиране

Като пептид, ликсизенатид се елиминира чрез гломерулна филтрация, последвана от тубулна реабсорбция и последващо метаболитно разграждане, водещо до образуване на по-малки пептиди и аминокиселини, които се включват отново в протеиновия метаболизъм.

След многократно приложение при пациенти с диабет тип 2, средният терминален полуживот е приблизително 3 часа, а средният привиден клирънс (CL/F) – около 35 l/h.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма значими разлики в средните C_{max} и AUC на ликсизенатид при лица с нормална бъбречна функция и лица с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault 50-80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min), AUC се увеличава с 24%, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), AUC се увеличава с 46%.

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като ликсизенатид се отделя основно през бъбреците, не е провеждано фармакокинетично проучване при пациенти с остро или хронично чернодробно увреждане. Не се очаква нарушената чернодробна функция да повлияе фармакокинетиката на ликсизенатид.

Пол

Полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид.

Раса

Етническият произход няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид, въз основа на резултатите от фармакокинетични проучвания при индивиди от кавказка раса, японски и китайски произход.

Хора в старческа възраст

Възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид. При едно фармакокинетично проучване при лица в старческа възраст без диабет, приложението на 20 µg ликсизенатид е довело до средно повишаване на AUC на ликсизенатид с 29% при популацията

в старческа възраст (11 лица на възраст от 65 до 74 години и 7 лица на възраст ≥ 75 години), в сравнение с 18 лица на възраст от 18 до 45 години, вероятно поради намалена бъбречна функция в групата с по-голяма възраст.

Телесно тегло

Телесното тегло няма клинично значим ефект върху AUC на ликсизенатид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

При 2-годишни проучвания за карциногенност при подкожно приложение са наблюдавани нелетални С-клетъчни тиреоидни тумори при плъхове и мишки, които се счита че са причинени от не-генотоксичен GLP-1 рецепторно-медиран механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. С-клетъчна хиперплазия и аденоми са наблюдавани при плъхове при всички дози и не може да бъде определено ниво, при което не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL). При мишки тези ефекти са наблюдавани при над 9,3-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора при терапевтичната доза. Не са наблюдавани С-клетъчни карциноми при мишки, а С-клетъчни карциноми при плъхове се появяват при около 900-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при терапевтичната доза при хора. При 2-годишно проучване за карциногенност при подкожно приложение при мишки са наблюдавани 3 случая на аденокарцином на ендометриума при групата със средна доза със статистически значимо повишение, съответстващо на 97-кратно съотношение на експозицията. Не е доказан ефект, свързан с лечението.

Проучванията при животни не показват преки увреждащи ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове. При кучета, третиран с ликсизенатид, са наблюдавани обратими лезии на тестисите и епидидима. Не е наблюдаван ефект, свързан със сперматогенезата при здрави мъже.

При проучванията върху ембриофеталното развитие, малформации, забавяне на растежа, забавяне на осификацията и ефекти върху скелета са наблюдавани при плъхове при всички дози (5-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора) и при зайци при високи дози (32-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора) ликсизенатид. И при двата вида е наблюдавана лека майчина токсичност, изразяваща се в ниска консумация на храна и намаляване на телесното тегло. При мъжки плъхове, изложени на високи дози ликсизенатид по време на късния гестационен период и лактацията, неонаталният растеж се забавя и се наблюдава леко повишена смъртност при потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол 85%

Натриев ацетат трихидрат

Метионин

Метакрезол

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид, разтвор (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първа употреба: 14 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

След първа употреба

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Да не се съхранява с поставена игла. Писалката да се съхранява с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Патрон (стъкло тип I) с гумено бутало (бромобутил), обкатки (алуминий) с вмъкнати ламинирани запечатващи дискове (бромобутилова гума от страната на продукта и полиизопрен от външната страна). Всеки патрон е поставен в писалка за еднократна употреба.

Всяка зелена предварително напълнена писалка съдържа 3 ml разтвор, който доставя 14 дози от 10 µg.

Опаковка, съдържаща 1 зелена предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Luximia не трябва да се използва, ако е бил замразен.

Luximia може да се използва с игли за писалка за еднократна употреба с размер 29 до 32 G. Иглите за писалката не са включени в опаковката. Пациентът трябва да бъде инструктиран да изхвърля иглата след всяка употреба в съответствие с местните изисквания и да съхранява писалката без поставена игла. Това помага да се предотврати замърсяване и възможно запушване на иглата. Писалката трябва да се използва само от един пациент.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/811/001 (1 предварително напълнена писалка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 февруари 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Luximia 20 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 20 микрограма (µg) ликсизенатид (lixisenatide) (100 µg на ml).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка доза съдържа 540 микрограма метакрезол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Luximia е показан за лечение на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 за постигане на гликемичен контрол в комбинация с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти и/или базален инсулин, когато те заедно с диета и физически упражнения, не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4 и 5.1 за наличните данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Начална доза: приложението започва с 10 µg Luximia веднъж дневно за 14 дни.

Поддържаща доза: от 15-ия ден нататък се започва с фиксирана поддържаща доза от 20 µg Luximia веднъж дневно.

За началната доза има на разположение Luximia 10 микрограма инжекционен разтвор.

Luximia се прилага веднъж дневно, в рамките на час преди някое от храненията за деня. За предпочитане е прандиалната инжекция с Luximia да се поставя преди същото хранене всеки ден, когато е избрано най-удобното хранене. Ако се пропусне доза Luximia, тя трябва да се инжектира в рамките на час преди следващото хранене.

Когато Luximia се добавя към съществуваща терапия с метформин, настоящата доза метформин може да остане непроменена.

Когато Luximia се добавя към настояща терапия със сулфанилурейни производни или базален инсулин, може да се обмисли намаляване на дозата на сулфанилурейното производно или на базалния инсулин, за да се намали риска от хипогликемия. Luximia не трябва да се прилага в комбинация с базален инсулин и сулфанилурейно производно поради повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Употребата на Lixumia не изисква специфичен контрол на глюкозата в кръвта. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейни производни или базален инсулин, обаче, може да е необходимо проследяване на глюкозата в кръвта или самоконтрол на кръвната захар, за да се коригират дозите на сулфанилурейното производно или на базалния инсулин.

Специални популации

Хора в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на дозата въз основа на възрастта. Клиничният опит при пациенти ≥ 75 -годишна възраст е ограничен (вж. точки 5.1 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min).

Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и Lixumia трябва да се използва внимателно при тази популация.

Няма терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване, следователно не се препоръчва употребата на Lixumia при тези популации (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ликсизенатид при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Няма данни.

Начин на приложение

Lixumia трябва да се инжектира подкожно в бедрото, корема или горната част на ръката.

Lixumia не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма терапевтичен опит с ликсизенатид при пациенти със захарен диабет тип 1 и не трябва да се прилага при тези пациенти. Ликсизенатид не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит

Употребата на глюкагоноподобни пептид-1 (GLP-1) рецепторни агонисти се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. Има няколко съобщени случая на остър панкреатит при употреба на ликсизенатид, въпреки че не е била установена причинно-следствена връзка. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит: персистираща, силна коремна болка. Ако се подозира панкреатит, приложението на ликсизенатид трябва да се преустанови; ако се потвърди остър панкреатит, не трябва да се започва повторно лечение с ликсизенатид. Необходимо е внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Тежко стомашно-чревно заболяване

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Ликсизенатид не е изпитван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване, включително тежка гастропареза, и следователно не се препоръчва употребата на ликсизенатид при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и няма терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване. Lixumia трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Не се препоръчва употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или в краен стадий на бъбречно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хипогликемия

Пациентите, които получават Lixumia със сулфаниурейни производни или с базален инсулин, може да са с повишен риск от поява на хипогликемия. Може да се обмисли намаляване на дозата на сулфаниурейното производно или на базалния инсулин, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точка 4.2). Lixumia не трябва да се прилага в комбинация с базален инсулин и сулфаниурейно производно поради повишен риск от хипогликемия.

Съпътстващи лекарствени продукти

Забавянето на стомашното изпразване от ликсизенатид може да намали скоростта на абсорбция на перорално прилаганите лекарствени продукти. Lixumia трябва да се използва с внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изискват бърза стомашно-чревна абсорбция, налагат внимателно клинично наблюдение или имат тесен терапевтичен индекс. Специфични препоръки относно приема на такива лекарствени продукти са дадени в точка 4.5.

Популации, които не са участвали в проучване

Ликсизенатид не е изпитван в комбинация с инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Налице е ограничен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

Дехидратация

Пациентите, лекувани с Lixumia трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревните нежелани реакции и трябва да вземат предпазни мерки, за да избегнат обезводняване.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа метакрезол, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ликсизенатид е пептид и не се метаболизира от цитохром P450. При *in vitro* проучвания, ликсизенатид не повлиява активността на цитохром P450 изоензимите или на тестваните човешки транспортери.

Забавянето на стомашното изпразване от ликсизенатид може да повлияе абсорбцията на перорално прилаганите лекарствени продукти. Пациентите, приемащи лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс или лекарствени продукти, които налагат внимателно клинично наблюдение, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, особено по време на започване на лечението с ликсизенатид. Тези лекарствени продукти трябва да се приемат по стандартизиран начин спрямо ликсизенатид. Ако такива лекарствени продукти трябва да се приемат с храна, пациентите трябва да бъдат съветвани, ако е възможно, да ги приемат по време на хранене, при което не се прилага ликсизенатид.

Относно пероралните лекарствени продукти, които са особено зависими от праговите концентрации за ефикасност, като например антибиотици, пациентите трябва да бъдат съветвани да приемат тези лекарствени продукти най-малко 1 час преди или 4 часа след инжекцията с ликсизенатид.

Стомашно-устойчивите форми, съдържащи вещества, които са чувствителни на стомашно разграждане, трябва да се прилагат 1 час преди или 4 часа след инжекцията с ликсизенатид.

Парацетамол

Парацетамол е използван като примерен лекарствен продукт за оценяване на ефекта на ликсизенатид върху изпразването на стомашното съдържимо. След приложение на единична доза от 1 000 mg, AUC и $t_{1/2}$ на парацетамол не се променят, независимо от времето на приложението му (преди или след инжекцията с ликсизенатид). Когато се прилага 1 или 4 часа след инжекция с 10 µg ликсизенатид, C_{max} на парацетамол намалява съответно с 29% и 31% а медианата на t_{max} се забавя съответно с 2,0 и 1,75 часа. Предвидено е допълнително забавяне на t_{max} и намаление на C_{max} на парацетамол при прилагане на 20 µg поддържаща доза.

Не са наблюдавани ефекти върху C_{max} и t_{max} на парацетамол при приложение на парацетамол 1 час преди ликсизенатид.

Въз основа на тези резултати не се налага коригиране на дозата на парацетамол, но трябва да се има предвид забавяне на t_{max} , наблюдавано при приложение на парацетамол 1-4 часа след ликсизенатид, когато е необходимо бързо начало на действие за постигане на ефикасност.

Перорални контрацептиви

След приложение на единична доза перорален контрацептивен лекарствен продукт (етинилестрадиол 0,03 mg/левоноргестрел 0,15 mg) 1 час преди или 11 часа след 10 µg ликсизенатид, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ и t_{max} на етинилестрадиол и левоноргестрел не се променят. Приложението на пероралния контрацептив 1 час или 4 часа след ликсизенатид не повлиява AUC и $t_{1/2}$ на етинилестрадиол и левоноргестрел, докато C_{max} на етинилестрадиол намалява съответно с 52% и 39%, C_{max} на левоноргестрел намалява съответно с 46% и 20%, а медианата на t_{max} се забавя с 1 до 3 часа.

Намаляването на C_{max} има ограничено клинично значение и не налага коригиране на дозата на пероралните контрацептиви.

Аторвастатин

При едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 40 mg аторвастатин сутрин в продължение на 6 дни, експозицията на аторвастатин не се повлиява, докато C_{max} намалява с 31%, а t_{max} се забавя с 3,25 часа.

Не е наблюдавано повишаване на t_{max} когато аторвастатин се прилага вечер, а ликсизенатид – сутрин, но AUC и C_{max} на аторвастатин се повишават съответно с 27% и 66%.

Тези промени не са клинично значими и затова не се налага коригиране на дозата на аторвастатин при едновременно приложение с ликсизенатид.

Варфарин и други кумаринови производни

След едновременно приложение на 25 mg варфарин с многократно прилагане на 20 µg ликсизенатид, не са отбелязани ефекти върху AUC или INR (международно нормализирано съотношение), докато C_{max} намалява с 19%, а t_{max} се забавя със 7 часа.

Въз основа на тези резултати не се налага коригиране на дозата на варфарин при едновременно приложение с ликсизенатид; обаче, при пациенти, приемащи варфарин и/или кумаринови производни, се препоръчва често проследяване на INR при започване или приключване на лечението с ликсизенатид.

Дигоксин

След едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 0,25 mg дигоксин в стационарно състояние, AUC на дигоксин не се повлиява. T_{max} на дигоксин се забавя с 1,5 часа, а C_{max} намалява с 26%.

Въз основа на тези резултати, не се налага коригиране на дозата на дигоксин при едновременно приложение с ликсизенатид.

Рамиприл

След едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 5 mg рамиприл в продължение на 6 дни, AUC на рамиприл се повишава с 21%, докато C_{max} намалява с 63%. AUC и C_{max} на активния метаболит (рамиприлат) не се променят. T_{max} на рамиприл и рамиприлат се забавят с приблизително 2,5 часа.

Въз основа на тези резултати, не се налага коригиране на дозата на рамиприл при едновременно приложение с ликсизенатид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Luximia не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Luximia при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен. Luximia не трябва да се използва по време на бременност. Вместо това се препоръчва употребата на инсулин. Ако пациентката желае да забременее, или настъпи бременност, лечението с Luximia трябва да се прекрати.

Кърмене

Не е известно дали Luximia се екскретира в кърмата. Luximia не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не са показали преки увреждащи ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Luximia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейно производно или базален инсулин, пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират и работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Повече от 2 600 пациенти са получавали Luximia самостоятелно или в комбинация с метформин, със сулфанилурейно производно (с или без метформин) или базален инсулин (с или без метформин, или с или без сулфанилурейно производно) в 8 големи, фаза III, плацебо-контролирани или контролирани с активен сравнителен продукт проучвания.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания са гадене, повръщане и диария. Тези реакции са предимно леки и преходни.

В допълнение са наблюдавани хипогликемия (когато Luximia е използван в комбинация със сулфанилурейно производно и/или базален инсулин) и главоболие.

Алергични реакции са съобщени при 0,4% от пациентите на Luximia.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от фаза III плацебо-контролирани и контролирани с активен сравнителен продукт проучвания за целия период на лечение, са представени в Таблица 1. Таблицата включва нежеланите реакции, които възникват с честота >5%, ако честотата е била по-висока при пациентите, лекувани с Luximia, отколкото при пациентите, лекувани с всички сравнителни продукти. Таблицата включва също и нежеланите реакции с честота >1% в групата на Luximia, ако честотата е била над 2 пъти по-висока от тази в групата, лекувана с всички сравнителни продукти.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са определени като много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки $< 1/10\,000$.

Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на честотата.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при плацебо-контролирани и контролирани с активен сравнителен продукт проучвания фаза III по време на целия период на лечение (включително периода извън основния 24-седмичен период на лечение при проучвания с обща продължителност на лечение ≥ 76 седмици).

Системо-органен клас	Честота на поява		
	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Грип Инфекция на горните дихателни пътища Цистит Вирусна инфекция	
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (в комбинация със сулфанилурейно производно и/или базален инсулин)	Хипогликемия (в комбинация само с метформин)	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване Сомнолентност	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Диария	Диспепсия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Сърбеж на мястото на инжектиране	

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

При пациенти, приемащи Lухитiа като монотерапия, симптоматична хипогликемия се появява при 1,7% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 1,6% от пациентите на плацебо. Когато Lухитiа се използва в комбинация само с метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 7,0% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 4,8% от пациентите на плацебо по време на целия период на лечение.

При пациенти, приемащи Lухитiа в комбинация със сулфанилурейни производни и метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 22,0% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 18,4% от пациентите, лекувани с плацебо по време на целия период на лечение (3,6% абсолютна разлика). Когато Lухитiа се използва в комбинация с базален инсулин с или без метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 42,1% от

пациентите на ликсизенатид и при 38,9% от пациентите на плацебо по време на целия период на лечение (3,2% абсолютна разлика).

По време на целия период на лечение, когато Lухumia е прилаган само със сулфанилурейни производни, симптоматична хипогликемия се появява при 22,7% от пациентите, лекувани с ликсизенатид спрямо 15,2% от пациентите на плацебо (7,5% абсолютна разлика). Когато Lухumia е прилаган със сулфанилурейни производни и базален инсулин, симптоматична хипогликемия се появява при 47,2% от пациентите, лекувани с ликсизенатид в сравнение с 21,6% от пациентите на плацебо (25,6% абсолютна разлика).

Като цяло, тежката симптоматична хипогликемия е нечеста (0,4% от пациентите на ликсизенатид и 0,2% от пациентите на плацебо) по време на целия период на лечение на плацебо-контролираните проучвания фаза III.

Стомашно-чревни нарушения

Гадене и повръщане са най-често съобщаваните нежелани реакции по време на основния 24-седмичен период на лечение. Честотата на гаденето е по-висока в групата на ликсизенатид (26,1%), в сравнение с плацебо групата (6,2%) и честотата на повръщането е по-висока в групата на ликсизенатид (10,5%), отколкото в плацебо групата (1,8%). Тези нежелани реакции са предимно леки и преходни и възникват по време на първите 3 седмици от започване на лечението. През следващите седмици те прогресивно намаляват.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 3,9% от пациентите, получаващи Lухumia и при 1,4% от пациентите на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. По-голямата част от реакциите са леки по интензитет и обикновено не водят до прекратяване на лечението.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, след лечение с Lухumia пациентите може да развият антитела срещу ликсизенатид, като при плацебо-контролираните проучвания, 69,8% от пациентите на ликсизенатид са имали положителен статус за антитела в края на основния 24-седмичен период на лечение. В края на целия 76-седмичен период на лечение, процентът на положителните за антитела пациенти е бил подобен. В края на основния 24-седмичен период на лечение, 32,2% от пациентите с положителен статус за антитела са имали концентрация на антитела над долната граница на количествено определяне, а в края на целия 76-седмичен период на лечение, 44,7% от пациентите са имали концентрация на антитела над долната граница на количествено определяне. След спиране на лечението, няколко положителни за антитела пациенти са били проследени за статус на антителата; процентът намалява до около 90% в рамките на 3 месеца и до 30% на 6-ия месец или по-късно.

Промяната на HbA_{1c} от изходната стойност е подобна независимо от статуса за антитела (положителен или отрицателен). От лекуваните с ликсизенатид пациенти с измерени стойности на HbA_{1c}, 79,3% са имали отрицателен статус за антитела или концентрацията на антитела е била под долната граница на количествено определяне, а останалите 20,7% от пациентите са имали количествено определена концентрация на антитела. При подгрупата пациенти (5,2%) с най-високите концентрации на антитела, средното подобрение на HbA_{1c} на 24-та седмица и 76-та седмица е било в клинично значимия диапазон; наблюдавана е обаче вариабилност на гликемичния отговор, и 1,9% не са имали намаление на HbA_{1c}.

Статусът за антитела (положителен или отрицателен) не е показателен за понижението на HbA_{1c} при отделния пациент.

Няма разлика в общия профил на безопасност при пациентите, независимо от статуса за антитела, с изключение на по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране (4,7% при пациентите, положителни за антитела, в сравнение с 2,5% при пациентите, отрицателни за антитела по време на целия период на лечение). Независимо от статуса за антитела, по-голямата част от реакциите на мястото на инжектиране са били леки.

Не се наблюдава кръстосана реактивност спрямо естествения глюкагон или ендогенния GLP-1.

Алергични реакции

Алергични реакции, вероятно свързани с ликсизенатид (напр. анафилактична реакция, ангиоедем и уртикария) са съобщени при 0,4% от пациентите на ликсизенатид, докато вероятно свързани алергични реакции са наблюдавани при по-малко от 0,1% от пациентите на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. Анафилактични реакции са съобщени при 0,2% от пациентите, лекувани с ликсизенатид, в сравнение с нито един пациент в плацебо групата. Повечето от тези съобщени алергични реакции са били леки по тежест. По време на клиничните изпитвания с ликсизенатид е съобщен един случай на анафилактоидна реакция.

Сърдечна честота

В едно проучване при здрави доброволци е наблюдавано преходно повишаване на сърдечната честота след приложение на 20 µg ликсизенатид. Има съобщения за сърдечни аритмии, особено тахикардия (0,8% спрямо <0,1%) и сърцебиене (1,5% спрямо 0,8%) при пациенти на ликсизенатид, в сравнение с пациентите на плацебо.

Преустановяване на лечението

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани събития е 7,4% за групата на Lixumia, в сравнение с 3,2% в групата на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението в групата на ликсизенатид са гадене (3,1%) и повръщане (1,2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания, при пациенти с диабет тип 2 са прилагани дози до 30 µg ликсизенатид два пъти дневно в едно 13-седмично проучване. Наблюдавана е повишена честота на стомашно-чревни нарушения.

В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение в зависимост от клиничните признаци и симптоми на пациента, а дозата на ликсизенатид трябва да се намали до предписваната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за понижаване на кръвната захар, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX10.

Механизъм на действие

Ликсизенатид е селективен GLP-1 рецепторен агонист. GLP-1 рецепторът е прицелен за нативния GLP-1, ендогенен инкретинов хормон, който потенцира глюкозозависимата секреция на инсулин от бета клетките на панкреаса.

Действието на ликсизенатид се осъществява чрез специфично взаимодействие с GLP-1 рецепторите, което води до повишаване на вътреклетъчния цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). Ликсизенатид стимулира инсулиновата секреция, когато глюкозата в кръвта е повишена, но не и при нормогликемия, което ограничава риска от хипогликемия. Паралелно с

това, секрецията на глюкагон се потиска. В случай на хипогликемия се запазва спасителният механизъм на секреция на глюкагон.

Ликсизенатид забавя изпразването на стомашното съдържимо като по този начин намалява скоростта, с която глюкозата от храната постъпва в кръвообращението.

Фармакодинамични ефекти

Когато се прилага веднъж дневно, ликсизенатид подобрява гликемичния контрол посредством незабавни и продължителни ефекти на понижаване на концентрациите на глюкозата след нахранване и на гладно при пациенти с диабет тип 2.

Ефектът върху постпрандиалната глюкоза е потвърден при едно 4-седмично проучване спрямо лираглутид 1,8 mg веднъж дневно в комбинация с метформин. Намаляването от изходната стойност на $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$ на плазмената глюкоза след пробно хранене е: $-12,61\text{ h*mmol/L}$ ($-227,25\text{ h*mg/dl}$) в групата на ликсизенатид и $-4,04\text{ h*mmol/L}$ ($-72,83\text{ h*mg/dl}$) в групата на лираглутид. Това е потвърдено и в 8-седмично проучване спрямо лираглутид, прилаган преди закуска, в комбинация с инсулин гларжин със или без метформин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на Lixumia върху гликемичния контрол са оценени в шест рандомизирани двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания и едно рандомизирано, отворено, контролирано с активен сравнителен продукт проучване спрямо екзенатид.

Тези проучвания включват 3 825 пациенти с диабет тип 2 (2 445 пациенти, рандомизирани на ликсизенатид), 48,2% мъже и 51,8% жени.

768 пациенти (447 рандомизирани на ликсизенатид) са били на възраст ≥ 65 години, а

103 пациенти (57 рандомизирани на ликсизенатид) са били на възраст ≥ 75 години.

Наблюдавано е, че при завършилите фаза III проучвания, повече от 90% от популацията пациенти е останала на поддържащата доза от 20 μg Lixumia веднъж дневно в края на основния 24-седмичен период на лечение.

- Гликемичен контрол

Добавена терапия за комбинирана терапия с перорални антидиабетни лекарствени продукти

Lixumia в комбинация с метформин, сулфанилурейно производно, пиоглитазон или комбинация от тези лекарства показва статистически значимо намаление на HbA_{1c} , на плазмената глюкоза на гладно и на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, в сравнение с плацебо в края на основния 24-седмичен период на лечение (таблици 2 и 3). Намалението на HbA_{1c} е значимо както със сутрешно, така и с вечерно приложение веднъж дневно.

Този ефект върху HbA_{1c} се запазва при дългосрочни проучвания с продължителност до 76 седмици.

Добавена терапия към метформин самостоятелно

Таблица 2: Плацебо-контролирани проучвания в комбинация с метформин (резултати на 24-та седмица).

	Метформин като основна терапия				
	Ликсизенатид 20 µg (N= 160)	Плацебо (N= 159)	Ликсизенатид 20 µg		Плацебо (N= 170)
			Сутрин (N= 255)	Вечер (N= 255)	
Среден HbA_{1c} (%)					
Изходно ниво	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Пациенти (%) постигнали HbA_{1c} <7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Средно телесно тегло (kg)					
Изходно ниво	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

В контролирано с активен сравнителен продукт проучване, Lixumia веднъж дневно показва намаление на HbA_{1c} от -0,79% в сравнение с -0,96% с екзенатид два пъти дневно в края на основния 24-седмичен период на лечение със средна разлика в лечението 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) и сходен процент пациенти, постигнали HbA_{1c} под 7% в групата на ликсизенатид (48,5%) и в групата на екзенатид (49,8%).

Честотата на гадене е 24,5% в групата на ликсизенатид, в сравнение с 35,1% в групата на екзенатид два пъти дневно, като честотата на симптоматична хипогликемия при ликсизенатид е 2,5% по време на основния 24-седмичен период на лечение, в сравнение със 7,9% в групата на екзенатид.

В едно 24-седмично отворено проучване, ликсизенатид, прилаган преди основното хранене за деня, е показал не по-лоша ефикасност от ликсизенатид, прилаган преди закуска, по отношение на намаление на HbA_{1c} (средна промяна на най-малките квадрати от изходното ниво: -0,65% спрямо -0,74%). Сходно намаление на HbA_{1c} е наблюдавано независимо от това кое хранене е основното хранене (закуска, обяд или вечеря). В края на изпитването, 43,6% (група на основно хранене) и 42,8% (група на закуска) от пациентите са постигнали HbA_{1c} по-малко от 7%. Гадене се съобщава при 14,7% и 15,5% от пациентите, а симптоматична хипогликемия при 5,8% и 2,2% от пациентите съответно в групата на основно хранене и групата на закуска.

Добавена терапия към сулфанилурейно производно самостоятелно или в комбинация с метформин

Таблица 3: Плацебо-контролирано проучване в комбинация със сулфанилурейно производно (резултати на 24-та седмица)

Сулфанилурейно производно като основна терапия с или без метформин		
	Ликсизенатид 20 µg (N = 570)	Плацебо (N = 286)
Среден HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,28	8,22
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-0,85	-0,10
Пациенти (%)		
постигнали HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	82,58	84,52
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-1,76	-0,93

Добавена терапия към пиоглитазон самостоятелно или в комбинация с метформин

В едно клинично проучване, добавянето на ликсизенатид към пиоглитазон с или без метформин при пациенти, които не са адекватно контролирани с пиоглитазон, води до 0,90% намаление на HbA_{1c} от изходното ниво, в сравнение с 0,34% намаление от изходното ниво при плацебо групата в края на 24-седмичния основен период на лечение. В края на 24-седмичния основен период на лечение, 52,3% от пациентите на ликсизенатид са постигнали HbA_{1c} под 7%, в сравнение с 26,4% при плацебо групата.

По време на 24-седмичния основен период на лечение, гадене е съобщено при 23,5% в групата на ликсизенатид, в сравнение с 10,6% при плацебо групата, а симптоматична хипогликемия е съобщена при 3,4% от пациентите на ликсизенатид, в сравнение с 1,2% в плацебо групата.

Добавена терапия за комбинирана терапия с базален инсулин

Лухитiа, приложен с базален инсулин самостоятелно, или в комбинация с базален инсулин и метформин, или комбинация с базален инсулин и сулфанилурейно производно, води до статистически значимо намаление на HbA_{1c} и на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, в сравнение с плацебо.

Таблица 4: Плацебо-контролирани проучвания в комбинация с базален инсулин (резултати на 24-та седмица)

	Базален инсулин като основна терапия Самостоятелно или в комбинация с метформин		Базален инсулин като основна терапия Самостоятелно или в комбинация със сулфанилурейно производно*	
	Ликсизенатид 20 µg (N = 327)	Плацебо (N = 166)	Ликсизенатид 20 µg (N = 154)	Плацебо (N = 157)
Среден HbA_{1c} (%)				
Изходно ниво	8,39	8,38	8,53	8,53
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Пациенти (%) постигнали HbA_{1c} < 7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Средна продължителност на лечение с базален инсулин на изходно ниво (години)	3,06	3,2	2,94	3,01
Средна промяна на базалната инсулинова доза (U)				
Изходно ниво	53,62	57,65	24,87	24,11
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Средно телесно тегло (kg)				
Изходно ниво	87,39	89,11	65,99	65,60
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*проведено в азиатската популация

Проведено е клинично проучване при пациенти, които не са били лекувани с инсулин и не са били достатъчно контролирани с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Това проучване се състои от 12-седмичен период на въвеждане, с въвеждане и титриране на инсулин гларжин и 24-седмичен период на лечение, по време на който пациентите получават ликсизенатид или плацебо в комбинация с инсулин гларжин и метформин с или без тиазолидиндиони. Инсулин гларжин е титриран непрекъснато през този период. По време на 12-седмичния период на въвеждане, добавянето и титрирането на инсулин гларжин е довело приблизително до 1% намаление на HbA_{1c}. Добавянето на ликсизенатид е довело до значимо по-голямо намаление на HbA_{1c} от 0,71% в групата на ликсизенатид, в сравнение с

0,40% в групата на плацебо. В края на 24-седмичния период на лечение, 56,3% от пациентите на ликсизенатид са постигнали HbA_{1c} под 7%, в сравнение с 38,5% в плацебо групата. По време на 24-седмичния период на лечение, 22,4% от пациентите на ликсизенатид са съобщили поне едно събитие на симптоматична хипогликемия, в сравнение с 13,5% в плацебо групата. Честотата на хипогликемия основно се повишава в групата на ликсизенатид през първите 6 седмици от лечението и след това е сходна с тази в плацебо групата.

- Плазмена глюкоза на гладно

При плацебо-контролираните проучвания, намалението на плазмената глюкоза на гладно, получено при лечение с Lixumia, е в границите от 0,42 mmol/l до 1,19 mmol/l (7,6 до 21,4 mg/dl) от изходната стойност в края на основния 24-седмичен период на лечение.

- Постпрандиална глюкоза

Лечението с Lixumia води до статистически по-голямо, спрямо плацебо, намаление на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, независимо от основната терапия. При всички проучвания, при които е измервана постпрандиалната глюкоза, намалението с Lixumia в края на основния 24-седмичен период на лечение е в границите от 4,51 до 7,96 mmol/l (81,2 до 143,3 mg/dl) от изходната стойност; 26,2% до 46,8% от пациентите са имали стойности на 2-часовата постпрандиална глюкоза под 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Телесно тегло

При всички контролирани проучвания, лечението с Lixumia в комбинация с метформин и/или сулфанилурейно производно води до трайна промяна в телесното тегло спрямо изходната стойност в границите от -1,76 kg до -2,96 kg в края на основния 24-седмичен период на лечение. При пациентите на ликсизенатид, получаващи стабилна доза базален инсулин самостоятелно или в комбинация с метформин или сулфанилурейни производни, също е наблюдавана промяна в телесното тегло от изходната стойност в границите от -0,38 kg до -1,80 kg.

При пациенти, които скоро са започнали лечение с инсулин, телесното тегло остава почти непроменено в групата на ликсизенатид, докато в плацебо групата е наблюдавано повишение. При дългосрочни проучвания с продължителност до 76 седмици намаляването на телесното тегло се запазва.

Намаляването на телесното тегло е независимо от появата на гадене и повръщане.

- Бета-клетъчна функция

Клинични проучвания с Lixumia показват подобрена бета-клетъчна функция, измерена чрез хомеостазен модел за оценка на бета-клетъчната функция (НОМА-β).

Възстановяване на първата фаза на инсулиновата секреция и подобряване на втората фаза на инсулиновата секреция в отговор на интравенозно болус приложение на глюкоза бяха демонстрирани при пациенти с диабет тип 2 (n=20) след единична доза Lixumia.

- Оценка по отношение на сърдечно-съдовата система

Не е наблюдавано повишаване на средната сърдечна честота при пациенти с диабет тип 2 при всички фаза III плацебо-контролирани проучвания.

При фаза III плацебо-контролирани проучвания е наблюдавано намаляване на средното систолно и диастолно артериално налягане, съответно до 2,1 mmHg и до 1,5 mmHg.

Мета анализ на всички независимо оценени сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт, хоспитализация за нестабилна стенокардия, хоспитализация за сърдечна недостатъчност и коронарна реваскуларизационна процедура) от 8 фаза III плацебо-контролирани проучвания, който включва 2 673 пациенти с диабет тип 2, лекувани с ликсизенатид и 1 448 пациенти, лекувани с плацебо, показва коефициент на риск от 1,03 (95% доверителен интервал 0,64, 1,66) за ликсизенатид спрямо плацебо. Броят на събитията в клиничните изпитвания е нисък (1,9% при пациентите, лекувани с ликсизенатид и 1,8% при пациентите, лекувани с плацебо), което пречи да се направят категорични заключения. Честотата на индивидуалните сърдечно-съдови събития (ликсизенатид спрямо плацебо) е: сърдечно-съдова смърт (0,3% спрямо 0,3%), нефатален миокарден инфаркт (0,4% спрямо 0,4%), нефатален инсулт (0,7% спрямо 0,4%), хоспитализация за нестабилна

стенокардия (нула спрямо 0,1%), хоспитализация за сърдечна недостатъчност (0,1% спрямо нула) и коронарна реваскуларизационна процедура (0,7% спрямо 1,0%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lixumia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с диабет тип 2, скоростта на абсорбция на ликсизенатид е бърза и не се повлиява от приложената доза. При пациенти с диабет тип 2 медианата на t_{max} е 1 до 3,5 часа, независимо от дозата и от това дали ликсизенатид е приложен като единична доза или като многократно приложение. Няма клинично значими разлики в скоростта на абсорбция, когато ликсизенатид се прилага подкожно в корема, бедрото или ръката.

Разпределение

Ликсизенатид се свързва в умерена степен (55%) с плазмените протеини.

Привидният обем на разпределение (V_z/F) след подкожно приложение на ликсизенатид е приблизително 100 l.

Биотрансформация и елиминиране

Като пептид, ликсизенатид се елиминира чрез гломерулна филтрация, последвана от тубулна реабсорбция и последващо метаболитно разграждане, водещо до образуване на по-малки пептиди и аминокиселини, които се включват отново в протеиновия метаболизъм.

След многократно приложение при пациенти с диабет тип 2, средният терминален полуживот е приблизително 3 часа, а средният привиден клирънс (CL/F) – около 35 l/h.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма значими разлики в средните C_{max} и AUC на ликсизенатид при лица с нормална бъбречна функция и лица с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault 50-80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min), AUC се увеличава с 24%, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), AUC се увеличава с 46%.

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като ликсизенатид се отделя основно през бъбреците, не е провеждано фармакокинетично проучване при пациенти с остро или хронично чернодробно увреждане. Не се очаква нарушената чернодробна функция да повлияе фармакокинетиката на ликсизенатид.

Пол

Полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид.

Раса

Етническият произход няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид, въз основа на резултатите от фармакокинетични проучвания при индивиди от кавказка раса, японски и китайски произход.

Хора в старческа възраст

Възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид. При едно фармакокинетично проучване при лица в старческа възраст без диабет, приложението на 20 µg ликсизенатид е довело до средно повишаване на AUC на ликсизенатид с 29% при популацията

в старческа възраст (11 лица на възраст от 65 до 74 години и 7 лица на възраст ≥ 75 години), в сравнение с 18 лица на възраст от 18 до 45 години, вероятно поради намалена бъбречна функция в групата с по-голяма възраст.

Телесно тегло

Телесното тегло няма клинично значим ефект върху AUC на ликсизенатид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

При 2-годишни проучвания за карциногенност при подкожно приложение са наблюдавани нелетални С-клетъчни тиреоидни тумори при плъхове и мишки, които се счита че са причинени от не-генотоксичен GLP-1 рецепторно-медиран механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. С-клетъчна хиперплазия и аденоми са наблюдавани при плъхове при всички дози и не може да бъде определено ниво, при което не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL). При мишки тези ефекти са наблюдавани при над 9,3-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора при терапевтичната доза. Не са наблюдавани С-клетъчни карциноми при мишки, а С-клетъчни карциноми при плъхове се появяват при около 900-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при терапевтичната доза при хора. При 2-годишно проучване за карциногенност при подкожно приложение при мишки са наблюдавани 3 случая на аденокарцином на ендометриума при групата със средна доза със статистически значимо повишение, съответстващо на 97-кратно съотношение на експозицията. Не е доказан ефект, свързан с лечението.

Проучванията при животни не показват преки увреждащи ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове. При кучета, третиран с ликсизенатид, са наблюдавани обратими лезии на тестисите и епидидима. Не е наблюдаван ефект, свързан със сперматогенезата при здрави мъже.

При проучванията върху ембриофеталното развитие, малформации, забавяне на растежа, забавяне на осификацията и ефекти върху скелета са наблюдавани при плъхове при всички дози (5-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора) и при зайци при високи дози (32-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора) ликсизенатид. И при двата вида е наблюдавана лека майчина токсичност, изразяваща се в ниска консумация на храна и намаляване на телесното тегло. При мъжки плъхове, изложени на високи дози ликсизенатид по време на късния гестационен период и лактацията, неонаталният растеж се забавя и се наблюдава леко повишена смъртност при потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол 85%

Натриев ацетат трихидрат

Метионин

Метакрезол

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид, разтвор (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първа употреба: 14 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

След първа употреба:

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Да не се съхранява с поставена игла. Писалката да се съхранява с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Патрон (стъкло тип I) с гумено бутало (бромобутил), обкатки (алуминий) с вмъкнати ламинирани запечатващи дискове (бромобутилова гума от страната на продукта и полиизопрен от външната страна). Всеки патрон е поставен в писалка за еднократна употреба.

Всяка лилава предварително напълнена писалка съдържа 3 ml разтвор, който доставя 14 дози от 20 µg.

Опаковки, съдържащи 1, 2 и 6 лилави предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Luximia не трябва да се използва, ако е бил замразен.

Luximia може да се използва с игли за писалка за еднократна употреба с размер 29 до 32 G. Иглите за писалката не са включени в опаковката. Пациентът трябва да бъде инструктиран да изхвърля иглата след всяка употреба в съответствие с местните изисквания и да съхранява писалката без поставена игла. Това помага да се предотврати замърсяване и възможно запушване на иглата. Писалката трябва да се използва само от един пациент.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/811/002 (1 предварително напълнена писалка)

EU/1/12/811/003 (2 предварително напълнени писалки)

EU/1/12/811/004 (6 предварително напълнени писалки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 февруари 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Опаковка за започване на лечението

Luximia 10 микрограма инжекционен разтвор

Luximia 20 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 10 микрограма (µg) ликсизенатид (lixisenatide) (50 µg на ml).

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 20 микрограма (µg) ликсизенатид (lixisenatide) (100 µg на ml).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка доза съдържа 540 микрограма метакрезол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Luximia е показан за лечение на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 за постигане на гликемичен контрол в комбинация с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти и/или базален инсулин, когато те заедно с диета и физически упражнения, не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4 и 5.1 за наличните данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Начална доза: приложението започва с 10 µg Luximia веднъж дневно за 14 дни.

Поддържаща доза: от 15-ия ден нататък се започва с фиксирана поддържаща доза от 20 µg Luximia веднъж дневно.

Luximia се прилага веднъж дневно, в рамките на час преди някое от храненията за деня. За предпочитане е прандиалната инжекция с Luximia да се поставя преди същото хранене всеки ден, когато е избрано най-удобното хранене. Ако се пропусне доза Luximia, тя трябва да се инжектира в рамките на час преди следващото хранене.

Когато Luximia се добавя към съществуваща терапия с метформин, настоящата доза метформин може да остане непроменена.

Когато Luximia се добавя към настояща терапия със сулфанилурейни производни или базален инсулин, може да се обмисли намаляване на дозата на сулфанилурейното производно или на базалния инсулин, за да се намали риска от хипогликемия. Luximia не трябва да се прилага в

комбинация с базален инсулин и сулфанилурейно производно поради повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Употребата на Lixumia не изисква специфичен контрол на глюкозата в кръвта. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейни производни или базален инсулин, обаче, може да е необходимо проследяване на глюкозата в кръвта или самоконтрол на кръвната захар, за да се коригират дозите на сулфанилурейното производно или на базалния инсулин.

Специални популации

Хора в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на дозата въз основа на възрастта. Клиничният опит при пациенти ≥ 75 -годишна възраст е ограничен (вж. точки 5.1 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min).

Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и Lixumia трябва да се използва внимателно при тази популация.

Няма терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване, следователно не се препоръчва употребата на Lixumia при тези популации (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ликсизенатид при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Няма данни.

Начин на приложение

Lixumia трябва да се инжектира подкожно в бедрото, корема или горната част на ръката.

Lixumia не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма терапевтичен опит с ликсизенатид при пациенти със захарен диабет тип 1 и не трябва да се прилага при тези пациенти. Ликсизенатид не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит

Употребата на глюкагоноподобни пептид-1 (GLP-1) рецепторни агонисти се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. Има няколко съобщени случая на остър панкреатит при употреба на ликсизенатид, въпреки че не е била установена причинно-следствена връзка. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит: персистираща, силна коремна болка. Ако се подозира панкреатит, приложението на ликсизенатид трябва да се преустанови; ако се потвърди остър панкреатит, не трябва да се започва повторно лечение с ликсизенатид. Необходимо е внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Тежко стомашно-чревно заболяване

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Ликсизенатид не е изпитван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване,

включително тежка гастропареза, и следователно не се препоръчва употребата на ликсизенатид при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и няма терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване. Лухимиа трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Не се препоръчва употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или в краен стадий на бъбречно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хипогликемия

Пациентите, които получават Лухимиа със сулфаниурейни производни или с базален инсулин, може да са с повишен риск от поява на хипогликемия. Може да се обмисли намаляване на дозата на сулфаниурейното производно или на базалния инсулин, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точка 4.2). Лухимиа не трябва да се прилага в комбинация с базален инсулин и сулфаниурейно производно поради повишен риск от хипогликемия.

Съпътстващи лекарствени продукти

Забавянето на стомашното изпразване от ликсизенатид може да намали скоростта на абсорбция на перорално прилаганите лекарствени продукти. Лухимиа трябва да се използва с внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изискват бърза стомашно-чревна абсорбция, налагат внимателно клинично наблюдение или имат тесен терапевтичен индекс. Специфични препоръки относно приема на такива лекарствени продукти са дадени в точка 4.5.

Популации, които не са участвали в проучване

Ликсизенатид не е изпитван в комбинация с инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Налице е ограничен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

Дехидратация

Пациентите, лекувани с Лухимиа трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревните нежелани реакции и трябва да вземат предпазни мерки, за да избегнат обезводняване.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа метакрезол, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ликсизенатид е пептид и не се метаболизира от цитохром P450. При *in vitro* проучвания, ликсизенатид не повлиява активността на цитохром P450 изоензимите или на тестваните човешки транспортери.

Забавянето на стомашното изпразване от ликсизенатид може да повлияе абсорбцията на перорално прилаганите лекарствени продукти. Пациентите, приемащи лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс или лекарствени продукти, които налагат внимателно клинично наблюдение, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, особено по време на започване на лечението с ликсизенатид. Тези лекарствени продукти трябва да се приемат по стандартизиран начин спрямо ликсизенатид. Ако такива лекарствени продукти трябва да се приемат с храна, пациентите трябва да бъдат съветвани, ако е възможно, да ги приемат по време на хранене, при което не се прилага ликсизенатид.

Относно пероралните лекарствени продукти, които са особено зависими от праговите концентрации за ефикасност, като например антибиотици, пациентите трябва да бъдат съветвани да приемат тези лекарствени продукти най-малко 1 час преди или 4 часа след инжекцията с ликсизенатид.

Стомашно-устойчивите форми, съдържащи вещества, които са чувствителни на стомашно разграждане, трябва да се прилагат 1 час преди или 4 часа след инжекцията с ликсизенатид.

Парацетамол

Парацетамол е използван като примерен лекарствен продукт за оценяване на ефекта на ликсизенатид върху изпразването на стомашното съдържимо. След приложение на единична доза от 1 000 mg, AUC и $t_{1/2}$ на парацетамол не се променят, независимо от времето на приложението му (преди или след инжекцията с ликсизенатид). Когато се прилага 1 или 4 часа след инжекция с 10 μ g ликсизенатид, C_{max} на парацетамол намалява съответно с 29% и 31% а медианата на t_{max} се забавя съответно с 2,0 и 1,75 часа. Предвидено е допълнително забавяне на t_{max} и намаление на C_{max} на парацетамол при прилагане на 20 μ g поддържаща доза. Не са наблюдавани ефекти върху C_{max} и t_{max} на парацетамол при приложение на парацетамол 1 час преди ликсизенатид.

Въз основа на тези резултати не се налага коригиране на дозата на парацетамол, но трябва да се има предвид забавяне на t_{max} , наблюдавано при приложение на парацетамол 1-4 часа след ликсизенатид, когато е необходимо бързо начало на действие за постигане на ефикасност.

Перорални контрацептиви

След приложение на единична доза перорален контрацептивен лекарствен продукт (етинилестрадиол 0,03 mg/левоноргестрел 0,15 mg) 1 час преди или 11 часа след 10 μ g ликсизенатид, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ и t_{max} на етинилестрадиол и левоноргестрел не се променят. Приложението на пероралния контрацептив 1 час или 4 часа след ликсизенатид не повлиява AUC и $t_{1/2}$ на етинилестрадиол и левоноргестрел, докато C_{max} на етинилестрадиол намалява съответно с 52% и 39%, C_{max} на левоноргестрел намалява съответно с 46% и 20%, а медианата на t_{max} се забавя с 1 до 3 часа.

Намаляването на C_{max} има ограничено клинично значение и не налага коригиране на дозата на пероралните контрацептиви.

Аторвастатин

При едновременно приложение на 20 μ g ликсизенатид и 40 mg аторвастатин сутрин в продължение на 6 дни, експозицията на аторвастатин не се повлиява, докато C_{max} намалява с 31%, а t_{max} се забавя с 3,25 часа.

Не е наблюдавано повишаване на t_{max} когато аторвастатин се прилага вечер, а ликсизенатид – сутрин, но AUC и C_{max} на аторвастатин се повишават съответно с 27% и 66%.

Тези промени не са клинично значими и затова не се налага коригиране на дозата на аторвастатин при едновременно приложение с ликсизенатид.

Варфарин и други кумаринови производни

След едновременно приложение на 25 mg варфарин с многократно прилагане на 20 μ g ликсизенатид, не са отбелязани ефекти върху AUC или INR (международно нормализирано съотношение), докато C_{max} намалява с 19%, а t_{max} се забавя със 7 часа.

Въз основа на тези резултати не се налага коригиране на дозата на варфарин при едновременно приложение с ликсизенатид; обаче, при пациенти, приемащи варфарин и/или кумаринови производни, се препоръчва често проследяване на INR при започване или приключване на лечението с ликсизенатид.

Дигоксин

След едновременно приложение на 20 μ g ликсизенатид и 0,25 mg дигоксин в стационарно състояние, AUC на дигоксин не се повлиява. T_{max} на дигоксин се забавя с 1,5 часа, а C_{max} намалява с 26%.

Въз основа на тези резултати, не се налага коригиране на дозата на дигоксин при едновременно приложение с ликсизенатид.

Рамиприл

След едновременно приложение на 20 µg ликсизенатид и 5 mg рамиприл в продължение на 6 дни, AUC на рамиприл се повишава с 21%, докато C_{max} намалява с 63%. AUC и C_{max} на активния метаболит (рамиприлат) не се променят. T_{max} на рамиприл и рамиприлат се забавят с приблизително 2,5 часа.

Въз основа на тези резултати, не се налага коригиране на дозата на рамиприл при едновременно приложение с ликсизенатид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лухимиа не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Лухимиа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен. Лухимиа не трябва да се използва по време на бременност. Вместо това се препоръчва употребата на инсулин. Ако пациентката желае да забременее, или настъпи бременност, лечението с Лухимиа трябва да се прекрати.

Кърмене

Не е известно дали Лухимиа се екскретира в кърмата. Лухимиа не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не са показали преки увреждащи ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лухимиа не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейно производно или базален инсулин, пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират и работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Повече от 2 600 пациенти са получавали Лухимиа самостоятелно или в комбинация с метформин, със сулфанилурейно производно (с или без метформин) или базален инсулин (с или без метформин, или с или без сулфанилурейно производно) в 8 големи, фаза III, плацебо-контролирани или контролирани с активен сравнителен продукт проучвания.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания са гадене, повръщане и диария. Тези реакции са предимно леки и преходни.

В допълнение са наблюдавани хипогликемия (когато Лухимиа е използван в комбинация със сулфанилурейно производно и/или базален инсулин) и главоболие.

Алергични реакции са съобщени при 0,4% от пациентите на Лухимиа.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от фаза III плацебо-контролирани и контролирани с активен сравнителен продукт проучвания за целия период на лечение, са представени в Таблица 1. Таблицата включва нежеланите реакции, които възникват с честота >5%, ако честотата е била по-висока при пациентите, лекувани с Лухимиа, отколкото при пациентите, лекувани с всички сравнителни продукти. Таблицата включва също и нежеланите реакции с честота >1% в групата на Лухимиа, ако честотата е била над 2 пъти по-висока от тази в групата, лекувана с всички сравнителни продукти.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са определени като много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки $< 1/10\,000$.

Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на честотата.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при плацебо-контролирани и контролирани с активен сравнителен продукт проучвания фаза III по време на целия период на лечение (включително периода извън основния 24-седмичен период на лечение при проучвания с обща продължителност на лечение ≥ 76 седмици).

Системо-органен клас	Честота на поява		
	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Грип Инфекция на горните дихателни пътища Цистит Вирусна инфекция	
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (в комбинация със сулфанилурейно производно и/или базален инсулин)	Хипогликемия (в комбинация само с метформин)	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване Сомнолентност	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Диария	Диспепсия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Сърбеж на мястото на инжектиране	

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

При пациенти, приемащи Lухumia като монотерапия, симптоматична хипогликемия се появява при 1,7% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 1,6% от пациентите на плацебо. Когато Lухumia се използва в комбинация само с метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 7,0% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 4,8% от пациентите на плацебо по време на целия период на лечение.

При пациенти, приемащи Lухumia в комбинация със сулфанилурейни производни и метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 22,0% от пациентите, лекувани с ликсизенатид и при 18,4% от пациентите, лекувани с плацебо по време на целия период на лечение (3,6% абсолютна разлика). Когато Lухumia се използва в комбинация с базален инсулин с или без метформин, симптоматична хипогликемия се появява при 42,1% от пациентите на ликсизенатид и при 38,9% от пациентите на плацебо по време на целия период на лечение (3,2% абсолютна разлика).

По време на целия период на лечение, когато Lухumia е прилаган само със сулфанилурейни производни, симптоматична хипогликемия се появява при 22,7% от пациентите, лекувани с ликсизенатид спрямо 15,2% от пациентите на плацебо (7,5% абсолютна разлика). Когато Lухumia е прилаган със сулфанилурейни производни и базален инсулин, симптоматична хипогликемия се появява при 47,2% от пациентите, лекувани с ликсизенатид в сравнение с 21,6% от пациентите на плацебо (25,6% абсолютна разлика).

Като цяло, тежката симптоматична хипогликемия е нечеста (0,4% от пациентите на ликсизенатид и 0,2% от пациентите на плацебо) по време на целия период на лечение на плацебо-контролираните проучвания фаза III.

Стомашно-чревни нарушения

Гадене и повръщане са най-често съобщаваните нежелани реакции по време на основния 24-седмичен период на лечение. Честотата на гаденето е по-висока в групата на ликсизенатид (26,1%), в сравнение с плацебо групата (6,2%) и честотата на повръщането е по-висока в групата на ликсизенатид (10,5%), отколкото в плацебо групата (1,8%). Тези нежелани реакции са предимно леки и преходни и възникват по време на първите 3 седмици от започване на лечението. През следващите седмици те прогресивно намаляват.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 3,9% от пациентите, получаващи Lухumia и при 1,4% от пациентите на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. По-голямата част от реакциите са леки по интензитет и обикновено не водят до прекратяване на лечението.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, след лечение с Lухumia пациентите може да развият антитела срещу ликсизенатид, като при плацебо-контролираните проучвания, 69,8% от пациентите на ликсизенатид са имали положителен статус за антитела в края на основния 24-седмичен период на лечение. В края на целия 76-седмичен период на лечение, процентът на положителните за антитела пациенти е бил подобен. В края на основния 24-седмичен период на лечение, 32,2% от пациентите с положителен статус за антитела са имали концентрация на антитела над долната граница на количествено определяне, а в края на целия 76-седмичен период на лечение, 44,7% от пациентите са имали концентрация на антитела над долната граница на количествено определяне. След спиране на лечението, няколко положителни за антитела пациенти са били проследени за статус на антителата; процентът намалява до около 90% в рамките на 3 месеца и до 30% на 6-ия месец или по-късно.

Промяната на HbA_{1c} от изходната стойност е подобна независимо от статуса за антитела (положителен или отрицателен). От лекуваните с ликсизенатид пациенти с измерени стойности на HbA_{1c}, 79,3% са имали отрицателен статус за антитела или концентрацията на антитела е била под долната граница на количествено определяне, а останалите 20,7% от пациентите са имали количествено определена концентрация на антитела. При подгрупата пациенти (5,2%) с най-високите концентрации на антитела, средното подобрение на HbA_{1c} на 24-та седмица и 76-та седмица е било в клинично значимия диапазон; наблюдавана е обаче вариабилност на гликемичния отговор, и 1,9% не са имали намаление на HbA_{1c}.

Статусът за антитела (положителен или отрицателен) не е показателен за понижението на HbA_{1c} при отделния пациент.

Няма разлика в общия профил на безопасност при пациентите, независимо от статуса за антитела, с изключение на по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране (4,7% при пациентите, положителни за антитела, в сравнение с 2,5% при пациентите, отрицателни за антитела по време на целия период на лечение). Независимо от статуса за антитела, по-голямата част от реакциите на мястото на инжектиране са били леки.

Не се наблюдава кръстосана реактивност спрямо естествения глюкагон или ендогенния GLP-1.

Алергични реакции

Алергични реакции, вероятно свързани с ликсизенатид (напр. анафилактична реакция, ангиоедем и уртикария) са съобщени при 0,4% от пациентите на ликсизенатид, докато вероятно свързани алергични реакции са наблюдавани при по-малко от 0,1% от пациентите на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. Анафилактични реакции са съобщени при 0,2% от пациентите, лекувани с ликсизенатид, в сравнение с нито един пациент в плацебо групата. Повечето от тези съобщени алергични реакции са били леки по тежест. По време на клиничните изпитвания с ликсизенатид е съобщен един случай на анафилактоидна реакция.

Сърдечна честота

В едно проучване при здрави доброволци е наблюдавано преходно повишаване на сърдечната честота след приложение на 20 µg ликсизенатид. Има съобщения за сърдечни аритмии, особено тахикардия (0,8% спрямо <0,1%) и сърцебиене (1,5% спрямо 0,8%) при пациенти на ликсизенатид, в сравнение с пациентите на плацебо.

Преустановяване на лечението

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани събития е 7,4% за групата на Lixumia, в сравнение с 3,2% в групата на плацебо по време на основния 24-седмичен период на лечение. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението в групата на ликсизенатид са гадене (3,1%) и повръщане (1,2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания, при пациенти с диабет тип 2 са прилагани дози до 30 µg ликсизенатид два пъти дневно в едно 13-седмично проучване. Наблюдавана е повишена честота на стомашно-чревни нарушения.

В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение в зависимост от клиничните признаци и симптоми на пациента, а дозата на ликсизенатид трябва да се намали до предписваната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за понижаване на кръвната захар, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX10.

Механизъм на действие

Ликсизенатид е селективен GLP-1 рецепторен агонист. GLP-1 рецепторът е прицелен за нативния GLP-1, ендогенен инкретинов хормон, който потенцира глюкозозависимата секреция на инсулин от бета клетките на панкреаса.

Действието на ликсизенатид се осъществява чрез специфично взаимодействие с GLP-1 рецепторите, което води до повишаване на вътреклетъчния цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). Ликсизенатид стимулира инсулиновата секреция, когато глюкозата в кръвта е повишена, но не и при нормогликемия, което ограничава риска от хипогликемия. Паралелно с това, секрецията на глюкагон се потиска. В случай на хипогликемия се запазва спасителният механизъм на секреция на глюкагон.

Ликсизенатид забавя изпразването на стомашното съдържимо като по този начин намалява скоростта, с която глюкозата от храната постъпва в кръвообращението.

Фармакодинамични ефекти

Когато се прилага веднъж дневно, ликсизенатид подобрява гликемичния контрол посредством незабавни и продължителни ефекти на понижаване на концентрациите на глюкозата след хранене и на гладно при пациенти с диабет тип 2.

Ефектът върху постпрандиалната глюкоза е потвърден при едно 4-седмично проучване спрямо лираглутид 1,8 mg веднъж дневно в комбинация с метформин. Намаляването от изходната стойност на $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$ на плазмената глюкоза след пробно хранене е: $-12,61\text{ h}\cdot\text{mmol/L}$ ($-227,25\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$) в групата на ликсизенатид и $-4,04\text{ h}\cdot\text{mmol/L}$ ($-72,83\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$) в групата на лираглутид. Това е потвърдено и в 8-седмично проучване спрямо лираглутид, прилаган преди закуска, в комбинация с инсулин гларжин със или без метформин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на Lixumia върху гликемичния контрол са оценени в шест рандомизирани двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания и едно рандомизирано, отворено, контролирано с активен сравнителен продукт проучване спрямо екзенатид.

Тези проучвания включват 3 825 пациенти с диабет тип 2 (2 445 пациенти, рандомизирани на ликсизенатид), 48,2% мъже и 51,8% жени.

768 пациенти (447 рандомизирани на ликсизенатид) са били на възраст ≥ 65 години, а

103 пациенти (57 рандомизирани на ликсизенатид) са били на възраст ≥ 75 години.

Наблюдавано е, че при завършилите фаза III проучвания, повече от 90% от популацията пациенти е останала на поддържащата доза от 20 μg Lixumia веднъж дневно в края на основния 24-седмичен период на лечение.

- Гликемичен контрол

Добавена терапия за комбинирана терапия с перорални антидиабетни лекарствени продукти

Lixumia в комбинация с метформин, сулфанилурейно производно, пиоглитазон или комбинация от тези лекарства показва статистически значимо намаление на HbA_{1c} , на плазмената глюкоза на гладно и на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, в сравнение с плацебо в края на основния 24-седмичен период на лечение (таблицы 2 и 3). Намалението на HbA_{1c} е значимо както със сутрешно, така и с вечерно приложение веднъж дневно.

Този ефект върху HbA_{1c} се запазва при дългосрочни проучвания с продължителност до 76 седмици.

Добавена терапия към метформин самостоятелно

Таблица 2: Плацебо-контролирани проучвания в комбинация с метформин (резултати на 24-та седмица).

	Метформин като основна терапия				
	Ликсизенатид 20 µg (N= 160)	Плацебо (N= 159)	Ликсизенатид 20 µg		Плацебо (N= 170)
			Сутрин (N= 255)	Вечер (N= 255)	
Среден HbA_{1c} (%)					
Изходно ниво	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Пациенти (%) постигнали HbA_{1c} <7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Средно телесно тегло (kg)					
Изходно ниво	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

В контролирано с активен сравнителен продукт проучване, Lixumia веднъж дневно показва намаление на HbA_{1c} от -0,79% в сравнение с -0,96% с екзенатид два пъти дневно в края на основния 24-седмичен период на лечение със средна разлика в лечението 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) и сходен процент пациенти, постигнали HbA_{1c} под 7% в групата на ликсизенатид (48,5%) и в групата на екзенатид (49,8%).

Честотата на гадене е 24,5% в групата на ликсизенатид, в сравнение с 35,1% в групата на екзенатид два пъти дневно, като честотата на симптоматична хипогликемия при ликсизенатид е 2,5% по време на основния 24-седмичен период на лечение, в сравнение със 7,9% в групата на екзенатид.

В едно 24-седмично отворено проучване, ликсизенатид, прилаган преди основното хранене за деня, е показал не по-лоша ефикасност от ликсизенатид, прилаган преди закуска, по отношение на намаление на HbA_{1c} (средна промяна на най-малките квадрати от изходното ниво: -0,65% спрямо -0,74%). Сходно намаление на HbA_{1c} е наблюдавано независимо от това, кое хранене е основното хранене (закуска, обяд или вечеря). В края на изпитването, 43,6% (група на основно хранене) и 42,8% (група на закуска) от пациентите са постигнали HbA_{1c} по-малко от 7%. Гадене се съобщава при 14,7% и 15,5% от пациентите, а симптоматична хипогликемия при 5,8% и 2,2% от пациентите съответно в групата на основно хранене и групата на закуска.

Добавена терапия към сулфанилурейно производно самостоятелно или в комбинация с метформин

Таблица 3: Плацебо-контролирано проучване в комбинация със сулфанилурейно производно (резултати на 24-та седмица)

Сулфанилурейно производно като основна терапия с или без метформин		
	Ликсизенатид 20 µg (N = 570)	Плацебо (N = 286)
Среден HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,28	8,22
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-0,85	-0,10
Пациенти (%)		
постигнали HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	82,58	84,52
Средна промяна на най-малките квадрати от изходно ниво	-1,76	-0,93

Добавена терапия към пиоглитазон самостоятелно или в комбинация с метформин

В едно клинично проучване, добавянето на ликсизенатид към пиоглитазон с или без метформин при пациенти, които не са адекватно контролирани с пиоглитазон, води до 0,90% намаление на HbA_{1c} от изходното ниво, в сравнение с 0,34% намаление от изходното ниво при плацебо групата в края на 24-седмичния основен период на лечение. В края на 24-седмичния основен период на лечение, 52,3% от пациентите на ликсизенатид са постигнали HbA_{1c} под 7%, в сравнение с 26,4% при плацебо групата.

По време на 24-седмичния основен период на лечение, гадене е съобщено при 23,5% в групата на ликсизенатид, в сравнение с 10,6% при плацебо групата, а симптоматична хипогликемия е съобщена при 3,4% от пациентите на ликсизенатид, в сравнение с 1,2% в плацебо групата.

Добавена терапия за комбинирана терапия с базален инсулин

Лухитiа, приложен с базален инсулин самостоятелно, или в комбинация с базален инсулин и метформин, или комбинация с базален инсулин и сулфанилурейно производно, води до статистически значимо намаление на HbA_{1c} и на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, в сравнение с плацебо.

Таблица 4: Плацебо-контролирани проучвания в комбинация с базален инсулин (резултати на 24-та седмица)

	Базален инсулин като основна терапия Самостоятелно или в комбинация с метформин		Базален инсулин като основна терапия Самостоятелно или в комбинация със сулфанилурейно производно*	
	Ликсизенатид 20 µg (N = 327)	Плацебо (N = 166)	Ликсизенатид 20 µg (N = 154)	Плацебо (N = 157)
Среден HbA_{1c} (%)				
Изходно ниво	8,39	8,38	8,53	8,53
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Пациенти (%) постигнали HbA_{1c} < 7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Средна продължителност на лечение с базален инсулин на изходно ниво (години)	3,06	3,2	2,94	3,01
Средна промяна на базалната инсулинова доза (U)				
Изходно ниво	53,62	57,65	24,87	24,11
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Средно телесно тегло (kg)				
Изходно ниво	87,39	89,11	65,99	65,60
Средна промяна на най - малките квадрати от изходно ниво	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*проведено в азиатската популация

Проведено е клинично проучване при пациенти, които не са били лекувани с инсулин и не са били достатъчно контролирани с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Това проучване се състои от 12-седмичен период на въвеждане, с въвеждане и титриране на инсулин гларжин и 24-седмичен период на лечение, по време на който пациентите получават ликсизенатид или плацебо в комбинация с инсулин гларжин и метформин с или без тиазолидиндиони. Инсулин гларжин е титриран непрекъснато през този период. По време на 12-седмичния период на въвеждане, добавянето и титрирането на инсулин гларжин е довело приблизително до 1% намаление на HbA_{1c}. Добавянето на ликсизенатид е довело до значимо по-голямо намаление на HbA_{1c} от 0,71% в групата на ликсизенатид, в сравнение с

0,40% в групата на плацебо. В края на 24-седмичния период на лечение, 56,3% от пациентите на ликсизенатид са постигнали HbA_{1c} под 7%, в сравнение с 38,5% в плацебо групата. По време на 24-седмичния период на лечение, 22,4% от пациентите на ликсизенатид са съобщили поне едно събитие на симптоматична хипогликемия, в сравнение с 13,5% в плацебо групата. Честотата на хипогликемия основно се повишава в групата на ликсизенатид през първите 6 седмици от лечението и след това е сходна с тази в плацебо групата.

- Плазмена глюкоза на гладно

При плацебо-контролираните проучвания, намалението на плазмената глюкоза на гладно, получено при лечение с Lixumia, е в границите от 0,42 mmol/l до 1,19 mmol/l (7,6 до 21,4 mg/dl) от изходната стойност в края на основния 24-седмичен период на лечение.

- Постпрандиална глюкоза

Лечението с Lixumia води до статистически по-голямо, спрямо плацебо, намаление на постпрандиалната глюкоза 2 часа след пробно хранене, независимо от основната терапия. При всички проучвания, при които е измервана постпрандиалната глюкоза, намалението с Lixumia в края на основния 24-седмичен период на лечение е в границите от 4,51 до 7,96 mmol/l (81,2 до 143,3 mg/dl) от изходната стойност; 26,2% до 46,8% от пациентите са имали стойности на 2-часовата постпрандиална глюкоза под 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Телесно тегло

При всички контролирани проучвания, лечението с Lixumia в комбинация с метформин и/или сулфанилурейно производно води до трайна промяна в телесното тегло спрямо изходната стойност в границите от -1,76 kg до -2,96 kg в края на основния 24-седмичен период на лечение. При пациентите на ликсизенатид, получаващи стабилна доза базален инсулин самостоятелно или в комбинация с метформин или сулфанилурейни производни, също е наблюдавана промяна в телесното тегло от изходната стойност в границите от -0,38 kg до -1,80 kg.

При пациенти, които скоро са започнали лечение с инсулин, телесното тегло остава почти непроменено в групата на ликсизенатид, докато в плацебо групата е наблюдавано повишение. При дългосрочни проучвания с продължителност до 76 седмици намаляването на телесното тегло се запазва.

Намаляването на телесното тегло е независимо от появата на гадене и повръщане.

- Бета-клетъчна функция

Клинични проучвания с Lixumia показват подобрена бета-клетъчна функция, измерена чрез хомеостазен модел за оценка на бета-клетъчната функция (НОМА-β).

Възстановяване на първата фаза на инсулиновата секреция и подобряване на втората фаза на инсулиновата секреция в отговор на интравенозно болус приложение на глюкоза бяха демонстрирани при пациенти с диабет тип 2 (n=20) след единична доза Lixumia.

- Оценка по отношение на сърдечно-съдовата система

Не е наблюдавано повишаване на средната сърдечна честота при пациенти с диабет тип 2 при всички фаза III плацебо-контролирани проучвания.

При фаза III плацебо-контролирани проучвания е наблюдавано намаляване на средното систолно и диастолно артериално налягане, съответно до 2,1 mmHg и до 1,5 mmHg.

Мета анализ на всички независимо оценени сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт, хоспитализация за нестабилна стенокардия, хоспитализация за сърдечна недостатъчност и коронарна реваскуларизационна процедура) от 8 фаза III плацебо-контролирани проучвания, който включва 2 673 пациенти с диабет тип 2, лекувани с ликсизенатид и 1 448 пациенти, лекувани с плацебо, показва коефициент на риск от 1,03 (95% доверителен интервал 0,64, 1,66) за ликсизенатид спрямо плацебо. Броят на събитията в клиничните изпитвания е нисък (1,9% при пациентите, лекувани с ликсизенатид и 1,8% при пациентите, лекувани с плацебо), което пречи да се направят категорични заключения. Честотата на индивидуалните сърдечно-съдови събития (ликсизенатид спрямо плацебо) е: сърдечно-съдова смърт (0,3% спрямо 0,3%), нефатален миокарден инфаркт (0,4% спрямо 0,4%), нефатален инсулт (0,7% спрямо 0,4%), хоспитализация за нестабилна

стенокардия (нула спрямо 0,1%), хоспитализация за сърдечна недостатъчност (0,1% спрямо нула) и коронарна реваскуларизационна процедура (0,7% спрямо 1,0%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lixumia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с диабет тип 2, скоростта на абсорбция на ликсизенатид е бърза и не се повлиява от приложената доза. При пациенти с диабет тип 2 медианата на t_{max} е 1 до 3,5 часа, независимо от дозата и от това дали ликсизенатид е приложен като единична доза или като многократно приложение. Няма клинично значими разлики в скоростта на абсорбция, когато ликсизенатид се прилага подкожно в корема, бедрото или ръката.

Разпределение

Ликсизенатид се свързва в умерена степен (55%) с плазмените протеини.

Привидният обем на разпределение (V_z/F) след подкожно приложение на ликсизенатид е приблизително 100 l.

Биотрансформация и елиминиране

Като пептид, ликсизенатид се елиминира чрез гломерулна филтрация, последвана от тубулна реабсорбция и последващо метаболитно разграждане, водещо до образуване на по-малки пептиди и аминокиселини, които се включват отново в протеиновия метаболизъм.

След многократно приложение при пациенти с диабет тип 2, средният терминален полуживот е приблизително 3 часа, а средният привиден клирънс (CL/F) – около 35 l/h.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма значими разлики в средните C_{max} и AUC на ликсизенатид при лица с нормална бъбречна функция и лица с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault 50-80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min), AUC се увеличава с 24%, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), AUC се увеличава с 46%.

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като ликсизенатид се отделя основно през бъбреците, не е провеждано фармакокинетично проучване при пациенти с остро или хронично чернодробно увреждане. Не се очаква нарушената чернодробна функция да повлияе фармакокинетиката на ликсизенатид.

Пол

Полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид.

Раса

Етническият произход няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид, въз основа на резултатите от фармакокинетични проучвания при индивиди от кавказка раса, японски и китайски произход.

Хора в старческа възраст

Възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ликсизенатид. При едно фармакокинетично проучване при лица в старческа възраст без диабет, приложението на 20 µg ликсизенатид е довело до средно повишаване на AUC на ликсизенатид с 29% при популацията

в старческа възраст (11 лица на възраст от 65 до 74 години и 7 лица на възраст ≥ 75 години), в сравнение с 18 лица на възраст от 18 до 45 години, вероятно поради намалена бъбречна функция в групата с по-голяма възраст.

Телесно тегло

Телесното тегло няма клинично значим ефект върху AUC на ликсизенатид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

При 2-годишни проучвания за карциногенност при подкожно приложение са наблюдавани нелетални С-клетъчни тиреоидни тумори при плъхове и мишки, които се счита че са причинени от не-генотоксичен GLP-1 рецепторно-медиран механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. С-клетъчна хиперплазия и аденоми са наблюдавани при плъхове при всички дози и не може да бъде определено ниво, при което не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL). При мишки тези ефекти са наблюдавани при над 9,3-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора при терапевтичната доза. Не са наблюдавани С-клетъчни карциноми при мишки, а С-клетъчни карциноми при плъхове се появяват при около 900-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при терапевтичната доза при хора. При 2-годишно проучване за карциногенност при подкожно приложение при мишки са наблюдавани 3 случая на аденокарцином на ендометриума при групата със средна доза със статистически значимо повишение, съответстващо на 97-кратно съотношение на експозицията. Не е доказан ефект, свързан с лечението.

Проучванията при животни не показват преки увреждащи ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове. При кучета, третиран с ликсизенатид, са наблюдавани обратими лезии на тестисите и епидидима. Не е наблюдаван ефект, свързан със сперматогенезата при здрави мъже.

При проучванията върху ембриофеталното развитие, малформации, забавяне на растежа, забавяне на осификацията и ефекти върху скелета са наблюдавани при плъхове при всички дози (5-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора) и при зайци при високи дози (32-кратно съотношение на експозицията спрямо експозицията при хора) ликсизенатид. И при двата вида е наблюдавана лека майчина токсичност, изразяваща се в ниска консумация на храна и намаляване на телесното тегло. При мъжки плъхове, изложени на високи дози ликсизенатид по време на късния гестационен период и лактацията, неонаталният растеж се забавя и се наблюдава леко повишена смъртност при потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол 85%

Натриев ацетат трихидрат

Метионин

Метакрезол

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид, разтвор (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първа употреба: 14 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

След първа употреба:

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Да не се съхранява с поставена игла. Писалката да се съхранява с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка за започване на лечението

Патрон (стъкло тип I) с гумено бутало (бромобутил), обкатки (алуминий) с вмъкнати ламинирани запечатващи дискове (бромобутилова гума от страната на продукта и полиизопрен от външната страна). Всеки патрон е поставен в писалка за еднократна употреба.

Опаковка, съдържаща 1 зелена предварително напълнена писалка от 10 µg Lухumia и една лилава предварително напълнена писалка от 20 µg Lухumia.

Всяка зелена предварително напълнена писалка съдържа 3 ml разтвор, който доставя 14 дози от 10 µg.

Всяка лилава предварително напълнена писалка съдържа 3 ml разтвор, който доставя 14 дози от 20 µg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Lухumia не трябва да се използва, ако е бил замразен.

Lухumia може да се използва с игли за писалка за еднократна употреба с размер 29 до 32 G. Иглите за писалката не са включени в опаковката. Пациентът трябва да бъде инструктиран да изхвърля иглата след всяка употреба в съответствие с местните изисквания и да съхранява писалката без поставена игла. Това помага да се предотврати замърсяване и възможно запушване на иглата. Писалката трябва да се използва само от един пациент.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/811/005 (1 предварително напълнена писалка + 1 предварително напълнена писалка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 февруари 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл.107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ (ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Luxumia 10 микрограма инжекционен разтвор

ликсизенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 10 микрограма ликсизенатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицерол 85%, натриев ацетат трихидрат, метионин, метакрезол (за допълнителна информация вижте листовката), хлороводородна киселина за корекция на рН, натриев хидроксид разтвор за корекция на рН, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка (14 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Писалката трябва да се изхвърли 14 дни след първата употреба.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди първа употреба

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

След първа употреба

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Да не се съхранява с поставена игла.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 Paris

Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/811/001 - 1 писалка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Luxumia 10

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ (ОПАКОВКА ЗА ПОДДЪРЖАЩОТО ЛЕЧЕНИЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лухумиа 20 микрограма инжекционен разтвор

ликсизенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 20 микрограма ликсизенатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицерол 85%, натриев ацетат трихидрат, метионин, метакрезол (за допълнителна информация вижте листовката), хлороводородна киселина за корекция на рН, натриев хидроксид разтвор за корекция на рН, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка (14 дози)

2 предварително напълнени писалки (2x14 дози)

6 предварително напълнени писалки (6x14 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Писалката трябва да се изхвърли 14 дни след първата употреба.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕПреди първа употреба

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

След първа употреба

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Да не се съхранява с поставена игла.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/811/002 - 1 писалка

EU/1/12/811/003 - 2 писалки

EU/1/12/811/004 - 6 писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Luxumia 20

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ (28-ДНЕВНА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лухумiа 10 микрограма инжекционен разтвор

Лухумiа 20 микрограма инжекционен разтвор

ликсизенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доза (0,2 ml) съдържа 10 или 20 микрограма ликсизенатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицерол 85%, натриев ацетат трихидрат, метионин, метакрезол (за допълнителна информация вижте листовката), хлороводородна киселина за корекция на рН, натриев хидроксид разтвор за корекция на рН, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка с 2 предварително напълнени писалки за 4-седмична схема на лечение съдържа:

1 предварително напълнена писалка за 14 дози от 10 микрограма

1 предварително напълнена писалка за 14 дози от 20 микрограма

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Отпечатано от вътрешната страна:

Прочетете инструкциите за употреба внимателно, преди да използвате Вашите писалки Лухумiа.

Трябва да започнете лечението със зелената писалка от 10 микрограма Лухумiа.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Писалката трябва да се изхвърли 14 дни след първата употреба.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди първа употреба

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

След първа употреба

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Да не се съхранява с поставена игла.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/811/005 - 2 писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Luxumia
10
20

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Лухимia 10 µg инжекция
ликсизенатид

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml (14 дози)

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Лухимia 20 µg инжекция
ликсизенатид

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml (14 дози)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

LYXUMIA 10 микрограма инжекционен разтвор **LYXUMIA 20 микрограма инжекционен разтвор** ликсизенатид (lixisenatide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lухumia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lухumia
3. Как да използвате Lухumia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lухumia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lухumia и за какво се използва

Lухumia съдържа активното вещество ликсизенатид.

Lухumia е лекарство за инжектиране, което се използва за да помогне на организма да контролира нивото на кръвната захар, когато кръвната захар е много висока. То се използва при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2.

Lухumia се използва заедно с други лекарства за диабет, когато те не са достатъчни да контролират нивото на кръвната захар. Те могат да включват:

- перорални антидиабетни лекарства (напр. метформин, пиоглитазон, сулфанилурейни лекарства) и/или,
- базален инсулин, вид инсулин, който действа през целия ден.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lухumia

Не използвайте Lухumia:

- ако сте алергични към ликсизенатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Lухumia, ако:

- имате диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което възниква, когато организмът не е в състояние да разгражда глюкозата, понеже няма достатъчно инсулин), тъй като това лекарство не е подходящо за Вас.
- имате или сте имали възпаление на панкреаса (панкреатит)
- имате тежък проблем със стомаха или червата, като например заболяване на мускулите на стомаха, наречено „гастропареза“, което води до забавено изпразване на стомаха
- имате тежко бъбречно заболяване или сте на диализа, тъй като употребата на това лекарство не се препоръчва
- приемате също сулфанилурейни производни или базален инсулин. Това се налага, защото може да получите ниска кръвна захар (хипогликемия). Вашият лекар може да поиска да контролира нивото на кръвната Ви захар и тогава да реши да намали дозата на базалния инсулин или на сулфанилурейното производно. Lухumia не трябва да се използва в комбинация с базален инсулин и сулфанилурейни производни.
- приемате други лекарства, тъй като има други лекарства, напр. антибиотици или стомашно-устойчиви таблетки или капсули, които не трябва да остават прекалено дълго в стомаха (вижте точка Други лекарства и Lухumia)
- имате загуба на течности/дехидратация, напр. при повръщане, гадене и диария. Важно е да избягвате дехидратацията чрез поемане на достатъчно течности, особено при започване на лечението с Lухumia
- страдате от проблеми със сърцето, които може да причинят задух или подуване на глезените, тъй като опитът при тази популация е ограничен.

Деца и юноши

Няма опит с Lухumia при деца и юноши на възраст под 18 години, следователно не се препоръчва употребата на Lухumia при тази възрастова група.

Други лекарства и Lухumia

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Ефектът на някои лекарства, които приемате през устата, може да се повлияе от Lухumia.

Някои лекарства, напр. антибиотици или стомашно-устойчиви таблетки или капсули, които не трябва да остават прекалено дълго в стомаха, трябва да се приемат най-малко един час преди или четири часа след инжектиране на Lухumia.

Бременност и кърмене

Lухumia не трябва да се използва по време на бременност. Не е известно дали Lухumia може да причини увреждане на нероденото дете.

Lухumia не трябва да се използва по време на кърмене. Не е известно дали Lухumia преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако използвате Lухumia със сулфанилурейни производни или базален инсулин, може да получите ниска кръвна захар (хипогликемия). Това може да повлияе способността Ви да се концентрирате и може да се почувствате замаяни или сънливи. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Важна информация за някои от съставките на Lixumia

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа метакрезол, който може да причини алергични реакции.

3. Как да използвате Lixumia

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да инжектирате

- Началната доза е 10 микрограма веднъж дневно за първите 14 дни – инжектирана със **зелената** писалка,
- Дозата след това ще бъде 20 микрограма веднъж дневно – като се използва **лилавата** писалка.

Кога да поставите инжекцията

Поставяйте инжекцията с Lixumia един час преди някое от храненията за деня. За предпочитане е Lixumia да се инжектира преди същото хранене всеки ден, когато сте избрали най-удобното хранене за Вашата инжекция.

Къде да поставите инжекцията

Поставяйте инжекцията с Lixumia в кожата (подкожно) в стомашната област (корема), горната част на крака (бедрото) или горната част на ръката.

Как да използвате предварително напълнените писалки

Преди да използвате предварително напълнената писалка за първи път, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да поставите инжекцията с Lixumia.

- **Винаги четете „Инструкциите за употреба”, приложени в опаковката.**
- **Винаги използвайте писалката както е описано в тези „Инструкции за употреба”.**

Друга важна информация за използване на предварително напълнените писалки

В „Инструкциите за употреба” има повече информация за това как да използвате писалките.

Най-важните неща са:

- Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция. Изхвърляйте иглите след всяка употреба.
- Използвайте само игли, пригодени за употреба с писалка Lixumia (вижте „Инструкции за употреба”).
- **Трябва да активирате Вашата писалка Lixumia, преди да я използвате за първи път.** Това е, за да се уверите, че тя работи правилно и че дозата за първата Ви инжекция е правилна.
- Ако смятате, че Вашата писалка Lixumia може да е повредена, не я използвайте. Вземете нова. Не се опитвайте да поправите писалката.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Lixumia

Ако сте използвали повече от необходимата доза Lixumia, веднага информирайте Вашия лекар. Ако сте използвали по-голяма доза Lixumia, може да получите гадене или повръщане.

Ако сте пропуснали да използвате Lixumia

Ако сте пропуснали доза Lixumia, може да я инжектирате един час преди следващото хранене. Не прилагайте две дози в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Lухumia

Не спирайте употребата на Lухumia, без да сте говорили с Вашия лекар. Ако спрете употребата на Lухumia, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои тежки алергични реакции (напр. анафилаксия) са съобщавани нечесто при пациенти, получаващи Lухumia. Трябва да потърсите незабавно медицинска помощ, ако получите симптоми като подуване на лицето, езика или гърлото, които причиняват затруднено дишане.

Спрете приема на Lухumia и незабавно се свържете с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- Силна и продължителна болка в корема (стомашната област), която може да се разпространи към гърба, както и гадене и повръщане, тъй като това може да е признак на възпаление на панкреаса (панкреатит).

Най-честите нежелани реакции, съобщени при употреба на Lухumia, които може да засегнат повече от 1 на 10 потребители (много чести), са гадене и повръщане. Тези нежелани реакции са предимно леки и обикновено отзвучават с времето.

Други много чести нежелани реакции, съобщени при употреба на Lухumia

- Диария
- Главоболие
- Ниска кръвна захар (хипогликемия), особено когато Lухumia се използва с инсулин или сулфанилурейни производни

Предупредителните симптоми на ниска кръвна захар може да включват студена пот, студена бледа кожа, главоболие, усещане за сънливост, слабост, замаяност, обърканост или раздразнителност, усещане за глад, ускорено биене на сърцето и нервност. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите, ако получите ниска кръвна захар.

Това е по-вероятно да се случи, ако приемате също сулфанилурейни производни или базален инсулин. Вашият лекар може да намали дозата на тези лекарства, преди да започнете употребата на Lухumia.

Чести нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 потребители

- Грип (инфлуенца)
- Простуда (инфекция на горните дихателни пътища)
- Замайване
- Нарушено храносмилане (диспепсия)
- Болка в гърба
- Цистит
- Вирусна инфекция
- Ниска кръвна захар (когато Lухumia се използва с метформин)
- Сънливост
- Реакции на мястото на инжектиране (като сърбеж).

Нечести нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 100 потребители

- Копривна треска (уртикария)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Luxumia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената опаковка, съответно след "EXP" и „Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди първа употреба

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява. Да се съхранява далече от камерата за замразяване.

По време на употреба на писалката

Писалката може да се използва в продължение на 14 дни като се съхранява при температура под 30°C. Да не се замразява. Да не се съхранява с поставена игла. Когато не използвате писалката, капачката трябва да се постави обратно върху писалката, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Luxumia

- Активното вещество е ликсизенатид.
- Всяка доза Luxumia 10 съдържа 10 микрограма ликсизенатид (50 микрограма на ml).
- Всяка доза Luxumia 20 съдържа 20 микрограма ликсизенатид (100 микрограма на ml).
- Другите съставки са глицерол 85%, натриев ацетат трихидрат, метионин, метакрезол, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид разтвор (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Luxumia и какво съдържа опаковката

Luxumia е бистър и безцветен инжекционен разтвор (инжекция), напълнен в стъклен патрон, поставен в предварително напълнена писалка.

Всяка зелена писалка Luxumia съдържа 3 ml разтвор, доставящ 14 дози от 10 микрограма Luxumia 10. Опаковка с 1 предварително напълнена писалка.

Всяка лилава писалка Luxumia съдържа 3 ml разтвор, доставящ 14 дози от 20 микрограма Luxumia 20. Опаковки с 1, 2 или 6 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във вашата страна.

Налична е също опаковка за започване на лечението, за употреба по време на първите 28 дни от лечението. Опаковката за започване на лечението съдържа една зелена писалка Luxumia 10 микрограма и една лилава писалка Luxumia 20 микрограма.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Франция

Производител
Sanofi Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst - 65926 Frankfurt am Main
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

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

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лухуміа 10 микрограма инжекционен разтвор

Ликсизенатид

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 14 дози, всяка доза съдържа **10 микрограма в 0,2 ml**.

Точка 1 – ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ

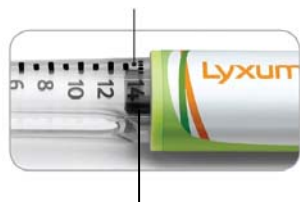
Прочетете тези инструкции внимателно преди да използвате Вашата писалка Лухуміа. Пазете тази листовка за бъдеща справка.

Информация за писалката Лухуміа

Лухуміа се доставя в предварително напълнена писалка за инжектиране.

- **Инжектирайте само една доза на ден.**
- Всяка писалка Лухуміа съдържа 14 предварително зададени дози. Не е необходимо да измервате всяка доза.
- Преди да я използвате, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това как правилно да поставите инжекцията.
- Ако не можете сами да спазвате напълно всички инструкции, или не сте в състояние да работите с писалката (например ако имате проблеми със зрението), използвайте я само ако имате на разположение помощ.

За Вашата писалка Лухуміа

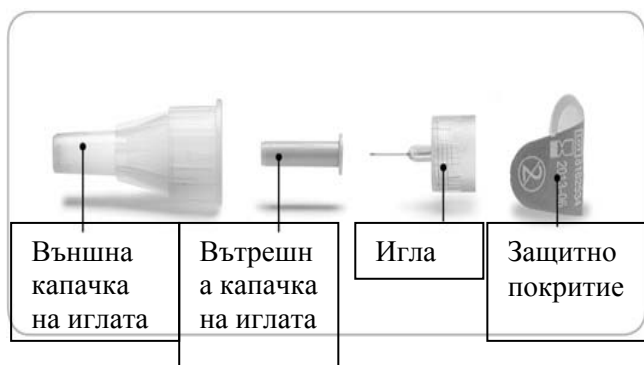


Черно бутало

Черното бутало се премества по протежение на скалата за дозата след всяко инжектиране. В примера по-горе, цифрата за дозата показва, че са останали 13 инжектирания.

- Тази писалка е предназначена само за един човек. Не я споделяйте с никой друг.
- Винаги проверявайте етикета, за да се уверите, че сте взели правилната писалка Luximia. Също така проверете дали срокът ѝ на годност не е изтекъл. Използването на погрешното лекарство може да е вредно за здравето Ви.
- Не се опитвайте да извадите течност от патрона като използвате спринцовка.

За вашата игла (доставя се отделно)



- Използвайте само игли, които са одобрени за употреба с LUXIMIA. Използвайте игли за еднократна употреба с размер 29 до 32 G с Вашата писалка LUXIMIA. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра какъв размер и дължина на иглата са най-подходящи за Вас.
- Ако инжекцията се прави от друг човек, той трябва да внимава да не нарани случайно някого с иглата. Това може да причини пренасяне на инфекция.
- За всяка инжекция винаги използвайте нова игла. Това ще предотврати замърсяване на LUXIMIA или възможно запушване на иглата.

Точка 2 - КАК ДА ЗАПОЧНЕТЕ

- **Активирайте писалката в същия ден, когато ще поставяте първата си инжекция.**

Първо активирайте Вашата нова писалка

- **Преди инжектиране на доза** – преди да инжектирате, трябва първо да отстраните излишната течност от Вашата нова писалка. Това се прави веднъж и се нарича процес на „активиране”. Стъпки от 1 до 5 показват как да го направите.
- Активирането се прави, за да е сигурно, че писалката работи правилно и че дозата за Вашата първа инжекция е точна.
- **Не повтаряйте** процеса на активиране, в противен случай няма да получите 14 дози от Вашата писалка LUXIMIA

Илюстрациите по-долу показват как прозорецът за активиране върху бутона за инжектиране на Вашата писалка се променя след активиране.

Нова писалка
(оранжев прозорец)



Писалка, готова за инжектиране
(бял прозорец)



Писалката е активирана и готова за инжектиране. След активирането прозорецът остава бял.

Как да активирате Вашата нова писалка Lixumia

Стъпка 1 Свалете капачката на писалката и проверете писалката



Проверете течността. Тя трябва да е бистра и безцветна, без наличие на частици. Ако не е, не използвайте тази писалка.

Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Проверете дали прозорецът за активиране е оранжев.

Стъпка 2 Поставете игла и свалете капачката на иглата



Винаги използвайте **нова игла** за активиране.

Свалете защитното покритие от външната капачка на иглата.

Свържете иглата с писалката. Дръжте ги на една линия, докато я завинтвате.



Внимавайте да не се нараните, докато иглата е открита.

Свалете външната и вътрешната капачка на иглата. Запазете външната капачка на иглата – тя ще Ви трябва, за да свалите иглата по-късно.

Стъпка 3 Издърпайте бутона за инжектиране



Дърпайте бутона за инжектиране здраво, докато не спре.



Сега стрелката ще бъде насочена към иглата.

Стъпка 4 Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да отстраните излишната течност



Насочете иглата към подходящ контейнер (като пластмасова чаша или салфетка), за да съберете и изхвърлите течността.

Натискайте бутона за инжектиране през цялото време. Може да усетите или чуете „щракване“.

Дръжте бутона за инжектиране натиснат и бавно бройте до 5, за да изгоните последните капки.



Ако не излиза течност, вижте раздел „Въпроси и отговори“. Проверете дали прозорецът за активиране е бял.

Стъпка 5 Сега писалката е активирана

Не активирайте отново тази писалка.

Не трябва да сменяте иглата между активирането и Вашата първа инжекция. За вашата първа инжекция отидете направо на точка 3 – Стъпка В.

Обърнете

Точка 3 – ЕЖЕДНЕВНА УПОТРЕБА НА ПИСАЛКАТА

Спазвайте тази точка само когато прозорецът за активиране е бял.
Инжектирайте само една доза всеки ден.



Стъпка А. Свалете капачката на писалката и проверете писалката.



Проверете течността. Тя трябва да е бистра и безцветна, без наличие на частици. Ако не е, не използвайте тази писалка.

При наличие на въздушни мехурчета, вижте раздела „Въпроси и отговори”.

Проверете броя на дозите в писалката. Това се вижда от положението на черното бутало върху скалата за дозата.

Проверете дали бутонът за активиране е бял. Ако е оранжев, отидете на точка 2.

Проверете етикета на Вашата писалка, за да се уверите, че сте взели правилното лекарство.

Стъпка Б. Поставете нова игла и свалете капачката на иглата



Винаги използвайте **нова игла** за всяка инжекция.

Свалете защитното покритие от външната капачка на иглата.

Свържете иглата с писалката. Дръжте ги на една линия, докато я завинтвате.



Внимавайте да не се нараните, докато иглата е открита.

Свалете външната и вътрешната капачка на иглата. Запазете външната капачка на иглата - тя ще Ви трябва, за да свалите иглата по-късно.

Стъпка В. Издърпайте бутона за инжектиране



Дърпайте бутона за инжектиране здраво, докато не спре.



Сега стрелката ще бъде насочена към иглата.

Стъпка Г. Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да инжектирате дозата



Защипете гънка от кожата и вкарайте иглата (вижте раздела “Места за инжектиране” за това къде да поставите инжекцията).

Натискайте бутона за инжектиране през цялото време. Може да усетите или чуете „щракване”.

Дръжте бутона за инжектиране натиснат и бавно бройте до 5, за да получите пълната доза.

Сега Вашата доза е приложена. Извадете иглата от кожата.

Стъпка Д. Свалете и изхвърлете иглата след всяка инжекция



Поставете външната капачка на иглата върху гладка повърхност. Насочете иглата към външната капачка.

Поставете обратно външната капачка на иглата.



Стиснете външната капачка на иглата, за да хванете иглата и я използвайте да развиете иглата от писалката.



Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите иглата, която вече не използвате.

Поставете обратно капачката на писалката.

Стъпка Е. При всяка инжекция, повторяйте всички стъпки в точка 3.

Изхвърлете писалката 14 дни след активирането. Направете това дори и ако в писалката има останало малко лекарство.

Таблица на активиране и изхвърляне

В таблицата отбелязвайте датата, когато сте активирали Вашата писалка и датата, на която да я изхвърлите 14 дни по-късно.

Писалка	Дата на активиране	Дата на изхвърляне
1		

Съхранение

Обща информация

- Съхранявайте Вашите писалки Lixumia на безопасно място, недостъпно за деца.
- Пазете Вашите писалки Lixumia от прах и замърсяване.
- Поставяйте обратно капачката на писалката след всяка употреба, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте Lixumia след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди активиране на писалката:

- Съхранявайте Вашите неупотребявани писалки Lixumia в хладилник, от 2 до 8°C.
- Не замразявайте писалките Lixumia и не използвайте Lixumia, ако е била замразена.
- Оставете Вашата писалка да се затопли до стайна температура преди употреба.

След активиране на писалката:

- След като е активирана, съхранявайте Вашата писалка Lixumia под 30°C. Не замразявайте Lixumia след като е била активирана.
- Не съхранявайте Вашата писалка Lixumia с поставена игла. Поставената игла може да причини замърсяване и възможно навлизане на въздух, което може да повлияе на точността на дозата.

- След като Вашата писалка Luximia е активирана, тя може да се използва в продължение на 14 дни. Изхвърлете използваната писалка Luximia след 14 дни. Направете това дори и ако в писалката има останало малко лекарство.

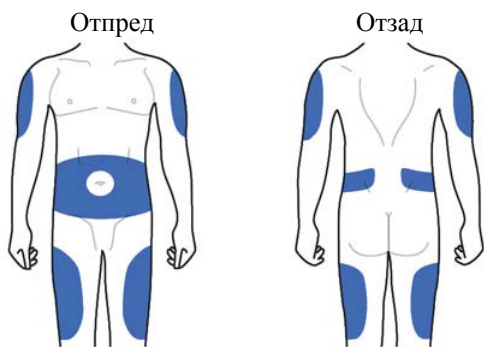
Изхвърляне

- Поставете обратно капачката на писалката, преди да изхвърлите Вашата писалка Luximia.
- Изхвърлете Вашата писалка Luximia. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Поддържане

- Работете с Вашата писалка Luximia внимателно.
- Можете да почиствате отвън Вашата писалка Luximia чрез избърсване с влажна кърпа.
- Не мокрете, не мийте и не изливайте течност върху (не смазвайте) Вашата писалка Luximia, тъй като това може да я повреди.
- Ако смятате, че Вашата писалка Luximia може да е повредена, не я използвайте. Не се опитвайте да поправяте писалката.

Места на инжектиране



Luximia трябва да се инжектира под кожата и може да бъде инжектирана в която и да е от областите, показани по-горе в синьо. Това са бедрото, корема или горната част на ръката. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това как правилно да поставят инжекцията.

Въпроси и отговори

Какво да правя, ако забравя да активирам писалката Luximia или си поставя инжекцията преди активиране?

Ако сте си поставили инжекция преди да активирате писалката, не поправяйте това като си поставите втора инжекция. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за проверка на кръвната Ви захар.

Какво да правя, ако в резервоара има въздушни мехурчета?

Малките въздушни мехурчета в резервоара са нещо нормално – те няма да Ви навредят. Вашата доза ще бъде точна и можете да продължите да спазвате инструкциите. Ако имате нужда от помощ, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво да правя, ако по време на активиране не излиза течност?

Иглата може да е запушена или да не е поставена правилно. Свалете иглата от писалката, поставете нова игла и повторете само стъпки 4 и 5. Ако все още не излиза течност, Вашата

писалка Lухитiа може да е повредена. Не използвайте тази опаковка Lухитiа. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Какво да правя, ако е трудно да се натиска бутона за инжектиране през цялото време?

Иглата може да е запушена или да не е поставена правилно. Извадете иглата от кожата си и я свалете от писалката. Поставете нова игла и повторете само стъпки Г и Д. Ако все още е трудно да се натиска бутона за инжектиране, Вашата писалка Lухитiа може да е повредена. Не използвайте тази опаковка Lухитiа. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Ако имате някакви въпроси относно Lухитiа или диабета, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, или се обадете на местния телефонен номер на sanofi-aventis, посочен в „Листовката: Информация за потребителя” на Lухитiа (приложена отделно в опаковката).

Лухуміа 20 микрограма инжекционен разтвор

Ликсизенатид

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 14 дози, всяка доза съдържа **20 микрограма в 0,2 ml**.

Точка 1 – ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ

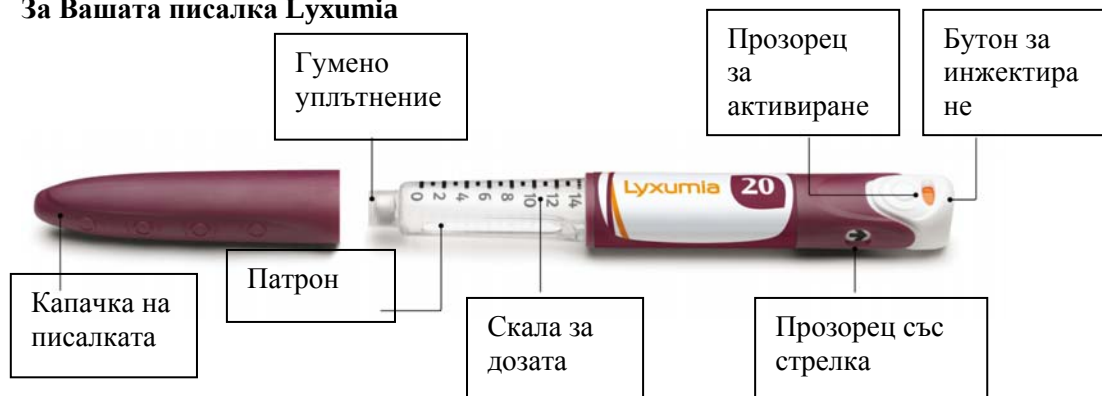
Прочетете тези инструкции внимателно преди да използвате Вашата писалка Lухumia.
Пазете тази листовка за бъдеща справка.

Информация за писалката Lухumia

Lухumia се доставя в предварително напълнена писалка за инжектиране.

- **Инжектирайте само една доза на ден.**
- Всяка писалка Lухumia съдържа 14 предварително зададени дози. Не е необходимо да измервате всяка доза.
- Преди да я използвате, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това как правилно да поставите инжекцията.
- Ако не можете сами да спазвате напълно всички инструкции, или не сте в състояние да работите с писалката (например ако имате проблеми със зрението), използвайте я само ако имате на разположение помощ.

За Вашата писалка Lухumia



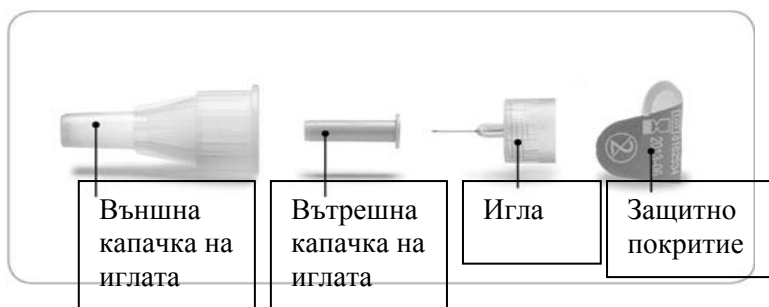


Черно бутало

Черното бутало се премества по протежение на скалата за дозата след всяко инжектиране. В примера по-горе, цифрата за дозата показва, че са останали 13 инжектирания.

- Тази писалка е предназначена само за един човек. Не я споделяйте с никой друг.
- Винаги проверявайте етикета, за да се уверите, че сте взели правилната писалка Lixumia. Също така проверете дали срокът ѝ на годност не е изтекъл. Използването на погрешното лекарство може да е вредно за здравето Ви.
- Не се опитвайте да извадите течност от патрона като използвате спринцовка.

За вашата игла (доставя се отделно)



- Използвайте само игли, които са одобрени за употреба с Lixumia. Използвайте игли за еднократна употреба с размер 29 до 32 G с Вашата писалка Lixumia. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра какъв размер и дължина на иглата са най-подходящи за Вас.
- Ако инжекцията се прави от друг човек, той трябва да внимава да не нарани случайно някого с иглата. Това може да причини пренасяне на инфекция.
- За всяка инжекция винаги използвайте нова игла. Това ще предотврати замърсяване на Lixumia или възможно запушване на иглата.

Точка 2 – КАК ДА ЗАПОЧНЕТЕ

- **Активирайте писалката в същия ден, когато ще поставите първата си инжекция.**

Първо активирайте Вашата нова писалка

- **Преди инжектиране на доза** – преди да инжектирате, трябва първо да отстраните излишната течност от Вашата нова писалка. Това се прави веднъж и се нарича процес на „активиране”. Стъпки от 1 до 5 показват как да го направите.
- Активирането се прави, за да е сигурно, че писалката работи правилно и че дозата за Вашата първа инжекция е точна.
- **Не повтаряйте** процеса на активиране, в противен случай няма да получите 14 дози от Вашата писалка Lixumia

Илюстрациите по-долу показват как прозорецът за активиране върху бутона за инжектиране на Вашата писалка се променя след активиране.

Нова писалка
(оранжев прозорец)



Писалка, готова за инжектиране
(бял прозорец)



Писалката е активирана и готова за инжектиране. След активирането прозорецът остава бял.

Как да активирате Вашата нова писалка Lixumia

Стъпка 1 Свалете капачката на писалката и проверете писалката



Проверете течността. Тя трябва да е бистра и безцветна, без наличие на частици. Ако не е, не използвайте тази писалка. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Уверете се, че прозорецът за активиране е оранжев

Стъпка 2 Поставете игла и свалете капачката на иглата



Винаги използвайте **нова игла** за активиране. Свалете защитното покритие от външната капачка на иглата. Свържете иглата с писалката. Дръжте ги на една линия, докато я завинтвате.



Внимавайте да не се нараните, докато иглата е открита.

Свалете външната и вътрешната капачка на иглата. Запазете външната капачка на иглата – тя ще Ви трябва, за да свалите иглата по-късно.

Стъпка 3 Издърпайте бутона за инжектиране



Дърпайте бутона за инжектиране здраво, докато не спре.



Сега стрелката ще бъде насочена към иглата.

Стъпка 4 Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да отстраните излишната течност



Насочете иглата към подходящ контейнер (като пластмасова чаша или салфетка), за да съберете и изхвърлите течността.

Натискайте бутона за инжектиране през цялото време. Може да усетите или чуете „щракване”.

Дръжте бутона за инжектиране натиснат и бавно бройте до 5, за да изгоните последните капки.



Ако не излиза течност, вижте раздел „Въпроси и отговори”.
Проверете дали прозорецът за активиране е бял.

Стъпка 5 Сега писалката е активирана.

Не активирайте отново тази писалка.

Не трябва да сменяте иглата между активирането и Вашата първа инжекция.
За вашата първа инжекция отидете направо на точка 3 – Стъпка В.

Обърнете

Точка 3 – ЕЖЕДНЕВНА УПОТРЕБА НА ПИСАЛКАТА

Спазвайте тази точка само когато прозорецът за активиране е бял.
Инжектирайте само една доза всеки ден.



Стъпка А. Свалете капачката на писалката и проверете писалката.



Проверете течността. Тя трябва да е бистра и безцветна, без наличие на частици. Ако не е, не използвайте тази писалка.

При наличие на въздушни мехурчета, вижте раздела „Въпроси и отговори”.

Проверете броя на дозите в писалката. Това се вижда от положението на черното бутало върху скалата за дозата.

Проверете дали бутонът за активиране е бял. Ако е оранжев, отидете на точка 2.

Проверете етикета на Вашата писалка, за да се уверите, че сте взели правилното лекарство.

Стъпка Б. Поставете нова игла и свалете капачката на иглата



Винаги използвайте **нова игла** за всяка инжекция.

Свалете защитното покритие от външната капачка на иглата.

Свържете иглата с писалката. Дръжте ги на една линия, докато я завинтвате.



Внимавайте да не се нараните, докато иглата е открита.

Свалете външната и вътрешната капачка на иглата. Запазете външната капачка на иглата – тя ще Ви трябва, за да свалите иглата по-късно.

Стъпка В. Издърпайте бутона за инжектиране



Дърпайте бутона за инжектиране здраво, докато не спре.



Сега стрелката ще бъде насочена към иглата.

Стъпка Г. Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да инжектирате дозата



Защипете гънка от кожата и вкарайте иглата (вижте раздела “Места за инжектиране” за това къде да поставите инжекцията).

Натискайте бутона за инжектиране през цялото време. Може да усетите или чуете „щракване”.

Дръжте **бутона за инжектиране натиснат и бавно бройте до 5**, за да получите пълната доза.

Сега Вашата доза е приложена. Извадете иглата от кожата.

Стъпка Д. Свалете и изхвърлете иглата след всяка инжекция



Поставете външната капачка на иглата върху гладка повърхност. Насочете иглата към външната капачка.

Поставете обратно външната капачка на иглата.



Стиснете външната капачка на иглата, за да хванете иглата и я използвайте да развиете иглата от писалката.



Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите иглата, която вече не използвате.

Поставете обратно капачката на писалката.

Стъпка Е. При всяка инжекция, повтаряйте всички стъпки в точка 3.

Изхвърлете писалката 14 дни след активирането. Направете това дори и ако в писалката има останало малко лекарство.

Таблица на активиране и изхвърляне

В таблицата отбелязвайте датата, когато сте активирали Вашата писалка и датата, на която да я изхвърлите 14 дни по-късно.

Писалка	Дата на активиране	Дата на изхвърляне
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Съхранение

Обща информация

- Съхранявайте Вашата писалка Lухumia на безопасно място, недостъпно за деца.
- Пазете Вашата писалка Lухumia от прах и замърсяване.
- Поставайте обратно капачката на писалката след всяка употреба, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте Lухumia след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди активиране на писалката:

- Съхранявайте Вашите неупотребявани писалки Lухumia в хладилник, от 2°C до 8°C.
- Не замразявайте писалките Lухumia и не използвайте Lухumia, ако е била замразена.
- Оставете Вашата писалка да се затопли до стайна температура преди употреба.

След активиране на писалката:

- След като е активирана, съхранявайте писалката Lухumia под 30°C. Не замразявайте Lухumia след като е била активирана.
- Не съхранявайте Вашата писалка Lухumia с поставена игла. Поставената игла може да причини замърсяване и възможно навлизане на въздух, което може да повлияе на точността на дозата.
- След като Вашата писалка Lухumia е активирана, тя може да се използва в продължение на 14 дни. Изхвърлете използваната писалка Lухumia след 14 дни. Направете това дори и ако в писалката има останало малко лекарство.

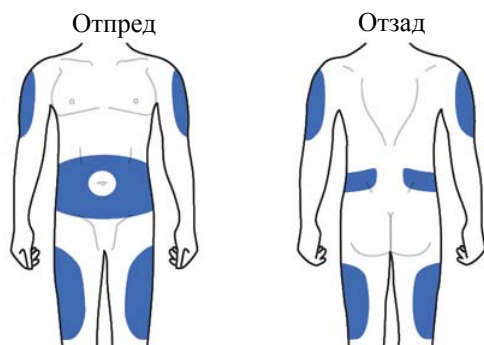
Изхвърляне

- Поставете обратно капачката на писалката, преди да изхвърлите Вашата писалка Lухumia.
- Изхвърлете Вашата писалка Lухumia. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Поддържане

- Работете с Вашата писалка Lухumia внимателно.
- Можете да почиствате отвън Вашата писалка Lухumia чрез избърсване с влажна кърпа.
- Не мокрете, не мийте и не изливайте течност върху (не смазвайте) Вашата писалка Lухumia, тъй като това може да я повреди.
- Ако смятате, че Вашата писалка Lухumia може да е повредена, не я използвайте. Не се опитвайте да поправите писалката.

Места на инжектиране



Лухиміа трябва да се инжектира под кожата и може да бъде инжектирана в която и да е от областите, показани по-горе в синьо. Това са бедрото, корема или горната част на ръката. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това как правилно да поставят инжекцията.

Въпроси и отговори

Какво да правя, ако забравя да активирам писалката Lixumia или си поставя инжекцията преди активиране?

Ако сте си поставили инжекция преди да активирате писалката, не поправяйте това като си поставите втора инжекция. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за проверка на кръвната Ви захар.

Какво да правя, ако в резервоара има въздушни мехурчета?

Малките въздушни мехурчета в резервоара са нещо нормално – те няма да Ви навредят. Вашата доза ще бъде точна и можете да продължите да спазвате инструкциите. Ако имате нужда от помощ, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво да правя, ако по време на активиране не излиза течност?

Иглата може да е запушена или да не е поставена правилно. Свалете иглата от писалката, поставете нова игла и повторете само стъпки 4 и 5. Ако все още не излиза течност, Вашата писалка Lixumia може да е повредена. Не използвайте тази опаковка Lixumia. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Какво да правя, ако е трудно да се натиска бутон за инжектиране през цялото време?

Иглата може да е запушена или да не е поставена правилно. Извадете иглата от кожата си и я свалете от писалката. Поставете нова игла и повторете само стъпки Г и Д. Ако все още е трудно да се натиска бутон за инжектиране, Вашата писалка Lixumia може да е повредена. Не използвайте тази опаковка Lixumia. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Ако имате някакви въпроси относно Lixumia или диабета, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, или се обадете на местния телефонен номер на sanofi-aventis, посочен в „Листовката: Информация за потребителя“ на Lixumia (приложена отделно в опаковката).

Luxumia

Ликсизенатид

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Опаковка за започване на лечението - Съдържа две предварително напълнени писалки, всяка с по **14** дози.

Една писалка от **10 микрограма**, всяка доза съдържа **10 микрограма в 0,2 ml**.

Една писалка от **20 микрограма**, всяка доза съдържа **20 микрограма в 0,2 ml**.

Точка 1 – ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ

Прочетете тези инструкции внимателно преди да използвате Вашите писалки Luxumia.

Пазете тази листовка за бъдеща справка.

Информация за писалката Luxumia

- **Инжектирайте само една доза на ден.**
- Всяка писалка Luxumia съдържа 14 предварително зададени дози. Не е необходимо да измервате всяка доза.
- Преди да я използвате, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това как правилно да поставяте инжекцията.
- Ако не можете сами да спазвате напълно всички инструкции, или не сте в състояние да работите с писалката (например ако имате проблеми със зрението), използвайте я само ако имате на разположение помощ.

За Вашата опаковка за започване на лечението

Опаковката за започване на лечението с Luxumia включва две различно оцветени писалки.

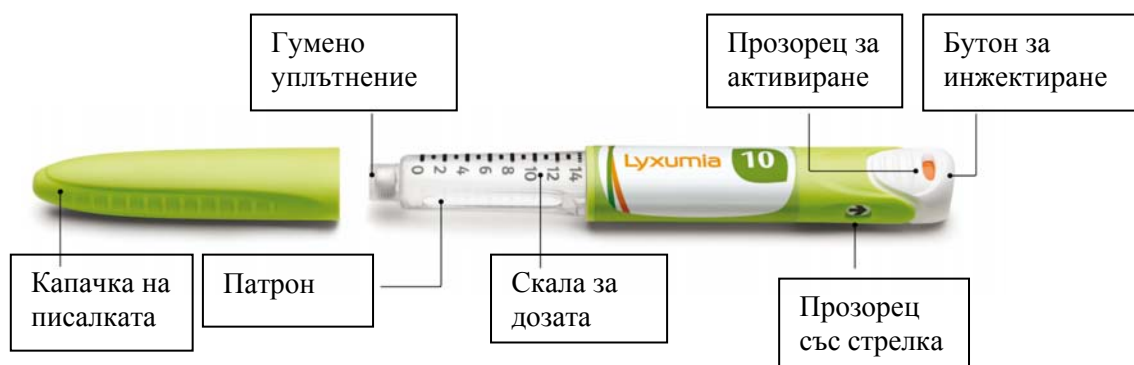
Всяка писалка съдържа различна концентрация на Luxumia. Двете писалки се използват по един и същи начин.

- Зелената писалка съдържа 14 предварително зададени дози; всяка доза съдържа 10 микрограма Luxumia.
- Лилавата писалка съдържа 14 предварително зададени дози; всяка доза съдържа 20 микрограма Luxumia.

Трябва да започнете лечението със зелената писалка Luxumia от 10 микрограма. Трябва първо да използвате всички 14 дози от тази писалка. След това използвайте лилавата писалка Luxumia от 20 микрограма.

За Вашите писалки Lixumia

Зелена писалка Lixumia от 10 микрограма



Лилава писалка Lixumia от 20 микрограма

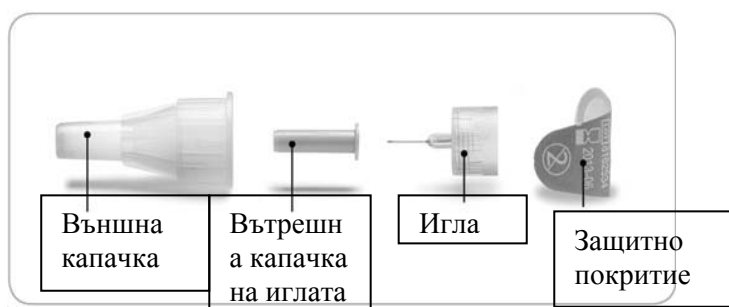


Черно бутало

Черното бутало се премества по протежение на скалата за дозата след всяко инжектиране. В примера по-горе, цифрата за дозата показва, че са останали 13 инжектирания.

- Тези писалки са предназначени само за един човек. Не ги споделяйте с никой друг.
- Винаги проверявайте етикета, за да се уверите, че сте взели правилната писалка Lixumia. Също така проверете дали срокът ѝ на годност не е изтекъл. Използването на погрешното лекарство може да е вредно за здравето Ви.
- Не се опитвайте да извадите течност от патрона като използвате спринцовка.

За Вашата игла (доставя се отделно)



- Използвайте само игли, които са одобрени за употреба с Lixumia. Използвайте игли за еднократна употреба с размер 29 до 32 G с Вашата писалка Lixumia. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра какъв размер и дължина на иглата са най-подходящи за Вас.
- Ако инжекцията се прави от друг човек, той трябва да внимава да не нарани случайно някого с иглата. Това може да причини пренасяне на инфекция.
- За всяка инжекция винаги използвайте нова игла. Това ще предотврати замърсяване на Lixumia или възможно запушване на иглата.

Точка 2 – КАК ДА ЗАПОЧНЕТЕ

Започнете със зелената писалка Lixumia от 10 микрограма.

- **Не активирайте лилавата писалка Lixumia от 20 микрограма, докато не свършите зелената писалка.**
- **Активирайте писалката в същия ден, когато ще поставяте първата си инжекция.**

Първо активирайте Вашата нова писалка

- **Преди инжектиране на доза** – преди да инжектирате, трябва първо да отстраните излишната течност от Вашата нова писалка. Това се прави веднъж и се нарича процес на „активиране”. Стъпки от 1 до 5 показват как да го направите.
- Активирането се прави, за да е сигурно, че писалката работи правилно и че дозата за Вашата първа инжекция е точна.
- **Не повтаряйте** процеса на активиране, в противен случай няма да получите 14 дози от Вашата писалка Lixumia

Илюстрациите по-долу показват как прозорецът за активиране върху бутона за инжектиране на Вашата писалка се променя след активиране.

Нова писалка
(оранжев прозорец)



Писалка, готова за инжектиране
(бял прозорец)



Писалката е активирана и готова за инжектиране. След активирането прозорецът остава бял.

Как да активирате Вашата нова писалка Lixumia

Стъпка 1 Свалете капачката на писалката и проверете писалката



използвайте тази опаковка за започване на лечението. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

активиране е
оранжев.
.

Стъпка 2 Поставете игла и свалете капачката на иглата



Винаги използвайте **нова игла** за активиране.

Свалете защитното покритие от външната капачка на иглата.

Свържете иглата с писалката. Дръжте ги на една линия, докато я завинтвате.



Внимавайте да не се нараните, докато иглата е открита.

Свалете външната и вътрешната капачка на иглата. Запазете външната капачка на иглата – тя ще Ви трябва, за да свалите иглата по-късно.

Стъпка 3 Издърпайте бутона за инжектиране



Дърпайте бутона за инжектиране здраво, докато не спре.



Сега стрелката ще бъде насочена към иглата.

Стъпка 4 Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да отстраните излишната течност



Насочете иглата към подходящ контейнер (като пластмасова чаша или салфетка), за да съберете и изхвърлите течността.

Натискайте бутона за инжектиране през цялото време. Може да усетите или чуete „щракване”.

Дръжте бутона за инжектиране натиснат и бавно бройте до 5, за да изгоните последните капки.



Ако не излиза течност, вижте раздел „Въпроси и отговори”.
Проверете дали прозорецът за активиране е бял.

Стъпка 5 Сега писалката е активирана.

Не активирайте отново тази писалка.

Не трябва да сменяте иглата между активирането и Вашата първа инжекция.

За вашата първа инжекция отидете направо на точка 3 – Стъпка В.

Обърнете

Точка 3 - ЕЖЕДНЕВНА УПОТРЕБА НА ПИСАЛКАТА

Следвайте тази точка само когато прозорецът за активиране е бял.

Инжектирайте само една доза всеки ден.



Стъпка А. Свалете капачката на писалката и проверете писалката.



Проверете течността. Тя трябва да е бистра и безцветна, без наличие на частици. Ако не е, не използвайте тази опаковка за започване на лечението.

При наличие на въздушни мехурчета, вижте раздела „Въпроси и отговори”.

Проверете броя на дозите в писалката. Това се вижда от положението на черното бутало върху скалата за дозата.

Проверете дали бутонът за активиране е бял. Ако е оранжев, отидете на точка 2.

Проверете етикета на Вашата писалка, за да се уверите, че сте взели правилното лекарство.

Стъпка Б. Поставете нова игла и свалете капачката на иглата



Винаги използвайте **нова игла** за всяка инжекция.

Свалете защитното покритие от външната капачка на иглата.

Свържете иглата с писалката. Дръжте ги на една линия, докато я завинтвате.



Внимавайте да не се нараните, докато иглата е открита.

Свалете външната и вътрешната капачка на иглата. Запазете външната капачка на иглата – тя ще Ви трябва, за да свалите иглата по-късно.

Стъпка В. Издърпайте бутона за инжектиране



Дърпайте бутона за инжектиране здраво, докато не спре.



Сега стрелката ще бъде насочена към иглата.

Стъпка Г. Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да инжектирате дозата



Защипете гънка от кожата и вкарайте иглата (вижте раздела “Места за инжектиране” за това къде да поставите инжекцията).

Натискайте бутона за инжектиране през цялото време. Може да усетите или чуете „щракване”.

Дръжте бутона за инжектиране натиснат и бавно бройте до 5, за да получите пълната доза.

Сега Вашата доза е приложена. Извадете иглата от кожата.

Стъпка Д. Свалете и изхвърлете иглата след всяка инжекция



Поставете външната капачка на иглата върху гладка повърхност. Насочете иглата към външната капачка.

Поставете обратно външната капачка на иглата.



Стиснете външната капачка на иглата, за да хванете иглата и я използвайте да развиете иглата от писалката.



Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите иглата, която вече не използвате. Поставете обратно капачката на писалката.

Стъпка Е. При всяка инжекция, повтаряйте всички стъпки в точка 3.

Изхвърлете писалката 14 дни след активирането. Направете това дори и ако в писалката има останало малко лекарство.

След като сте изхвърлили зелената писалка, продължете до **точка 4**, за да започнете употребата на лилавата писалка.

Точка 4 – ПРЕМИНАВАНЕ КЪМ ЛИЛАВАТА ПИСАЛКА

Завършена употреба на зелената писалка от 10 микрограма



Зелената писалка Lyxumia от 10 микрограма е празна, когато черното бутало е достигнало „0” върху скалата за дозата и бутонът за инжектиране не може да бъде напълно изтеглен.

След като зелената писалка Lyxumia от 10 микрограма е празна, трябва да продължите лечението си с лилавата писалка Lyxumia от 20 микрограма. Тя се използва по същия начин.

Употреба на лилавата писалка от 20 микрограма



Активиране на лилавата писалка от 20 микрограма

Лилавата писалка Lyxumia от 20 микрограма също трябва да се активира преди употреба. Следвайте всички стъпки в точка 2.

Употреба на лилавата писалка от 20 микрограма

За да инжектирате доза с лилавата писалка Lyxumia от 20 микрограма, следвайте всички стъпки в точка 3. Повтаряйте точка 3 за Вашите ежедневни инжекции, докато писалката не се изпразни.

Таблица на активиране и изхвърляне

В таблицата отбелязвайте датата, когато сте активирали Вашата писалка и датата, на която да я изхвърлите 14 дни по-късно.

Писалка	Дата на активиране	Дата на изхвърляне
10 микрограма	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 микрограма	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Съхранение

Обща информация

- Съхранявайте Вашите писалки Luximia на безопасно място, недостъпно за деца.
- Пазете Вашите писалки Luximia от прах и замърсяване.
- Поставайте обратно капачката на писалката след всяка употреба, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте Luximia след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди активиране на писалката:

- Съхранявайте Вашите неупотребявани писалки Luximia в хладилник, от 2°C до 8°C.
- Не замразявайте писалките Luximia и не използвайте Luximia, ако е била замразена.
- Оставете Вашата писалка да се затопли до стайна температура преди употреба.

След активиране на писалката:

- След активиране съхранявайте Вашата писалка Luximia под 30°C. Не замразявайте Luximia след като е била активирана.
- Не съхранявайте Вашата писалка Luximia с поставена игла. Поставената игла може да причини замърсяване и възможно навлизане на въздух, което може да повлияе на точността на дозата.
- След като Вашата писалка Luximia е активирана, тя може да се използва в продължение на 14 дни. Изхвърлете използваната писалка Luximia след 14 дни. Направете това дори и ако в писалката има останало малко лекарство.

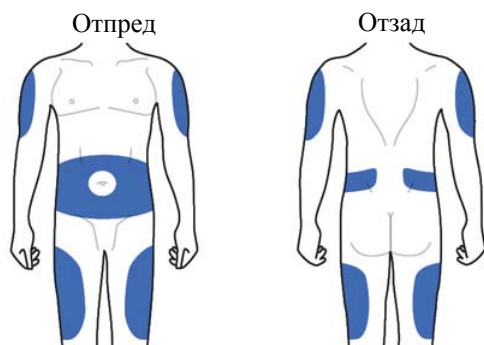
Изхвърляне

- Поставете обратно капачката на писалката, преди да изхвърлите Вашата писалка Luximia.
- Изхвърлете Вашата писалка Luximia. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Поддържане

- Работете с Вашата писалка Luximia внимателно.
- Можете да почиствате отвън Вашата писалка Luximia чрез избърсване с влажна кърпа.
- Не мокрете, не мийте и не изливайте течност върху (не смазвайте) Вашата писалка Luximia, тъй като това може да я повреди.
- Ако смятате, че Вашата писалка Luximia може да е повредена, не я използвайте. Вземете нова. Не се опитвайте да поправите писалката.

Места на инжектиране



Лухимиа трябва да се инжектира под кожата и може да бъде инжектирана в която и да е от областите, показани по-горе в синьо. Това са бедрото, корема или горната част на ръката. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това как правилно да поставят инжекцията.

Въпроси и отговори

Какво да правя, ако забравя да активирам писалката Lixumia или си поставя инжекцията преди активиране?

Ако сте си поставили инжекция преди да активирате писалката, не поправяйте това като си поставите втора инжекция. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за проверка на кръвната Ви захар.

Какво да правя, ако в резервоара има въздушни мехурчета?

Малките въздушни мехурчета в резервоара са нещо нормално – те няма да Ви навредят. Вашата доза ще бъде точна и можете да продължите да спазвате инструкциите. Ако имате нужда от помощ, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво да правя, ако по време на активиране не излиза течност?

Иглата може да е запушена или да не е поставена правилно. Свалете иглата от писалката, поставете нова игла и повторете само стъпки 4 и 5. Ако все още не излиза течност, Вашата писалка Lixumia може да е повредена. Не използвайте тази опаковка за започване на лечението с Lixumia. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Какво да правя, ако е трудно да се натиска бутона за инжектиране през цялото време?

Иглата може да е запушена или да не е поставена правилно. Извадете иглата от кожата си и я свалете от писалката. Поставете нова игла и повторете само стъпки Г и Д. Ако все още е трудно да се натиска бутон за инжектиране, Вашата писалка Lixumia може да е повредена. Не използвайте тази опаковка за започване на лечението с Lixumia. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Ако имате някакви въпроси относно Lixumia или диабета, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра или се обадете на местния телефонен номер на sanofi-aventis, посочен в „Листовката: Информация за потребителя“ на Lixumia (приложена отделно в опаковката).