

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

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

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

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

Eccipienti con effetti noti:

ciascuna dose contiene 540 microgrammi di metacresolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pancreatite acuta

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

Gravi patologie gastrointestinali

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

Insufficienza renale

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

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

Ipoglicemia

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

Medicinali concomitanti

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

Popolazioni non studiate

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

Disidratazione

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

Paracetamolo

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

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

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

Contraccettivi orali

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

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

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

Atorvastatina

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

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

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

Warfarin e altri derivati cumarinici

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

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

Digossina

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

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

Ramipril

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

La frequenza delle reazioni avverse è definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$).

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

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

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

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipoglicemia

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

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

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

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

Patologie gastrointestinali

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

Reazioni in sede d'iniezione

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

Immunogenicità

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

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

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

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

Reazioni allergiche

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

Frequenza cardiaca

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

Sospensione del trattamento

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

L'efficacia di Lyxumia è stata anche valutata in due studi randomizzati, in aperto con controllo attivo (verso exenatide o verso insulina glulisina) e in uno studio sul pasto principale (in totale 1067 pazienti randomizzati a lixisenatide).

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

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

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

- Controllo glicemico:

Terapia aggiuntiva di associazione agli antidiabetici orali

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

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

Trattamento aggiuntivo a metformina da sola

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

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

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

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

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

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

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

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

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

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone da solo o in associazione con metformina

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

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

Terapia di associazione aggiuntiva ad insulina basale

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

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

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

* condotto in una popolazione asiatica

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

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

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

Durante il periodo di *run-in* di 12 settimane, l'aggiunta e la titolazione di insulina glargine ha prodotto una riduzione dell'HbA_{1c} dell'1%. L'aggiunta di lixisenatide ha prodotto una diminuzione di HbA_{1c} di 0,71%, significativamente superiore nel gruppo lixisenatide rispetto a 0,40% nel gruppo placebo. Alla fine del periodo di trattamento di 24 settimane, il 56,3% dei pazienti trattati con lixisenatide ha ottenuto un valore di HbA_{1c} inferiore al 7% rispetto al 38,5% nel gruppo placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

*p<0.0001

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

- Glicemia a digiuno

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

- Glicemia post-prandiale

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

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

- Peso corporeo

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

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

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

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

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

- Funzione beta-cellulare

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

- Valutazione cardiovascolare

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

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

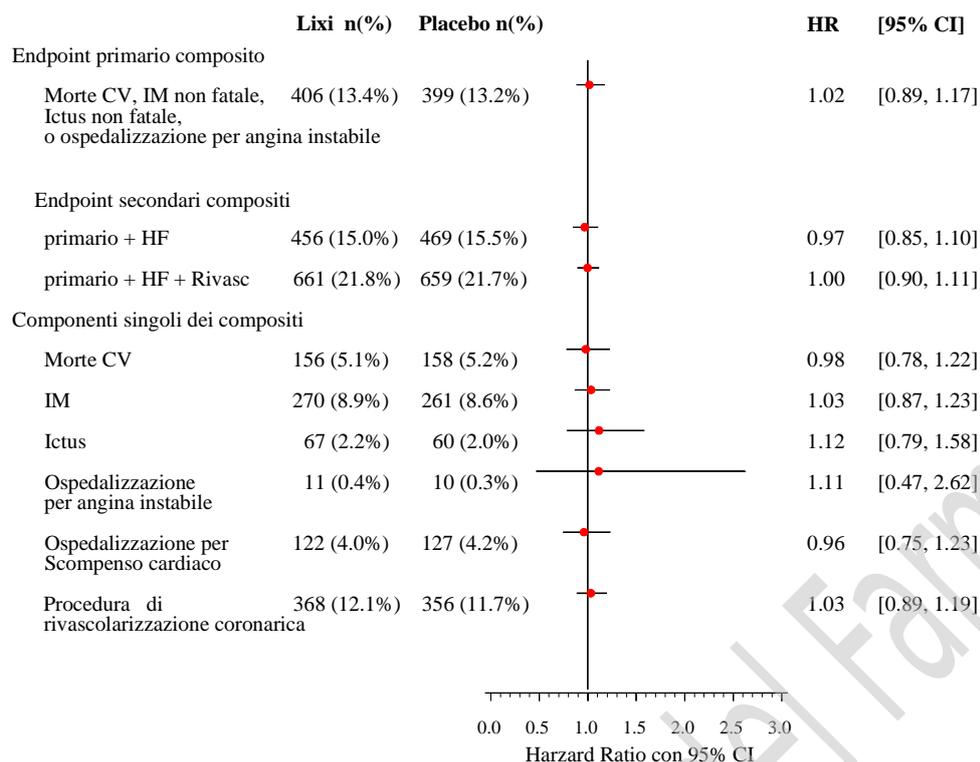
Lo studio ELIXA era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, internazionale, che ha valutato gli outcome cardiovascolari (CV) durante il trattamento con lixisenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 2 dopo recente Sindrome Coronarica Acuta.

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

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

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

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



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

Anziani

Persone con età ≥ 70 anni

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Sesso

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

Razza

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

Anziani

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

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

Peso corporeo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo il primo utilizzo: 14 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Dopo il primo utilizzo

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile
Ciascuna penna verde pre-riempita contiene 3 ml di soluzione, ovvero 14 dosi da 10 µg.
Confezioni contenenti 1 penna verde pre-riempita.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lyxumia non deve essere usato se è stato congelato.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Febbraio 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Confezione di inizio trattamento

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgrammi soluzione iniettabile

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

Lyxumia 20 microgrammi soluzione iniettabile

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

Eccipienti con effetti noti:

ciascuna dose contiene 540 microgrammi di metacresolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pancreatite acuta

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

Gravi patologie gastrointestinali

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

Insufficienza renale

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

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

Ipoglicemia

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

Medicinali concomitanti

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

Popolazioni non studiate

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

Disidratazione

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

Paracetamolo

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

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

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

Contraccettivi orali

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

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

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

Atorvastatina

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

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

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

Warfarin e altri derivati cumarinici

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

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

Digossina

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

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

Ramipril

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

La frequenza delle reazioni avverse è definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$).

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

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

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

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipoglicemia

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

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

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

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

Patologie gastrointestinali

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

Reazioni in sede d'iniezione

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

Immunogenicità

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

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

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

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

Reazioni allergiche

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

Frequenza cardiaca

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

Sospensione del trattamento

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

L'efficacia di Lyxumia è stata anche valutata in due studi randomizzati, in aperto con controllo attivo (verso exenatide o verso insulina glulisina) e in uno studio sul pasto principale (in totale 1067 pazienti randomizzati a lixisenatide).

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

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

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

- Controllo glicemico:

Terapia aggiuntiva di associazione agli antidiabetici orali

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

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

Trattamento aggiuntivo a metformina da sola

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

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

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

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

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

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

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

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

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

*calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone da solo o in associazione con metformina

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

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

Terapia di associazione aggiuntiva ad insulina basale

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

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

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

* condotto in una popolazione asiatica

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

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

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

Durante il periodo di *run-in* di 12 settimane, l'aggiunta e la titolazione di insulina glargine ha prodotto una riduzione dell'HbA_{1c} dell'1%. L'aggiunta di lixisenatide ha prodotto una diminuzione di HbA_{1c} di 0,71%, significativamente superiore nel gruppo lixisenatide rispetto a 0,40% nel gruppo placebo. Alla fine del periodo di trattamento di 24 settimane, il 56,3% dei pazienti trattati con lixisenatide ha ottenuto un valore di HbA_{1c} inferiore al 7% rispetto al 38,5% nel gruppo placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

*p<0.0001

**calcolata sulla base del metodo dei minimi quadrati

- Glicemia a digiuno

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

- Glicemia post-prandiale

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

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

- Peso corporeo

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

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

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

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

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

- Funzione beta-cellulare

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

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

- Valutazione cardiovascolare

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

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

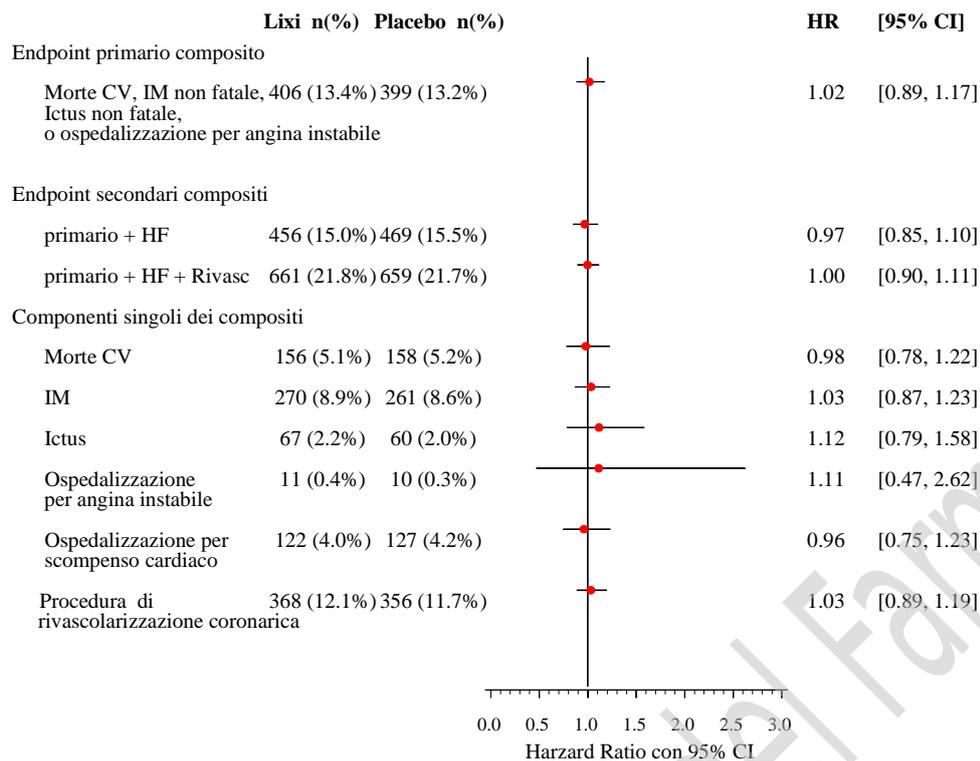
Lo studio ELIXA era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, internazionale, che ha valutato gli outcome cardiovascolari (CV) durante il trattamento con lixisenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 2 dopo recente Sindrome Coronarica Acuta.

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

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

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

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



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

Anziani

Persone con età ≥ 70 anni

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Sesso

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

Razza

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

Anziani

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

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

Peso corporeo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

Non sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi in uomini sani.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo 85 %

Sodio acetato triidrato

Metionina

Metacresolo

Acido cloridrico (per la correzione del pH)

Soluzione di sodio idrossido (per la correzione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo il primo utilizzo: 14 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione di inizio trattamento

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lyxumia non deve essere usato se è stato congelato.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Febbraio 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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