

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

LYXUMIA™

lixisenatida

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

LYXUMIA 20 mcg: 2 caneta(s) preenchida(s) descartável(is) de 3 mL de solução (0,1 mg/mL) com 14 doses de lixisenatida.

LYXUMIA 10 mcg + 20 mcg (kit para tratamento inicial): embalagem com 1 caneta preenchida descartável de 3 mL de solução (0,05 mg/mL) com 14 doses de lixisenatida + 1 caneta preenchida descartável de 3 mL de solução (0,1 mg/mL) com 14 doses de lixisenatida .

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

LYXUMIA 10 mcg:

Cada dose (0,2 mL) contém 10 microgramas de lixisenatida (0,05 mg/mL)

Excipientes: glicerol, acetato de sódio tri-hidratado, metionina, metacresol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

LYXUMIA 20 mcg:

Cada dose (0,2 mL) contém 20 microgramas de lixisenatida (0,1 mg/mL)

Excipientes: glicerol, acetato de sódio tri-hidratado, metionina, metacresol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

LYXUMIA é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 para controle do nível de açúcar no sangue em pacientes que não estão controlados com o tratamento existente, em combinação com: antidiabéticos orais, tais como, metformina, sulfonilureia ou o uso da combinação destes medicamentos.

Em combinação com insulina basal sozinha ou usada em conjunto com a metformina ou com sulfonilureia.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A lixisenatida é um medicamento que age no receptor do GLP-1. O GLP-1 é um hormônio endógeno que potencializa a secreção da insulina pelas células beta do pâncreas.

A lixisenatida estimula a secreção de insulina quando a glicose no sangue está aumentada.

A lixisenatida reduz a velocidade da passagem de alimento pelo estômago. O efeito sobre a velocidade da passagem de alimento pelo estômago pode também contribuir na redução de peso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

LYXUMIA é contraindicado se você tem alergia conhecida à lixisenatida ou à qualquer outro componente da formulação.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

Uso em diabetes tipo 1

Você não deve utilizar LYXUMIA se for portador de diabetes tipo 1 ou apresentar cetoacidose diabética. Risco de pancreatite (inflamação do pâncreas)

O uso de medicamentos da classe denominada agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) tem sido associado ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Informe seu médico se você apresentar sintomas de pancreatite aguda, como dor abdominal severa e persistente, pois neste caso, o tratamento com LYXUMIA deverá ser descontinuado. Caso haja confirmação de pancreatite aguda, o tratamento com LYXUMIA não deve ser reiniciado. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de pancreatite.

PRECAUÇÕES

Uso em pacientes com gastroparesia (retardo do esvaziamento gástrico) severa

LYXUMIA não é recomendado para pacientes com doença gastrointestinal severa e/ou gastroparesia severa.

Risco de hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue)

Se você está usando LYXUMIA com sulfonilureia (medicamentos, tais como, glimepirida ou glibenclâmida) ou a combinação de insulina basal e sulfonilureia pode ocorrer aumento do risco de hipoglicemia. Neste caso, converse com seu médico que irá verificar sobre a necessidade de redução da dose de sulfonilureia ou insulina basal.

Gravidez e amamentação**Gravidez**

Não há dados sobre o uso de LYXUMIA em mulheres grávidas. O risco potencial em humanos é desconhecido. LYXUMIA não deve ser utilizado durante a gravidez e no lugar recomenda-se utilizar insulina basal. Informe seu médico se você deseja engravidar ou se estiver grávida, pois neste caso, o tratamento com LYXUMIA deverá ser descontinuado.

Amamentação

Não é conhecido se LYXUMIA passa para o leite materno. Portanto, não use LYXUMIA se você estiver amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos realizados dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Quando usado em associação com sulfonilureia ou insulina basal, você deve tomar precauções para evitar diminuição da taxa de açúcar no sangue ao dirigir veículos e operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A demora no esvaziamento gástrico com a lixisenatida pode influenciar na absorção de medicamentos administrados pela boca. Se você está tomando medicamentos administrados pela boca, o seu médico irá orientá-lo a tomar estes medicamentos pelo menos 1 hora antes ou 11 horas depois da injeção de lixisenatida.

Não é necessário ajuste de dose caso você esteja tomando os seguintes medicamentos: paracetamol; contraceptivos orais; atorvastatina; varfarina; digoxina; ramipril.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes do primeiro uso, LYXUMIA deve ser conservado em sua embalagem original sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar.

Após o primeiro uso, LYXUMIA deve ser mantido em temperatura abaixo de 30°C e não deve ser armazenado na geladeira. A tampa da caneta deve ser recolocada na caneta após cada uso para proteger da luz. A caneta não deve ser armazenada com a agulha.

A caneta deve ser descartada 14 dias após o primeiro uso.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

LYXUMIA é uma solução límpida, incolor e livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve verificar a aparência de LYXUMIA antes de cada uso. Você deve usar somente se a solução estiver límpida, incolor e livre de partículas visíveis.

A dose inicial é de 10 mcg (μg) de LYXUMIA uma vez ao dia durante 14 dias.

Após, a dose de LYXUMIA deve ser aumentada para 20 mcg (μg), uma vez ao dia, como dose de manutenção.

Quando LYXUMIA é associado a um tratamento existente com metformina, a dose atual de metformina pode ser mantida inalterada.

Quando LYXUMIA é associado a um tratamento existente com sulfonilureia ou uma combinação de sulfonilureia e insulina basal, deve-se considerar uma redução na dose da sulfonilureia ou insulina basal, para diminuir o risco de hipoglicemia. (vide Precauções)

O uso de LYXUMIA não requer monitorização específica da taxa de açúcar no sangue. Entretanto, quando em uso associado com sulfonilureia ou insulina basal, pode ser necessária a monitorização ou automonitorização da taxa de açúcar no sangue para ajustes na dose de sulfonilureia ou insulina basal.

Administração

Você deve aplicar LYXUMIA uma vez ao dia dentro de uma hora antes da primeira refeição ou da refeição da noite. Se a dose de LYXUMIA for esquecida, esta deve ser administrada dentro de uma hora antes da próxima refeição.

Você deve aplicar LYXUMIA por via subcutânea (na pele) no abdômen, braço ou coxa. LYXUMIA não deve ser administrado pela via intravenosa (na veia) ou intramuscular (no músculo).

Acoplar uma agulha nova antes de cada aplicação. As agulhas nunca devem ser reutilizadas. Leia atentamente o manual de instruções antes de utilizar a caneta LYXUMIA.

Não há estudos dos efeitos de LYXUMIA administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

Populações especiais

Crianças: a segurança e a eficácia de LYXUMIA em pacientes com menos de 18 anos não foi bem estabelecida.

Idosos: baseado na idade, nenhum ajuste de dose é requerido.

Insuficiência do fígado: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência do fígado.

Insuficiência dos rins: nenhum ajuste de dose é necessário caso você tenha insuficiência dos rins leve (depuração de creatinina: 50-80 mL/min) e moderada (depuração de creatinina: 30-50 mL/min). Não há experiência de tratamento em pacientes com insuficiência dos rins severa (depuração de creatinina < 30 mL/min) ou em estágio final de doença renal e, portanto, não se recomenda o uso de LYXUMIA nesta população de pacientes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de aplicar uma dose de LYXUMIA, esta deve ser aplicada dentro de uma hora antes da próxima refeição.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sintomas de nível de açúcar baixo no sangue (quando o tratamento inclui sulfonilureia e/ou insulina basal), dor de cabeça, enjôo, diarreia e vômito.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): influenza, infecção no trato respiratório superior, tontura, má digestão, dor nas costas e reações no local da injeção.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas (tais como, reação anafilática, inchaço em região subcutânea ou em mucosas de origem alérgica e urticária).

Mais de 2600 pacientes receberam LYXUMIA de forma isolada ou em associação com a metformina, sulfonilureia (com ou sem metformina) ou insulina basal (com ou sem metformina, ou com ou sem sulfonilureia) em 8 grandes estudos de fase III controlados por ativo ou placebo-controlados.

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos foram náuseas e vômito. Estas reações foram em sua maioria leve e transitórias.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas

Se você utilizar LYXUMIA em uma dose maior do que a indicada, pode ocorrer um aumento de eventos gastrointestinais (tais como, enjôo, diarreia, etc).

Tratamento

Em caso de superdose, deve ser iniciado tratamento de suporte de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente e a dose de LYXUMIA deve ser reduzida para dose prescrita.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LYXUMIA é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 para controle glicêmico em pacientes que não estão bem controlados com o tratamento existente, em associação com os seguintes antidiabéticos orais: metformina, sulfonilureia ou a associação destes agentes.

Em associação com insulina basal: isolada, em associação com metformina, ou em associação com sulfonilureia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de LYXUMIA sobre o controle glicêmico foram principalmente avaliados em seis estudos randomizados, duplo-cego e placebo-controlados e em estudo randomizado, aberto, ativo-controlado versus exenatida. Estes estudos incluíram 3825 pacientes com diabetes tipo 2 (2445 pacientes randomizados para lixisenatida), 48,2% de homens e 51,8% de mulheres.

Os 768 indivíduos (447 randomizados para lixisenatida) tinham idade ≥ 65 anos e 103 indivíduos (57 randomizados para lixisenatida) ≥ 75 anos.

Nos estudos completos de Fase III, observou-se que mais de 90% da população de pacientes foram capazes de permanecer com a dose de manutenção de 20 µg de LYXUMIA no final do período de 24 semanas de tratamento.

Controle da glicemia

LYXUMIA demonstrou efeito superior quando comparado ao placebo na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), independentemente do tratamento anterior e LYXUMIA uma vez ao dia demonstrou uma redução não inferior da HbA1c quando comparado à exenatida duas vezes ao dia.

A redução da HbA1c foi significativa tanto com uma dose administrada diariamente pela manhã ou pela tarde.

Tratamento combinado aos antidiabéticos orais

LYXUMIA em combinação com a metformina, uma sulfonilureia ou a combinação destes agentes demonstrou clínica e estatisticamente uma redução significativa na HbA1c, na glicemia de jejum e na glicemia pós-prandial de 2 horas após um teste com refeição em comparação ao placebo no final de um período de 24 semanas de tratamento (tabelas 2 e 3).

Tratamento associado à metformina

Tabela 2. Estudo placebo-controlado de associação com metformina (resultados de 24 semanas)

Metformina como terapia inicial						
	Lixisenatida 20 µg		Placebo (N = 159)	Lixisenatida 20 µg		Placebo (N = 170)
	Dose inicial em duas fases* (N=160)	Dose inicial em única fase* (N=160)		Manhã (N= 255)	Tarde (N=255)	
Média HbA1c (%)	8,12	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Alteração média em relação ao início	-0,83	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pacientes que atingiram HbA1c < 7,0 (%)	42,1	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Média de peso corporal basal (Kg)	88,08	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Alteração média em relação ao início	-2,68	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

*Neste estudo foi avaliado um regime inicial de duas doses com duração de duas semanas; ambas foram seguidas por um período de manutenção com LYXUMIA 20 µg uma vez ao dia. O início de fase única (10 µg por duas semanas) seguido por um regime de manutenção de 20 µg é o regime recomendado para uso.

Em um estudo controlado, usando comparador ativo, LYXUMIA uma vez ao dia demonstrou uma redução não-inferior da HbA1c quando comparada à exenatida duas vezes ao dia no final das primeiras 24 semanas do período de tratamento (respectivamente -0,79% e -0,96%) e uma porcentagem similar de pacientes atingiram uma HbA1c menor do que 7% no grupo LYXUMIA (48,5%) e no grupo exenatida (49,8%).

Tratamento adicionado à sulfonilureia isolada ou em combinação com metformina

Tabela 3. Estudo placebo-controlado em combinação com sulfonilureia (resultados de 24 semanas)

Sulfonilureia como terapia de base, associado ou não à metformina		
	Lixisenatida 20 µg (N=570)	Placebo (N = 286)
Média HbA1c inicial (%)	8,28	8,22
Alteração média em relação ao início	-0,85	-0,10
Pacientes que atingiram HbA1c < 7,0 (%)	36,4	13,5
Média de peso corporal inicial (Kg)	82,58	84,52
Alteração média em relação ao início	-1,76	-0,93

Tratamento associado à insulina basal

LYXUMIA administrada com insulina basal isoladamente, ou com a combinação de insulina basal e metformina, ou a combinação de insulina basal e sulfonilureia, resultaram em reduções significativas na HbA1c e na glicose pós-prandial 2 horas após uma refeição comparada ao placebo. No final das primeiras 24 semanas de tratamento, a redução da dose diária de insulina basal foi maior no grupo LYXUMIA quando comparado ao grupo placebo.

Tabela 4. Estudo placebo-controlado de associação com insulina basal (resultados de 24 semanas)

	Insulina basal como tratamento de base isolada ou em combinação com metformina		Insulina basal como tratamento de base isolada ou em combinação com sulfonilureia	
	Lixisenatida 20 µg (N=327)	Placebo (N = 166)	Lixisenatida 20 µg (N=154)	Placebo (N = 157)
Média HbA1c basal (%)	8,39	8,38	8,53	8,53
Alteração média da HbA1c em relação ao início	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pacientes que atingiram HbA1c < 7,0 (%)	28,3	12,0	35,6	5,2
Alteração média da dose de insulina basal (U)	53,62	57,65	24,87	24,11
Alteração média da dose de insulina em relação ao início	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Média de peso corporal basal (Kg)	87,39	89,11	65,99	65,60
Alteração média do peso em relação ao início	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

- Glicemia de jejum

A diminuição média da glicemia de jejum obtida no tratamento com LYXUMIA variou de 7,5 mg/dL à 21,4 mg/dL ao final de um período de 24 semanas de tratamento em estudos placebo-controlados.

- Glicose pós-prandial

O tratamento com LYXUMIA resultou em reduções da glicose pós-prandial após 2 horas de uma refeição estatisticamente superior ao placebo qualquer que seja o tratamento de base.

Estas reduções variaram entre 81 a 143 mg/dL do início até o término do período de 24 semanas de tratamento em todos os estudos nos quais a glicose pós-prandial foi medida; 26,2% a 46,8% dos pacientes tiveram o valor de glicose 2 h pós-prandial abaixo de 140 mg/dL.

- **Peso corporal**

O tratamento com LYXUMIA em associação com a metformina, insulina basal e/ou sulfonilureia resultou em uma redução de até 2,96 Kg na média de peso corporal ao final de um período de 24 semanas que foi sustentado por até 2 anos. A redução do peso corporal é independente da ocorrência de náusea e vômito.

- **Função das células beta**

Em estudos clínicos, LYXUMIA melhorou a função das células beta conforme mensurado pelo Modelo de Avaliação da Homeostase para função de células beta (HOMA-β).

Restauração da primeira fase de secreção de insulina e melhora na segunda fase de secreção de insulina em resposta à glicose intravenosa em bolus foi demonstrada em pacientes com diabetes tipo 2 (n=20) após dose única de LYXUMIA.

- **Frequência cardíaca**

Não foi constatado aumento na frequência cardíaca em todos os estudos controlados de fase III.

Durante 4 semanas de estudo versus liraglutida, a frequência cardíaca média diminuiu cerca de 3,6 bpm no grupo lixisenatida (20 µg uma vez ao dia) enquanto que houve aumento de 5,3 bpm no grupo liraglutida (1,8 mg uma vez ao dia).

- **Pressão sanguínea**

Reduções na pressão sanguínea sistólica e diastólica de até 2,1 mmHg e até 1,5 mmHg, respectivamente, foram observadas nos estudos de fase III placebo-controlados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A lixisenatida é um potente e seletivo agonista do receptor do GLP-1. O receptor do GLP-1 é um alvo para o GLP-1 nativo, um hormônio endógeno com atividade incretina que potencializa a secreção da insulina glicose-dependente pelas células beta do pâncreas.

A ação da lixisenatida é mediada via interação de especificidade com os receptores GLP-1, levando a um aumento intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). A lixisenatida estimula a secreção de insulina quando a glicose sanguínea está aumentada porém não normoglicemia, com um risco limite de hipoglicemia. Em paralelo, ocorre a supressão da secreção de glucagon. O mecanismo de resgate da secreção do glucagon é preservado, em caso de hipoglicemia. A lixisenatida ainda mostrou uma tendência para atividade insulínica, incluindo o aprimoramento da biossíntese da insulina e o estímulo proliferativo de células beta em animais.

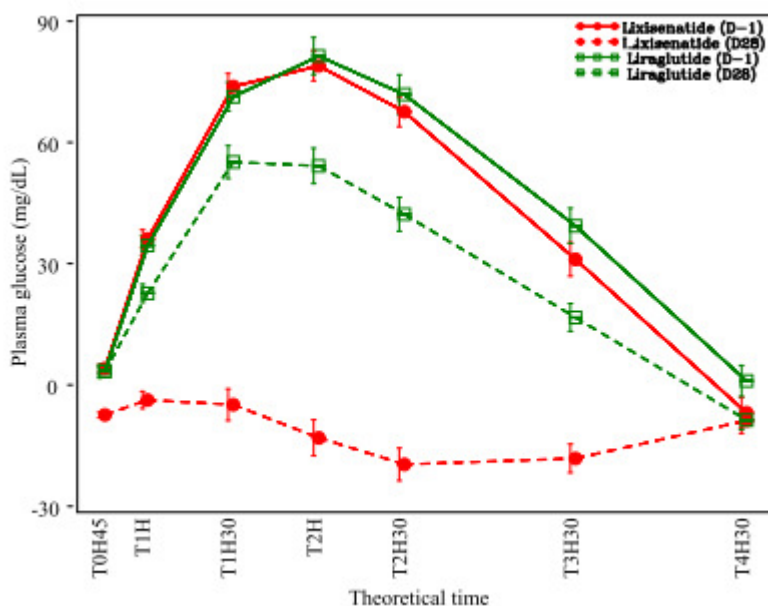
A lixisenatida retarda o esvaziamento gástrico por redução da taxa de glicose que aparece na circulação derivada da alimentação. O efeito sobre o esvaziamento gástrico pode também contribuir na redução de peso.

Propriedades Farmacodinâmicas

Quando administrada uma vez ao dia, a lixisenatida melhora o controle glicêmico através de efeitos imediatos e prolongados de redução da glicose pós-prandial e de jejum em pacientes com diabetes tipo 2.

O efeito da glicose pós-prandial foi confirmado em um estudo de 4 semanas versus liraglutida 1,8 mg uma vez ao dia. A lixisenatida 20µg uma vez ao dia demonstrou redução superior quando comparada à liraglutida, na área sob a curva de glicose plasmática pós-prandial após um teste com refeição. (veja a figura 1)

Figura 1: Média corrigida (± SEM) do perfil de glicose plasmática pós-prandial no Dia-1 e Dia-28 do tratamento



Farmacocinética

Absorção

Seguindo uma administração subcutânea em pacientes com diabetes tipo 2, a taxa de absorção de lixisenatida foi rápida e não influenciada pela dose administrada. Independente da dose e da forma em que a lixisenatida foi administrada tanto única como múltiplas doses, o t_{max} mediano é de 1 a 3,5 horas em pacientes com diabetes tipo 2. Não há diferenças clínicas relevantes na taxa de absorção quando a lixisenatida é administrada subcutânea no abdômen, coxa ou braço.

Distribuição

A lixisenatida tem uma ligação moderada às proteínas plasmáticas (55%).

O volume de distribuição após a administração subcutânea de lixisenatida em pacientes com diabetes tipo 2, variou entre 90 e 140 L, após a administração de dose única no estado de equilíbrio independente da dose administrada.

Metabolismo

Como peptídeo, a lixisenatida é eliminada através de filtração glomerular, seguida de reabsorção tubular e degradação metabólica subsequente, resultando em peptídeos menores e aminoácidos, os quais são reintroduzidos no metabolismo proteico.

Eliminação

Após a administração de dose múltipla em pacientes com diabetes tipo 2, a meia-vida de eliminação aparente variou de 1,5 à 4,5 horas e a média de clearance aparente variou de 20 à 67 L/h no estado de equilíbrio.

Populações especiais

Gênero

O gênero não afetou a farmacocinética da lixisenatida com base em uma análise de dados farmacocinéticos da população.

Idosos

Não há dados clinicamente relevantes relacionados à idade, sobre a farmacocinética da lixisenatida com base em uma análise farmacocinética populacional em pacientes com diabetes tipo 2 e em estudos farmacocinéticos conduzidos em pacientes idosos não diabéticos.

Raça

Com relação à origem étnica, não houve nenhum efeito clínico relevante sobre a farmacocinética da lixisenatida com base em resultados de estudos farmacocinéticos realizados em indivíduos caucasianos, japoneses e chineses e também com base em uma análise de dados farmacocinéticos populacionais que incluíram pacientes caucasianos e asiáticos (japoneses).

Insuficiência hepática

Como a lixisenatida é primariamente depurada pelos rins, nenhum estudo farmacocinético foi realizado em pacientes com insuficiência hepática aguda e crônica. Não se espera que a disfunção hepática possa afetar a farmacocinética da lixisenatida.

Insuficiência renal

Não há diferenças clínicas relevantes no clearance médio, C_{max} e AUC da lixisenatida em pacientes com função renal normal e em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A C_{max} média e a AUC aumentaram com novos aumentos no grau de insuficiência renal.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade subcutânea de 2 anos de duração, não foi observado nenhum carcinoma de células C em camundongos em qualquer nível de dose e nenhum efeito de nível (NOEL) para carcinomas de células C foi de 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 2 vezes por dia em ratos. Os efeitos proliferativos das células C da tireóide foram observados em ratos e camundongos em uma relação de nível de exposição alta (respectivamente ≥ 913 vezes e ≥ 272 vezes) quando comparado à exposição humana em dose terapêutica. Estes achados são considerados serem causados pelo mecanismo mediado pelo receptor de GLP-1 no qual os roedores são particularmente sensíveis.

Genotoxicidade

A lixisenatida não teve efeitos genotóxicos, com base em um teste in vivo em teste de micronúcleo em camundongos e testes in vitro: o teste de Ames modificado com ou sem ativação metabólica, e teste de aberração cromossômica em mamíferos em cultura de linfócitos humanos.

Teratogenicidade

Ocorreram retardo no crescimento fetal, achados no esqueleto e retardo na ossificação em ratos em doses matematicamente tóxicas resultantes de exposições $\geq 4,6$ vezes a média de exposição em MRHD. Em coelhos, foram observados aumentos nas variações esternébras e das costelas em doses matematicamente tóxicas em exposições ≥ 345 vezes a média de exposição em MRHD.

Em um estudo de toxicidade pré e pós natal em ratos, a lixisenatida causou leve aumento na mortalidade das crias em doses 2x/dia de 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, diminuiu o crescimento em crias macho, diminuiu ligeiramente a amamentação e menor retardo de desenvolvimento no crescimento de peles em 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 2x/dia. Não se observou nenhuma toxicidade comportamental ou funcional em prole de ratos em qualquer dose administrada de lixisenatida.

Alterações da Fertilidade

A lixisenatida não teve efeito sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LYXUMIA é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à lixisenatida ou à qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Uso em diabetes tipo 1

Não há experiência terapêutica com LYXUMIA em paciente com diabetes mellitus tipo 1, portanto, não deve ser usado nestes pacientes. LYXUMIA não deve ser usado no tratamento da cetoacidose diabética.

Risco de pancreatite

O uso de agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon (glucagon-like-peptide-1 - GLP-1) tem sido associado ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal severa persistente. Se houver suspeita de pancreatite LYXUMIA deve ser descontinuado. Caso haja confirmação de pancreatite aguda, o tratamento com LYXUMIA não deve ser reiniciado. Use com cautela em pacientes com histórico de pancreatite.

Precauções

Uso em pacientes com gastroparesia severa

O uso de agonista do receptor de GLP-1 pode estar associado com reações adversas gastrointestinais. LYXUMIA não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal severa, incluindo gastroparesia severa e, portanto, o uso de LYXUMIA não é recomendado nestes pacientes.

Risco de hipoglicemia

Os pacientes recebendo LYXUMIA com sulfonilureia ou em associação de insulina basal e uma sulfonilureia podem ter um risco aumentado de hipoglicemia. A redução da dose de sulfonilureia ou insulina basal podem ser consideradas, para diminuição do risco de hipoglicemia.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há dados adequados para o uso de LYXUMIA em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. LYXUMIA não deve ser utilizado durante a gravidez e no lugar recomenda-se utilizar insulina basal. Se a paciente deseja engravidar, ou ficar grávida, o tratamento com LYXUMIA deve ser descontinuado.

Lactação

Não é conhecido se LYXUMIA é excretado no leite humano. Devido à falta de experiência, LYXUMIA não deve ser administrada durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos realizados dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Quando usado em associação com sulfonilureia ou insulina basal, os pacientes devem ser informados a tomar precauções para evitar hipoglicemia ao dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lixisenatida é um peptídeo e não é metabolizada pelo citocromo P450. Em estudos in vitro, a lixisenatida não afeta a atividade das isoenzimas do citocromo P450 ou transportadores humanos testados.

A demora no esvaziamento gástrico com lixisenatida pode influenciar na absorção de medicamentos administrados por via oral. Para medicamentos administrados por via oral que são particularmente dependentes do limiar de concentração para sua eficácia, os pacientes devem ser aconselhados a tomar estes medicamentos pelo menos 1 hora antes ou 11 horas depois da injeção de lixisenatida.

- paracetamol

Seguindo uma administração de dose única de 1000 mg de paracetamol, a AUC e t_{1/2} permaneceram inalteradas qualquer que seja o tempo de sua administração (antes ou após a injeção de lixisenatida). Quando administradas 1 ou 4 horas após a injeção de lixisenatida, a C_{máx} do paracetamol diminuiu em 29% e 31%, respectivamente, e o t_{máx} mediano atrasou 4,5 a 2 horas respectivamente. Com base nestes resultados, não é necessário ajuste de dose para o paracetamol.

- contraceptivos orais

Seguindo a administração de dose única de um contraceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/ levonorgestrel 0,15mg) 1 hora antes ou 11 horas após injeção subcutânea de lixisenatida, a $C_{máx}$, a AUC, o $t_{1/2}$ e o $t_{máx}$ de etinilestradiol e levonorgestrel permaneceram inalterados. A administração de etinilestradiol e levonorgestrel 1 ou 4 horas depois da injeção subcutânea de lixisenatida não afetou a AUC e o $t_{1/2}$ enquanto que a $C_{máx}$ de etinilestradiol diminuiu 52% e 39%, respectivamente, e a $C_{máx}$ de levonorgestrel diminuiu 46 e 20%, respectivamente e o $t_{máx}$ mediano foi atrasado em 2 a 4 horas.

A redução na $C_{máx}$ é de relevância clinicamente limitada e não requer nenhum ajuste de dose para contraceptivos orais.

- atorvastatina

Quando a lixisenatida e a atorvastatina 40 mg foram co-administradas pela manhã, a exposição à atorvastatina não foi afetada, houve uma leve diminuição da $C_{máx}$, enquanto que o $t_{máx}$ aumentou de 1,5 horas para 4 horas.

Não foi observado aumento do $t_{máx}$ quando a atorvastatina é administrada pela tarde e a lixisenatida pela manhã, mas a AUC e a $C_{máx}$ tiveram um aumento de 27% e 66%, respectivamente.

Estas alterações não foram clinicamente relevantes e, portanto, não requer ajustes de dose para a atorvastatina quando da administração concomitante com a lixisenatida.

- varfarina

Após administração concomitante de varfarina 25 mg com lixisenatida, não houve efeito sobre a $C_{máx}$, a AUC ou INR (International Normalised Ratio) enquanto que o $t_{máx}$ foi atrasado em 7 horas.

Com base nestes resultados, não se faz necessário o ajuste de dose da varfarina, quando da administração concomitante com lixisenatida.

- digoxina

Após a administração concomitante de lixisenatida e digoxina 0,25 mg, a AUC da digoxina não foi afetada. O $t_{máx}$ foi atrasado em 1,5 horas e o $C_{máx}$ foi reduzido em 26%.

Com base nestes resultados, não se faz necessário o ajuste de dose da digoxina, quando da administração concomitante com lixisenatida.

- ramipril

Após a administração concomitante de lixisenatida e ramipril 5 mg durante 7 dias, a AUC de ramipril foi levemente diminuída em 21% enquanto que a $C_{máx}$ diminuiu 63%. A AUC e a $C_{máx}$ do metabólito ativo (ramiprilato) não foram afetadas. O $t_{máx}$ de ramipril e do ramiprilato foi atrasado em aproximadamente 2,5 horas.

Com base nestes resultados, não se faz necessário o ajuste de dose do ramipril, quando da administração concomitante com lixisenatida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do primeiro uso, LYXUMIA deve ser conservado em sua embalagem original sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar.

Após o primeiro uso, LYXUMIA deve ser mantido em temperatura abaixo de 30°C e não deve ser armazenado na geladeira. A tampa da caneta deve ser recolocada na caneta após cada uso para proteger da luz. A caneta não deve ser armazenada com a agulha.

A caneta deve ser descartada 14 dias após o primeiro uso.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

LYXUMIA é uma solução límpida, incolor e livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Verificar LYXUMIA antes de cada uso. Usar somente se a solução estiver límpida, incolor e livre de partículas visíveis.

A dose inicial é de 10 mcg (μg) de LYXUMIA uma vez ao dia durante 14 dias.

Após, a dose de LYXUMIA deve ser aumentada para 20 mcg (μg), uma vez ao dia, como dose de manutenção.

Quando LYXUMIA é associado a um tratamento existente com metformina, a dose atual de metformina pode ser mantida inalterada.

Quando LYXUMIA é associado a um tratamento existente com sulfonilureia ou uma combinação de sulfonilureia e insulina basal, deve-se considerar uma redução na dose da sulfonilureia ou insulina basal, para diminuir o risco de hipoglicemia. (vide Precauções)

O uso de LYXUMIA não requer monitorização específica da glicemia. Entretanto, quando em uso associado com sulfonilureia ou insulina basal, pode ser necessária a monitorização ou auto-monitorização da glicemia para ajustes na dose de sulfonilureia ou insulina basal.

Administração

LYXUMIA é administrado uma vez ao dia dentro de uma hora antes da primeira refeição ou da refeição da noite. Se a dose de LYXUMIA for esquecida, esta deve ser administrada dentro de uma hora antes da próxima refeição.

LYXUMIA deve ser administrada por via subcutânea no abdômen, braço ou coxa. LYXUMIA não deve ser administrado pela via intravenosa ou intramuscular.

Acoplar uma agulha nova antes de cada aplicação. As agulhas nunca devem ser reutilizadas. Leia atentamente o manual de instruções antes de utilizar a caneta LYXUMIA.

Não há estudos dos efeitos de PRODUTO administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

Populações especiais

- Crianças: a segurança e a eficácia de LYXUMIA em pacientes com menos de 18 anos não foi bem estabelecida.

- Idosos: baseado na idade, nenhum ajuste de dose é requerido.

- Insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

- Insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina: 50-80 mL/min) e moderada (depuração de creatinina: 30-50 mL/min). Não há experiência de tratamento em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) ou em estágio final de doença renal e, portanto, não se recomenda o uso de LYXUMIA nesta população de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes frequências de reações adversas são utilizadas quando aplicáveis:

Reação muito comum (> 1/10); Reação comum (> 1/100 e < 1/10); Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100); Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000) e Reação muito rara (< 1/10.000).

Mais de 2600 pacientes receberam LYXUMIA de forma isolada ou em associação com a metformina, sulfonilureia (com ou sem metformina) ou insulina basal (com ou sem metformina, ou com ou sem sulfonilureia) em 8 grandes estudos de fase III controlados por ativo ou placebo-controlados.

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos foram náuseas e vômito. Estas reações foram em sua maioria leves e transitórias.

Segue na tabela 1 a lista de eventos adversos relatados dos estudos de fase III controlados por ativo ou placebo-controlados durante todo o período de tratamento. A tabela apresenta as reações adversas por termo preferido que ocorreram com uma incidência >5% caso a frequência tenha sido maior entre os pacientes tratados com LYXUMIA do que em pacientes tratados com os comparadores. A tabela também inclui reações adversas com frequência $\geq 2\%$ no grupo LYXUMIA caso a frequência tenha sido > 2 vezes a frequência para o grupo comparador.

Tabela 1: Reações adversas relatadas dos estudos de fase III controlados por ativo ou placebo-controlados durante todo o período de tratamento (incluindo o período após as 24 semanas de tratamento, em estudos de ≥ 76 semanas de tratamento total).

Classe de sistema de órgãos MedDRA / termos para reações adversas	Frequência da ocorrência	
	Muito comum	Comum
Infecções e infestações		
Resfriado		X
Infecção no trato respiratório superior		X
Distúrbios do metabólicos e nutricionais		
Hipoglicemia sintomática (quando o tratamento inclui sulfonilureia e/ou insulina basal)	X	
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	X	
Tontura		X
Distúrbios gastrintestinais		

Náusea	X	
Diarreia	X	
Vômito	X	
Dispepsia		X
Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo		
Dor nas costas		X

Hipoglicemia

A hipoglicemia sintomática foi comum, em pacientes recebendo LYXUMIA em monoterapia ou em associação com metformina isolada, e a taxa foi similar entre pacientes recebendo LYXUMIA e placebo durante o período total de tratamento.

A hipoglicemia sintomática foi muito comum, em pacientes recebendo LYXUMIA em associação com sulfonilureia ou insulina basal

Durante o período total de tratamento, a taxa não foi substancialmente maior em pacientes recebendo LYXUMIA do que em pacientes recebendo placebo quando LYXUMIA foi administrado em combinação com:

- sulfonilureia e metformina;
- insulina basal isolada
- insulina basal e metformina.

Durante o período total de tratamento, quando LYXUMIA foi administrado com sulfonilureia de forma isolada, a hipoglicemia sintomática ocorreu em 22,7% dos pacientes tratados com LYXUMIA versus 15,2% com placebo. Quando LYXUMIA foi administrado com sulfonilureia e insulina basal, a hipoglicemia sintomática ocorreu em 47,2% dos pacientes tratados com LYXUMIA comparado à 21,6% com placebo.

Em geral, a taxa de incidência de hipoglicemia sintomática severa foi incomum (0,4% dos pacientes de LYXUMIA e 0,2% dos pacientes de placebo) durante o período total de tratamento dos estudos de fase III placebo-controlados.

Distúrbios gastrintestinais

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante as primeiras 24 semanas do período de tratamento foram náusea e vômito. A incidência de náusea foi maior no grupo LYXUMIA (26,1%) em comparação ao grupo placebo (6,2%) e a incidência de vômito foi maior no grupo LYXUMIA (10,5%) do que no grupo placebo (1,8%). A maioria das reações foi geralmente leve e transitória e ocorreu durante as 3 primeiras semanas após o início do tratamento. Após, foram diminuindo progressivamente nas semanas seguintes.

A incidência de náusea foi mais baixa no grupo LYXUMIA (24,5%) comparado ao grupo exenatida duas vezes ao dia (35,1%) e foi similar para os outros eventos gastrintestinais.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção foram relatadas em 3,9% dos pacientes recebendo LYXUMIA enquanto que foram relatados em 1,4% dos pacientes recebendo placebo durante as primeiras 24 semanas do período de tratamento. A maioria das reações foi de intensidade leve à moderada e geralmente não resultou em descontinuação do tratamento.

Imunogenicidade

Consistente com as propriedades imunogênicas potenciais de medicamentos contendo proteínas ou peptídeos, os pacientes seguindo tratamento com LYXUMIA podem desenvolver anticorpos anti-lixisenatida e no final do período principal de tratamento (24 semanas) em estudos placebo-controlados, 69,4% dos pacientes recebendo LYXUMIA foram positivos para estes anticorpos. Entretanto, a alteração na HbA1c ao longo do período de tratamento foi similar, independente do nível de anticorpo (positivo ou negativo).

Dos pacientes tratados com lixisenatida, 79,3% tiveram resultado negativo para anticorpos ou uma concentração de anticorpo abaixo do menor limite de quantificação. Os outros 20,7% dos pacientes tiveram uma concentração de anticorpos quantificada e alguns destes pacientes tiveram a eficácia diminuída associada à alta concentração de anticorpos anti-lixisenatida.

Não houve diferença no perfil de segurança global em pacientes independentemente do estado do anticorpo com exceção de um aumento na incidência de reação no local da injeção em pacientes com anticorpos positivos. A maioria das reações no local da injeção foi leve, independentemente do nível de anticorpos.

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

Reações alérgicas

As reações alérgicas (tais como, reação anafilática, angioedema e urticária) foram reportadas em 0,4% dos pacientes de LYXUMIA comparado à menos que 0,1% dos pacientes com placebo durante as 24 semanas do período de tratamento.

Descontinuação

A incidência de descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos foi de 7,4% para LYXUMIA comparado à 3,2% no grupo placebo durante as 24 semanas do período de tratamento. Os eventos adversos mais comuns que levaram à uma descontinuação do tratamento no grupo LYXUMIA foram náusea (3,1%) e vômito (1,2%).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Durante os estudos clínicos, doses de até 30µg de lixisenatida, duas vezes ao dia, foram administradas em pacientes com diabetes tipo 2 em um estudo de 13 semanas. As doses foram bem toleradas e somente foi observado um aumento na incidência de eventos gastrointestinais.

Tratamento

Em caso de superdose, dever ser iniciado tratamento de suporte apropriado, de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente e a dose de LYXUMIA deve ser reduzida para a dose prescrita.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.1143

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926

Frankfurt am Main

Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

- Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926

Frankfurt am Main

Alemanha

Embalado e importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

- Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



ERROR: stackunderflow
OFFENDING COMMAND: ~

STACK: