

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lyxumia 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów (μg) liksyenytydu (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dawka zawiera 540 mikrogramów metakrezolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (zastrzyk).

Przejrysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lyxumia jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy i (lub) insuliną bazalną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4 oraz 5.1 w celu uzyskania dostępnych danych dotyczących różnych połączeń).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa: produkt leczniczy Lyxumia podawany jest przez 14 dni w dawce początkowej wynoszącej 10 μg raz na dobę.

Dawka podtrzymująca: od 15. dnia leczenia produkt leczniczy Lyxumia podawany jest w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej 20 μg raz na dobę.

Produkt leczniczy Lyxumia 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań jest stosowany jako dawka podtrzymująca.

Produkt leczniczy Lyxumia podaje się raz na dobę w ciągu godziny poprzedzającej którykolwiek posiłek dnia. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek Lyxumia przed tym samym posiłkiem każdego dnia. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Lyxumia, należy ją wstrzyknąć w ciągu godziny poprzedzającej następny posiłek.

W przypadku dodawania produktu leczniczego Lyxumia do dotychczas stosowanego leczenia metforminą, nie ma konieczności zmiany dawki metforminy.

W przypadku dodawania produktu leczniczego Lyxumia do dotychczas stosowanego leczenia pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną bazalną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny bazalnej, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Nie należy

podawać produktu leczniczego Lyxumia w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonylomocznika z powodu występowania zwiększonego ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu leczniczego Lyxumia nie wymaga dodatkowej kontroli stężenia glukozy we krwi. W przypadku stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną bazalną, może być konieczne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi lub samodzielna kontrola glikemii przez pacjenta, aby dostosować dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny bazalnej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki do wieku pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lyxumia w tych grupach pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności liksysenatydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lyxumia podaje się we wstrzyknięciach podskórnych w udo, brzuch lub ramię. Produktu leczniczego Lyxumia nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

4.3 Przeciwwskazania do stosowania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania liksysenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 1, dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. Nie należy stosować liksysenatydu w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. Zgłoszono kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liksysenatydu, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: stałym, silnym bólu brzucha. Gdy zachodzi podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liksysenatydu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia liksysenatydem. Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie trzustki.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z objawami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Liksysenatydu nie badano u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego,

w tym z ciężką neuropatią trzewną, dlatego też nie zaleca się stosowania liksysenatydu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lyxumia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Hipoglikemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia łącznie z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną bazalną może występować zwiększone ryzyko hipoglikemii. Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej (patrz punkt 4.2). Nie należy podawać produktu leczniczego Lyxumia w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonilomocznika z powodu występowania zwiększonego ryzyka hipoglikemii.

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksysenatyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Produkt leczniczy Lyxumia należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w żołądku i jelitach, wymagające uważnego monitorowania pacjenta lub produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym. Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania tych produktów leczniczych podano w punkcie 4.5.

Populacje nie badane

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania liksysenatydu w skojarzeniu z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

Odwodnienie

Pacjentów stosujących produkt leczniczy Lyxumia należy poinformować o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, a także o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia odwodnienia.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Liksyesenatyd jest peptydem i nie podlega metabolizmowi z udziałem cytochromu P450. W badaniach *in vitro*, liksyesenatyd nie wpływał na czynność izoenzymów cytochromu P450 ani ludzkich białek transportowych.

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksyesenatyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Szczególnie na początku leczenia liksyesenatydem należy ściśle obserwować pacjentów stosujących produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, jak i te produkty lecznicze, które wymagają uważnego monitorowania pacjenta. Przyjmowanie tych produktów leczniczych należy skoordynować ze stosowaniem liksyesenatydu. Jeśli te produkty lecznicze powinny być podawane z pokarmem, należy poinformować pacjentów, aby jeśli to możliwe, przyjmowali je z posiłkiem, wtedy gdy nie stosują liksyesenatydu.

W przypadku doustnych produktów leczniczych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, takich jak antybiotyki, pacjentów należy poinformować, aby przyjmowali te produkty lecznicze przynajmniej na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu.

Oporne na sok żołądkowy, dojelitowe postaci leków zawierające substancje czynne wrażliwe na rozpad w żołądku należy podawać na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu.

Paracetamol

Paracetamol zastosowano jako modelowy produkt leczniczy w badaniu wpływu liksysenatydu na opróżnianie żołądka. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg paracetamolu, wartości AUC i $t_{1/2}$ nie uległy zmianie bez względu na czas podania leku (przed lub po wstrzyknięciu liksysenatydu).

Przy podaniu paracetamolu na 1 lub 4 godziny po podaniu 10 μg liksysenatydu, C_{max} paracetamolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 29% i 31%, a mediana t_{max} uległa opóźnieniu o odpowiednio 2,0 i 1,75 godzin. Dalsze opóźnienie t_{max} oraz zmniejszenie wartości C_{max} paracetamolu jest przewidywane dla dawki podtrzymującej wynoszącej 20 μg .

Przy podaniu paracetamolu na 1 godzinę przed wstrzyknięciem liksysenatydu nie zaobserwowano jego wpływu na C_{max} i t_{max} paracetamolu.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki paracetamolu, ale gdy wymagane jest szybkie pojawienie się działania należy wziąć pod uwagę obserwowane opóźnienie t_{max} , gdy paracetamol podawano 1-4 godzin po zastosowaniu liksysenatydu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego (etynyloestradiol 0,03 mg /lewonorgestrel 0,15 mg) na 1 godzinę przed lub 11 godzin po podaniu 10 μg liksysenatydu, wartości C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ i t_{max} etynyloestradiolu i lewonorgestrelu nie uległy zmianie.

Podanie doustnego środka antykoncepcyjnego na 1 lub 4 godziny po podaniu liksysenatydu nie wpływało na AUC i $t_{1/2}$ etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, podczas gdy C_{max} etynyloestradiolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 52% i 39%, a C_{max} lewonorgestrelu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 46% i 20%, a mediana t_{max} opóźnieniu o 1 do 3 godzin.

Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

Atorwastatyna

Przy równoczesnym podawaniu 20 μg liksysenatydu i 40 mg atorwastatyny rano przez 6 dni, narażenie na atorwastatynę nie uległo zmianie, podczas gdy C_{max} uległo zmniejszeniu o 31%, a t_{max} opóźnieniu o 3,25 godziny.

Nie obserwowano takiego wydłużenia t_{max} przy podawaniu atorwastatyny wieczorem, a liksysenatydu rano, lecz wartości AUC i C_{max} atorwastatyny uległy zwiększeniu odpowiednio o 27% i 66%.

Zmiany te nie są istotne klinicznie i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki atorwastatyny w skojarzeniu z liksysenatydem.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Przy równoczesnym podawaniu 25 mg warfaryny i wielokrotnych dawek 20 μg liksysenatydu, nie zaobserwowano wpływu na AUC lub INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany), podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 19%, a wartość t_{max} opóźnieniu o 7 godzin.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki warfaryny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem; zalecane jest jednak częste monitorowanie INR u pacjentów otrzymujących warfarynę i (lub) pochodne kumaryny w czasie rozpoczęcia lub zakończenia leczenia liksysenatydem.

Digoksyna

Równoczesne podanie 20 μg liksysenatydu i 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na AUC digoksyny w stanie równowagi. Wartość t_{max} digoksyny uległa opóźnieniu o 1,5 godziny, a C_{max} zmniejszeniu o 26%.

Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki digoksyny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

Ramipryl

Przy równoczesnym podawaniu 20 μg liksysenatydu i 5 mg ramiprylu przez 6 dni, AUC ramiprylu uległo zwiększeniu o 21%, podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 63%. AUC oraz C_{max} aktywnego metabolitu (ramiprylatu) nie uległy zmianie. Wartości t_{max} ramiprylu i ramiprylatu uległy opóźnieniu o około 2,5 godzin.

Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki ramiprylu przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Produkt leczniczy Lyxumia nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym nie stosujących antykoncepcji.

Ciąża

Brak jest dostępnych wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lyxumia u kobiet w ciąży. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na rozród (patrz punkt 5.3). Nie jest znane ryzyko dla człowieka. Nie należy stosować produktu leczniczego Lyxumia w ciąży. Zamiast niego zalecane jest stosowanie insuliny. Jeśli pacjentka chce zająć w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Lyxumia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Lyxumia przenika do mleka matki. Produktu leczniczego Lyxumia nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośrednio szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lyxumia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną bazalną, należy poinformować pacjenta o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponad 2600 pacjentów otrzymywało dotychczas produkt leczniczy Lyxumia, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z metforminą, z pochodnymi sulfonilomocznika (z metforminą lub bez metforminy) lub z insuliną bazalną (z metforminą lub bez metforminy, z pochodnymi sulfonilomocznika lub bez pochodnych sulfonilomocznika) w 8 dużych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia.

Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane w czasie badań klinicznych to nudności, wymioty i biegunka. Objawy te były najczęściej łagodne i przemijające.

Ponadto obserwowano hipoglikemię (gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną bazalną) i bóle głowy.

Reakcje alergiczne obserwowano u 0,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiono w formie tabelarycznej

Działania niepożądane zgłaszane przez cały czas leczenia w badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia przedstawiono w Tabeli 1. W tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstością >5%, jeśli częstość ich występowania była większa u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia, niż u pacjentów otrzymujących wszystkie substancje porównawcze. W tabeli przedstawiono także działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia, jeśli częstość ich występowania była ponad 2 razy większa niż we wszystkich grupach otrzymujących substancje porównawcze.

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Dla każdego układu narządów przedstawiono działania niepożądane w kolejności zmniejszającej się częstości występowania.

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane przez cały okres leczenia w badaniach III fazy z grupą kontrolną placebo lub aktywnego leczenia (włącznie z okresem wykraczającym poza 24-tygodniowy okres leczenia w badaniach z całkowitym okresem leczenia ≥ 76 tygodni).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		grypa zakażenie górnych dróg oddechowych zapalenie pęcherza moczowego zakażenie wirusowe	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną bazalną)	hipoglikemia (w skojarzeniu z samą metforminą)	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy senność	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty biegunka	niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		świąd w miejscu wstrzyknięcia	

Opis wybranych objawów niepożądanych

Hipoglikemia

W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia w monoterapii, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 1,7% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z samą metforminą, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 7,0% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo w całym okresie leczenia.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Lyxumia w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą objawowa hipoglikemia wystąpiła u 22,0% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 18,4% pacjentów otrzymujących placebo przez cały okres leczenia (całkowita różnica wyniosła 3,6%). Gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z insuliną bazalną i metforminą lub bez metforminy, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 42,1% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 38,9% pacjentów otrzymujących placebo przez cały okres leczenia (całkowita różnica wyniosła 3,2%).

Przez cały okres leczenia, gdy produkt leczniczy Lyxumia stosowano w skojarzeniu z samą pochodną sulfonilomocznika, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 22,7% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 15,2% pacjentów otrzymujących placebo (całkowita różnica wyniosła 7,5%). Gdy

produkt leczniczy Lyxumia podawano w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną bazalną, objawowa hipoglikemia wystąpiła u 47,2% pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do 21,6% pacjentów otrzymujących placebo (całkowita różnica wyniosła 25,6%).

Ogólnie ciężka objawowa hipoglikemia występowała niezbyt często (u 0,4% pacjentów leczonych liksysenatydem i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo) w czasie całego okresu leczenia w badaniach klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną placebo.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Częstość występowania nudności była większa w grupie leczonych liksysenatydem (26,1%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (6,2%); także wymioty obserwowano częściej w grupie leczonych liksysenatydem (10,5%) niż w grupie otrzymującej placebo (1,8%). Objawy te były najczęściej łagodne i przejściowe i występowały one w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia. Po tym okresie, w ciągu następnych tygodni objawy zmniejszały się stopniowo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia oraz u 1,4% pacjentów w grupie otrzymujących placebo podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Większość reakcji cechowała się łagodnym nasileniem i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia.

Immunogenność

Z uwagi na potencjalne właściwości immunogenne produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liksysenatydowi w następstwie leczenia produktem leczniczym Lyxumia. W badaniach z grupą kontrolną placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia, u 69,8% pacjentów otrzymujących liksysenatydy występowały przeciwciała. Odsetek pacjentów z przeciwciałami był podobny na końcu całego 76-tygodniowego okresu leczenia. Na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia, u 32,2% pacjentów z przeciwciałami, stężenie przeciwciał było powyżej dolnej granicy oznaczalności, zaś na końcu całego 76-tygodniowego okresu leczenia, u 44,7% pacjentów stężenie przeciwciał było powyżej dolnej granicy oznaczalności. Po odstawieniu produktu leczniczego, kilku pacjentom z przeciwciałami dalej mierzono poziom przeciwciał: odsetek ulegał zmniejszeniu do około 90% w ciągu 3 miesięcy oraz 30% w 6. miesiącu lub później.

Zmiana w stężeniu HbA_{1c} w stosunku do wartości początkowych była podobna bez względu na stan przeciwciał (dodatni lub ujemny). Wśród pacjentów leczonych liksysenatydem, którym mierzono stężenie HbA_{1c}, 79,3% nie miało przeciwciał lub ich stężenie było poniżej dolnej granicy oznaczalności, zaś u pozostałych 20,7% pacjentów występowało oznaczalne stężenie przeciwciał. W podgrupie pacjentów z najwyższymi stężeniami przeciwciał (5,2%), średnia poprawa w stężeniu HbA_{1c} w tygodniu 24 i w tygodniu 76 była w zakresie istotnym klinicznie; reakcja glikemii była jednak zmienna i u 1,9% nie zaobserwowano zmniejszenia stężenia HbA_{1c}. Stan przeciwciał (dodatni lub ujemny) nie pozwala na przewidywanie zmniejszenia stężenia HbA_{1c} u poszczególnych pacjentów.

Nie zaobserwowano różnicy w ogólnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez względu na stan przeciwciał, za wyjątkiem zwiększenia częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia (4,7% u pacjentów z przeciwciałami w porównaniu do 2,5% u pacjentów, u których przeciwciała nie występowały przez cały okres leczenia). Nasilenie większości reakcji w miejscu wstrzyknięcia było łagodne, bez względu na obecność przeciwciał.

Nie obserwowano reakcji krzyżowych z natywnym glukagonem ani endogennym GLP-1.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne prawdopodobnie związane ze stosowaniem liksysenatydu (takie jak reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka) obserwowano u 0,4% pacjentów leczonych liksysenatydem, podczas gdy prawdopodobnie związane ze stosowaniem reakcje alergiczne wystąpiły

u mniej niż 0,1% pacjentów otrzymujących placebo w czasie głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Reakcje anafilaktyczne zostały zgłoszone u 0,2% pacjentów leczonych liksysenatydem, a ich brak w grupie otrzymujących placebo. Nasilenie większości ze zgłoszonych reakcji alergicznych było łagodne. Podczas badań klinicznych liksysenatydu został zgłoszony jeden przypadek reakcji rzekomoanafilaktycznej.

Częstość akcji serca

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników po podaniu 20 µg liksysenatydu obserwowano przemijający wzrost częstości akcji serca. U pacjentów leczonych liksysenatydem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo częściej zgłaszano występowanie zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza tachykardii (0,8% w stosunku do <0,1%) oraz uczucia kołatania serca (1,5% w stosunku do 0,8%).

Odstawienie produktu leczniczego

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło z częstością 7,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lyxumia w porównaniu do 3,2% u pacjentów otrzymujących placebo podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie leczonych liksysenatydem były nudności (3,1%) i wymioty (1,2%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki do 30 µg liksysenatydu dwa razy na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 13 tygodni. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące zgodnie z występującymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi pacjenta i zmniejszyć podawaną dawkę liksysenatydu do przepisanej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne doustne leki hipoglikemizujące Kod ATC: A10BX10

Mechanizm działania

Liksyesenatyd jest wybiórczym agonistą receptora GLP-1. Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, zwiększającego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy.

Działanie liksyesenatydu polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, co skutkuje wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP). Liksyesenatyd stymuluje wydzielanie insuliny, gdy zwiększone jest stężenie glukozy we krwi, lecz nie przy normoglikemii, co zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii, zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu.

Liksyesenatyd spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejszając przez to szybkość narastania związanego z posiłkiem stężenia glukozy we krwi krążącej.

Działanie farmakodynamiczne

Przy podawaniu raz na dobę, liksysenatyd poprawia kontrolę glikemii dzięki natychmiastowemu i przedłużonemu działaniu obniżającemu stężenie glukozy we krwi po posiłku jak i na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wpływ na poposiłkowe stężenie glukozy potwierdzono w badaniu trwającym 4 tygodnie porównującym liksysenatyd z liraglutylem podawanym w dawce 1,8 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą. Zmniejszenie wartości $AUC_{0:30-4:30\text{ h}}$ stężenia glukozy w osoczu po posiłku testowym w stosunku do wartości początkowej wyniosło: $-12,61\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$ ($-227,25\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$) w grupie otrzymującej liksysenatyd i $-4,04\text{ h}\cdot\text{mmol/l}$ ($-72,83\text{ h}\cdot\text{mg/dl}$) w grupie otrzymującej liraglutyl. Wyniki te potwierdzono również w trwającym 8 tygodni badaniu porównującym liksysenatyd z liraglutylem podawanym przed śniadaniem w skojarzeniu z insuliną galargine i metforminą lub bez metforminy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lyxumia oceniano w dziewięciu randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział 4508 pacjentów z cukrzycą typu 2 (2869 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej liksysenatyd, w tym 47,5% mężczyzn, 52,5% kobiet oraz 517 pacjentów w wieku ≥ 65 lat).

Skuteczność produktu leczniczego Lyxumia oceniano również w dwóch otwartych, randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą aktywną (porównanie z eksenatydem lub insuliną glulizynową) oraz w badaniu w czasie posiłku (łącznie 1067 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksysenatyd).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lyxumia u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, były oceniane w specjalnie dedykowanym badaniu kontrolowanym placebo (176 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksysenatyd, w tym 62 pacjentów w wieku ≥ 75 lat).

Dodatkowo przeprowadzono badanie kliniczne (ELIXA) z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo badające wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, w którym wzięło udział 6068 pacjentów z cukrzycą typu 2, po przebytych ostrym zespole wieńcowym (3034 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej liksysenatyd, w tym 198 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 655 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek).

W ukończonych dotychczas badaniach klinicznych III fazy zaobserwowano, że około 90% pacjentów zdolnych było utrzymać dawkowanie podtrzymujące wynoszące 20 μg produktu leczniczego Lyxumia jeden raz na dobę, na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia.

- Kontrola glikemii

Leczenie dodatkowe skojarzone z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Produkt leczniczy Lyxumia w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, pioglitazonem lub w skojarzeniu z kombinacją tych leków wywoływał statystycznie istotne zmniejszenie stężeń HbA_{1c} , glikemii na czczo i glikemii 2 godziny po posiłku testowym w porównaniu do placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia (Tabele 2 i 3). Zmniejszenie stężenia HbA_{1c} było znamienne przy podawaniu produktu leczniczego raz na dobę, stosowanego rano jak i wieczorem.

Wpływ na stężenie HbA_{1c} utrzymywał się w badaniach długookresowych przez okres do 76 tygodni.

Tabela 2: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z metforminą (wyniki po 24 tygodniach).

Metformina jako leczenie podstawowe					
	Liksysenatyd 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Liksysenatyd 20 µg		Placebo (N= 170)
			Rano (N= 255)	Wieczorem (N= 255)	
Średnie HbA_{1c} (%)					
Wartość początkowa	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Średnia masa ciała (kg)					
Wartość początkowa	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną aktywnie leczoną, produkt leczniczy Lyxumia podawany raz na dobę wykazywał zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o -0,79% w porównaniu do -0,96% dla eksenatydu podawanego dwa razy na dobę na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą w leczeniu wynoszącą: 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie HbA_{1c} mniejsze niż 7% był podobny w grupie leczonych liksysenatydem (48,5%) jak i w grupie otrzymującej eksenatyd (49,8%).

Częstość występowania nudności wynosiła 24,5% w grupie leczonych liksysenatydem w porównaniu do 35,1% w grupie otrzymującej eksenatyd dwa razy na dobę, a częstość występowania objawowej hipoglikemii w grupie otrzymującej liksysenatyd wynosiła 2,5% podczas całego 24-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do 7,9% w grupie otrzymującej eksenatyd.

W 24-tygodniowym badaniu otwartym, obniżenie poziomu HbA_{1c} podczas stosowania liksysenatydu przed głównym posiłkiem dnia, nie było niższe niż podczas stosowania liksysenatydu przed śniadaniem (średnia zmiana LS od linii podstawowej: -0,65% versus -0,74%). Podobne obniżenie poziomu HbA_{1c} obserwowano niezależnie od tego, który posiłek był głównym posiłkiem dnia (śniadanie, lunch czy obiad). Pod koniec badania, u 43,6% (grupa stosująca lek przed głównym posiłkiem dnia) i u 42,8% (grupa stosująca lek przed śniadaniem) pacjentów stwierdzono poziom HbA_{1c} mniejszy niż 7%, nudności stwierdzono u 14,7% i 15,5% pacjentów, a objawową hipoglikemię u 5,8% i 2,2% pacjentów, odpowiednio u pacjentów z grupy stosującej lek przed głównym posiłkiem dnia i pacjentów z grupy stosującej lek przed śniadaniem.

Leczenie dodane do samej pochodnej sulfonilomocznika lub w skojarzeniu z metforminą

Tabela 3: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (wyniki po 24 tygodniach).

Pochodna sulfonilomocznika jako leczenie podstawowe z metforminą lub bez metforminy		
	Liksyesenatyd 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Średnie HbA_{1c} (%)		
Wartość początkowa	8,28	8,22
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,85	-0,10
Odsetek pacjentów (%) osiągających HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość początkowa	82,58	84,52
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,76	-0,93

Leczenie dodane do samego pioglitazonu lub w skojarzeniu z metforminą

W badaniu klinicznym dodanie liksyesenatydu do pioglitazonu stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub bez, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą pioglitazonu skutkowało zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} o 0,90% w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do zmniejszenia o 0,34% w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów otrzymujących placebo na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia. Na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% u 52,3% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 26,4% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas głównego 24-tygodniowego okresu leczenia występowanie nudności zgłaszano u 23,5% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 10,6% pacjentów otrzymujących placebo a występowanie objawowej hipoglikemii u 3,4% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie skojarzone z insuliną bazalną

Produkt leczniczy Lyxumia podawany z samą insuliną bazalną, lub w skojarzeniu z insuliną bazalną i metforminą, lub w skojarzeniu z insuliną bazalną i pochodnymi sulfonilomocznika powodował statystycznie istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i stężenia glukozy we krwi 2 godziny po posiłku testowym w porównaniu do placebo.

Tabela 4: Badania z grupą kontrolną placebo w skojarzeniu z insuliną bazalną (wyniki po 24 tygodniach).

	Insulina bazalna jako leczenie podstawowe Sama lub w skojarzeniu z metforminą		Insulina bazalna jako leczenie podstawowe Sama lub w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika*	
	Liksyesenatyd 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Liksyesenatyd 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
Średnie HbA_{1c} (%)				
Wartość początkowa	8,39	8,38	8,53	8,53
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Odsetek pacjentów (%) osiagających HbA_{1c} < 7,0%	28,3	12,0	35,6	5,2
Średni czas leczenia insuliną bazalną dla wartości początkowej (w latach)	3,06	3,2	2,94	3,01
Średnia zmiana w dawce insuliny bazalnej (U)				
Wartość początkowa	53,62	57,65	24,87	24,11
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Średnia masa ciała (kg)				
Wartość początkowa	87,39	89,11	65,99	65,60
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

*przeprowadzono w populacji azjatyckiej

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną, niewystarczająco kontrolowanych za pomocą doustnych leków przeciw cukrzycowych. Badanie składało się z 12-tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego wprowadzono i ustalono dawkę insuliny glargine oraz 24-tygodniowego okresu leczenia, podczas którego pacjenci otrzymywali liksyesenatyd lub placebo w skojarzeniu z insuliną glargine i metforminą z tiazolidynedionem lub bez tiazolidynedionu. Dawka insuliny glargine była dostosowywana w sposób ciągły podczas tego okresu. Podczas 12-tygodniowego okresu wstępnego dodanie i dostosowanie dawki insuliny glargine skutkowało zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} o 1%. Dodanie liksyesenatydu pozwoliło istotnie bardziej zmniejszyć stężenie HbA_{1c} o 0,71% w grupie leczonych liksyesenatydem w porównaniu do zmniejszenia stężenia HbA_{1c} o 0,40% w grupie otrzymującej placebo. Na końcu 24-tygodniowego okresu leczenia osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% u 56,3% pacjentów leczonych liksyesenatydem w porównaniu do 38,5% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia u 22,4% pacjentów leczonych liksyesenatydem zgłoszono wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia objawowej hipoglikemii w porównaniu do 13,5% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość hipoglikemii była zasadniczo większa w grupie pacjentów leczonych liksyesenatydem podczas pierwszych 6 tygodni leczenia, a następnie była podobna do grupy otrzymujących placebo.

Pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazalną w skojarzeniu z 1 do 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych dołączono losowo do otwartego badania intensyfikacji leczenia insuliną. Po 12 tygodniach zrównoważonego dostosowywania dawki insuliny glargine podawanej z metforminą lub bez niej, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii na 26 tygodni, losowo, dołączono do leczenia pojedynczą dawkę liksysenatydu lub insulinę glulizynową podawaną raz na dobę (w obu przypadkach stosowane przed głównym posiłkiem) lub insulinę glulizynową podawaną 3 razy na dobę.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) było porównywalne w obrębie wszystkich grup (tabela 5).

W przeciwieństwie do obu schematów leczenia insuliną glulizynową, liksysenatyd powodował zmniejszenie masy ciała.

Wskaźnik występowania przypadków objawowych hipoglikemii był niższy podczas przyjmowania liksysenatydu (36%) w porównaniu do insuliny glulizynowej podawanej raz na dobę oraz trzy razy na dobę (odpowiednio 47% oraz 52%).

Tabela 5: Wyniki uzyskane z badania kontrolowanego dotyczącego skojarzonego leczenia z insuliną bazalną z metforminą lub bez niej (wyniki po 26 tygodniach) w grupie zmodyfikowanej populacji ocenianej według zamiaru leczenia (mITT, ang. modified intention-to-treat) oraz bezpieczeństwa stosowania w badanej populacji.

	Liksyesenatyd	Insulina glulizynowa stosowana raz na dobę	Insulina glulizynowa stosowana trzy razy na dobę
Średnie HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,63	-0,58	-0,84
Średnia różnica (SE - odchylenie standardowe) obliczona metodą najmniejszych kwadratów dla liksyesenatydu w stosunku do 95% przedział ufności (CI)		-0,05 (0,059) (-0,170 do 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 do 0,328)
Średnia masa ciała	N = 297	N = 298	N = 295
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,63	+1,03	+1,37
Średnia różnica (SE - odchylenie standardowe) obliczona metodą najmniejszych kwadratów dla liksyesenatydu w stosunku do 95% przedział ufności (CI)		-1,66 (0,305) (-2,257 do -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 do -1,396)*

*p<0,0001

- Glikemia na czczo

Zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo uzyskane przy leczeniu produktem leczniczym Lyxumia wynosiło od 0,42 mmol/l do 1,19 mmol/l (7,6 do 21,4 mg/dl) na końcu 24-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości początkowej w badaniach z grupą kontrolną placebo.

- Glikemia poposiłkowa

Podawanie produktu leczniczego Lyxumia skutkowało zmniejszeniem stężenia glukozy 2 godziny po posiłku testowym, statystycznie znaczącym w porównaniu z placebo niezależnie od zastosowanego leczenia podstawowego.

Zmniejszenie stężenia glukozy przy stosowaniu produktu leczniczego Lyxumia wynosiło od 4,51 do 7,96 mmol/l (81,2 do 143,3 mg/dl) w stosunku do wartości początkowych na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia we wszystkich badaniach, gdzie mierzono poposiłkowe stężenie glukozy; u 26,2% do 46,8% pacjentów stężenie glukozy 2 godziny po posiłku wynosiło mniej niż 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Masa ciała

Leczenie produktem leczniczym Lyxumia w skojarzeniu z metforminą i (lub) pochodnymi sulfonilomocznika skutkowało trwałymi zmianami masy ciała w porównaniu do wartości początkowych we wszystkich badaniach z grupą kontrolną w zakresie od -1,76 kg do -2,96 kg na końcu głównego 24-tygodniowego okresu leczenia.

Zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej w zakresie od -0,38 kg do -1,80 kg obserwowano także u pacjentów otrzymujących liksysenatyd ze stałą dawką insuliny bazalnej samodzielnie lub w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika.

U pacjentów, którzy rozpoczynali stosowanie insuliny masa ciała pozostawała prawie niezmienną w grupie leczonych liksysenatydem, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo obserwowano wzrost masy ciała.

Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w długookresowych badaniach trwających do 76 tygodni. Zmniejszenie masy ciała jest niezależne od częstości występowania nudności i wymiotów.

- Czynność komórek beta

W badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Lyxumia wykazano poprawę czynności komórek beta ocenianej w modelu homeostazy dla komórek beta (HOMA-β).

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Lyxumia wykazano przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny i poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylny szybkie wstrzyknięcie (bolus) glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=20).

- Ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie stwierdzono przyspieszenia średniej czynności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 w żadnym z badań klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną placebo.

W badaniach III fazy z grupą kontrolną placebo obserwowano zmniejszenie średnich wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego o odpowiednio 2,1 mmHg i 1,5 mmHg.

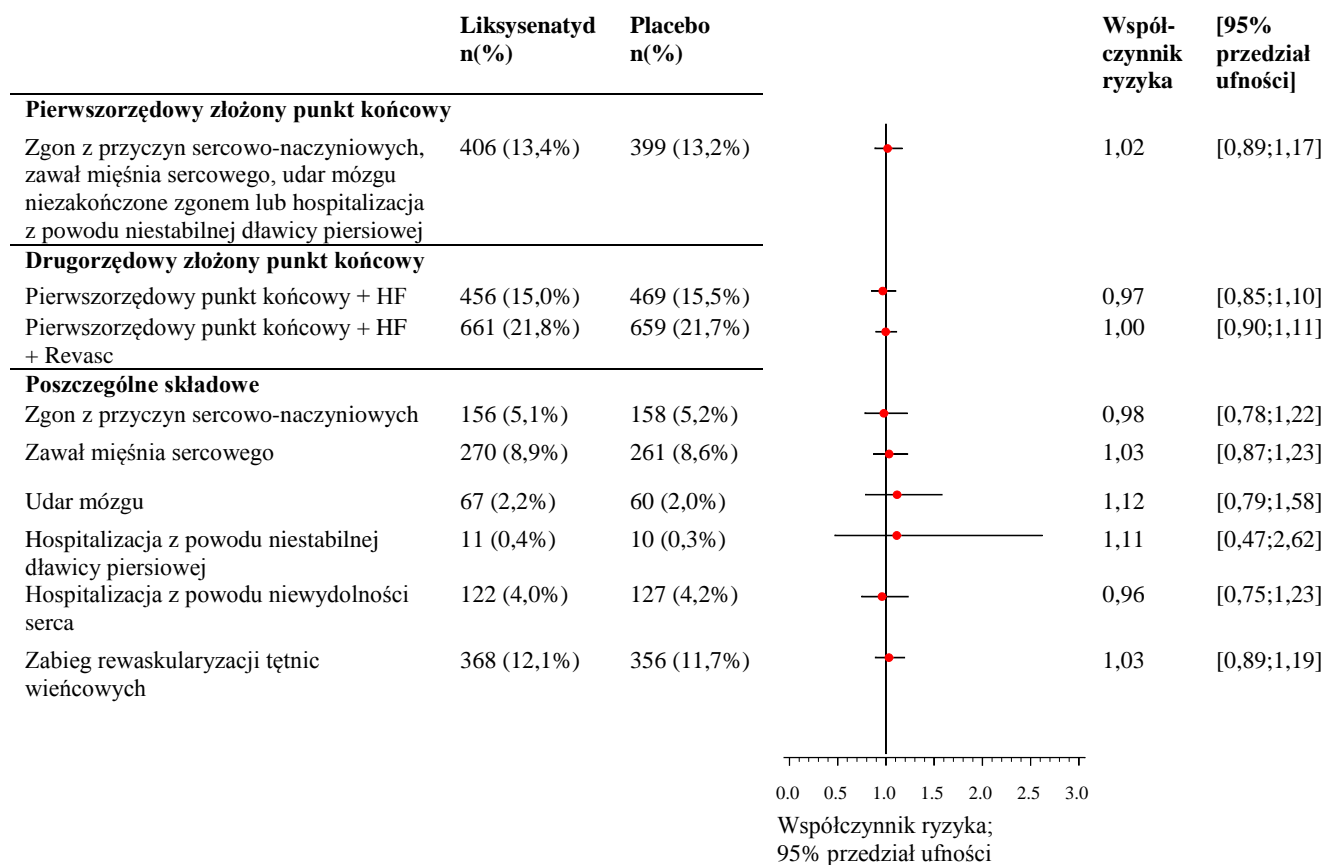
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne ELIXA z podwójnie ślełą próbą, grupą kontrolną placebo oceniało występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas leczenia liksysenatydem u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym.

Łącznie 6068 pacjentów zostało przydzielonych losowo, w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub liksysenatyd w dawce 20 µg (po zastosowaniu dawki początkowej 10 µg w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia).

96% pacjentów z obu leczonych grup ukończyło badanie zgodnie z protokołem, a dane dotyczące stanu zdrowia zgromadzono na końcu badania od 99% pacjentów otrzymujących liksysenatyd i 98,6% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia długość leczenia wynosiła 22,4 miesiące u pacjentów otrzymujących liksysenatyd i 23,3 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo, a średnia długość badania obserwacyjnego wynosiła odpowiednio 25,8 miesiące i 25,7 miesiące. Średnie wyjściowe wartości HbA1c (± odchylenie standardowe) w grupie otrzymującej liksysenatyd i grupie otrzymującej placebo wynosiły odpowiednio 7,72 (±1,32)% i 7,64 (±1,28)% oraz 7,46 (±1,51)% i 7,61 (±1,48)% w 24. miesiącu badania.

Wyniki pierwszorzędowego oraz drugorzędowego złożonego punktu końcowego, a także wyniki poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego przedstawiono na Wykresie 1.

Wykres 1: Wykres drzewkowy: analiza poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych - populacja ITT



CV– sercowo-naczyniowe, MI- zawał mięśnia sercowego, HF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca, Revasc – zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, HR – współczynnik ryzyka, CI- przedział ufności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku ≥ 70 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liksysenatydu u osób w wieku ≥ 70 lat z cukrzycą typu 2 oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo. Z badania wykluczono pacjentów w słabym stanie ogólnym, w tym pacjentów z ryzykiem niedożywienia, pacjentów po niedawno przebytych zdarzeniu sercowo-naczyniowym oraz pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami zdolności poznawczych. Łącznie zostało dobranych losowo 350 pacjentów (współczynnik randomizacji 1:1). Ogólnie 37% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat (N=131) i u 31% pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N=107). Pacjenci otrzymywali ustaloną dawkę (dawki) leku (leków) przeciwcukrzycowego i (lub) insulinę bazalną jako leczenie podstawowe. Nie stosowano pochodnych sulfonilomocznika i glinidów jednocześnie z insuliną bazalną jako terapię podstawową.

Liksysenatyd powodował wyraźną poprawę wartości HbA1c (zmiana -0,64% w porównaniu do placebo; 95% przedział ufności: -0,810% do -0,464%; $p < 0,0001$) w porównaniu do średniej wartości wyjściowej HbA1c wynoszącej 8%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lyxumia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży pacjentów z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym u pacjentów z cukrzycą typu 2, wchłanianie liksysenatydu jest szybkie i nie jest zależne od wielkości podanej dawki. Niezależnie od podanej dawki oraz faktu, czy liksysenatyd podano w dawce pojedynczej czy w dawkach wielokrotnych, mediana t_{max} u pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi 1 do 3,5 godzin. Nie ma klinicznie znamienych różnic w szybkości wchłaniania liksysenatydu w zależności od miejsca podania podskórnego - w powłoki brzuszne, uda lub ramienia.

Dystrybucja

Liksyesenatyd w umiarkowanym stopniu (55%) wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym liksyesenatydu (V_z/F) wynosi około 100 litrów.

Metabolizm i wydalanie

Jako peptyd, liksyesenatyd jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej, następnie podlega reabsorpcji cewkowej i degradacji metabolicznej z wytworzeniem mniejszych peptydów i aminokwasów, które ponownie wchodzą w szlaki przemian metabolicznych białek.

Po podaniu wielokrotnych dawek u pacjentów z cukrzycą typu 2, średni końcowy czas półtrwania wynosił około 3 godziny, a średni klirens pozorny (CL/F) – około 35 l/h.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny obliczony ze wzoru Cockcroft-Gaulta 60-90 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-30 ml/min) wartość AUC była większa odpowiednio o 46%, 51% i 87%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ liksyesenatyd jest wydalany głównie przez nerki, nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby. Uważa się, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Płeć

Płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Rasa

Pochodzenie etniczne nie wpływało klinicznie znacząco na farmakokinetykę liksyesenatydu na podstawie wyników badań farmakokinetycznych prowadzonych w populacji kaukaskiej, japońskiej i chińskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływał w znaczącym stopniu na farmakokinetykę liksyesenatydu. W badaniu farmakokinetyki prowadzonym z udziałem osób w podeszłym wieku nie chorujących na cukrzycę, po podaniu liksyesenatydu w dawce 20 µg obserwowano wartości AUC zwiększone średnio o 29% w populacji osób w podeszłym wieku (11 osób w wieku 65 do 74 lat i 7 osób w wieku ≥ 75 lat) w porównaniu do 18 osób w wieku 18 do 45 lat, co prawdopodobnie związane jest ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej.

Masa ciała

Masa ciała nie ma klinicznie istotnego wpływu na AUC liksyesenatydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przy podawaniu podskórnym u szczurów i myszy obserwowano wystąpienie raka z komórek C tarczycy nie wywołującego zgonu. Uważa się, że spowodowane to było niegenotoksycznym mechanizmem, w którym uczestniczy receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Rozrost (hiperplazję) i gruczolaka komórek C obserwowano, gdy podawano produkt leczniczy we wszystkich dawkach szczurom, dlatego nie można określić dawki, dla której nie obserwuje się żadnego działania niepożądanego (ang. no observed adverse effect level – NOAEL). U myszy te działania występowały przy współczynniku narażenia 9,3-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej. Nie zaobserwowano występowania raka z komórek C u myszy, zaś u szczurów rak z komórek C wystąpił przy współczynniku narażenia około 900-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej. W dwuletnim badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przy podawaniu podskórnym, zaobserwowano 3 przypadki gruczolakoraka endometrium w grupie stosującej średnią dawkę; wzrost był istotny statystycznie opowiadając 97-krotnie większemu współczynnikowi narażenia. Nie wykazano działania związanego z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednio szkodliwego wpływu na płodność samców i samic szczura. U psów leczonych liksysenatydem obserwowano odwracalne zmiany w jądrach i najądrzach. U zdrowych mężczyzn nie zaobserwowano wpływu na spermatogenezę. W badaniach dotyczących wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy obserwowano szkodliwe działania takie jak wady rozwojowe, opóźnienie wzrostu, opóźnienie kostnienia i działania na układ kostny, gdy podawano liksysenatydy we wszystkich dawkach szczurom (współczynnik narażenia 5-krotnie większy w porównaniu do narażenia obserwowanego u ludzi) i wysokich dawkach królikom (współczynnik narażenia 32-krotnie większy w porównaniu do narażenia obserwowanego u ludzi). U matek szczurów i królików obserwowano występowanie nieznacznej toksyczności powodującej małe spożycie pokarmu i zmniejszenie masy ciała. Wzrost noworodków samców szczura był zmniejszony przy narażeniu na duże dawki liksysenatydu podczas późnego okresu ciąży i laktacji, przy czym zaobserwowano nieznacznie zwiększoną śmiertelność młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Substancje pomocnicze

Glicerol 85%
Sodu octan trójwodny
Metionina
Metakrezol
Kwas solny (do ustalenia pH)
Roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

2 lata

Po pierwszym użyciu: 14 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać z dala od komory zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą. Przechowywać wstrzykiwacz zamknięty nasadką w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład ze szkła typu I z tłoczkiem z gumy (bromobutyłowej), wieczkami z kryzą (aluminium) zaopatrzonymi w laminowane krążki uszczelniające (guma bromobutyłowa po stronie produktu i poliizopren po stronie zewnętrznej). Każdy wkład znajduje się we wstrzykiwaczu jednorazowego użytku.

Każdy fabrycznie napełniony zielony wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu, co pozwala na podanie 14 dawek po 10 µg.

Opakowanie zawiera 1 fabrycznie napełniony zielony wstrzykiwacz.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Lyxumia nie należy używać, gdy był on wcześniej zamrożony.

Produkt leczniczy Lyxumia można podawać z użyciem jednorazowych igieł do wstrzykiwaczy o rozmiarze 29 do 32. Igieł do wstrzykiwaczy nie są dołączone do opakowania.

Pacjentów należy poinstruować o konieczności utylizacji zużytych igieł po każdym użyciu leku zgodnie z lokalnymi przepisami oraz o konieczności przechowywania wstrzykiwacza bez nałożonej igły. Pomaga to zapobiegać zabrudzeniu i możliwemu zablokowaniu igły. Wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/811/001 (1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/02/2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.