

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BYETTA 10 µg/40 µl s.c. kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde çözelti, 2.4 ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her doz, 40 mikrolitre (µl) içinde 10 mikrogram (µg) eksenatid içerir (her ml'de 250 mikrogram eksenatid).

Kullanıma hazır her bir kalem 60 doz, steril, koruyucu madde içeren enjeksiyonluk çözelti içerir.

Yardımcı maddeler:

Her doz;

Metakrezol: 88 mikrogram (µg)

Sodyum asetat trihidrat: 1.59 mg/1ml

Mannitol: 43 mg/ml içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde çözelti
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BYETTA, yetişkinlerin Tip 2 diyabet tedavisinde;

- metformin monoterapisi,
- sülfonilüre monoterapisi,
- tiyazolidindion monoterapisi,
- metformin+sülfonilüre ikili tedavisi ya da
- metformin+tiyazolidindion ikili tedavisinden herhangi biri ile maksimum tolere edilebilir dozlara rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda, kombinasyon şeklinde endikedir.

BYETTA, metformin ve/veya pioglitazon ile kombine ya da tek başına bazal insülin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamamış yetişkin Tip 2 diyabet hastalarında bazal insüline ek olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

BYETTA tedavisi, tolerabiliteyi iyileştirmek için, en az bir ay süreyle günde iki kez 5 mikrogram eksenatid dozuyla başlatılmalıdır. Glisemik kontrolün daha da iyileştirilmesi için eksenatid dozu günde iki kez 10 mikrograma kadar artırılabilir. Günde iki kez 10 mikrogramdan yüksek dozlar önerilmemektedir.

BYETTA, her dozda 5 veya 10 mikrogram eksenatid içeren kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi olarak mevcuttur.

Uygulama sıklığı ve süresi:

BYETTA sabah ve akşam öğünlerinden (veya yaklaşık 6 saat veya daha fazla arayla günün iki ana öğününden) önceki 60 dakikalık zaman diliminin herhangi bir anında uygulanabilir. BYETTA öğün sonrasında **uygulanmamalıdır**. Eğer bir enjeksiyon unutulmuşsa, tedavi planlanmış bir sonraki doz ile sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:

Her doz subkütan enjeksiyon olarak uyluk, karın veya üst kola uygulanmalıdır.

BYETTA ve bazal insülin, iki ayrı enjeksiyon olarak uygulanmalıdır.

Kalem kullanımına ait talimatlar için bölüm 6.6' ya ve ayrıca Kullanma Talimatı'nın devamında yer alan talimatlara bakınız.

BYETTA, halen metformin, bazal insülin, pioglitazon ve/veya sülfonilüre kullanmakta olan Tip 2 diyabet hastaları için önerilmektedir. Mevcut tedavisine bir bazal insülin eklenen hastalar BYETTA kullanmaya devam edebilir. BYETTA mevcut metformin ve/veya pioglitazon tedavisine eklendiğinde, tek başına metformin ile kıyaslandığında hipoglisemi riskinde bir artışa neden olmadığından, mevcut metformin dozuna devam edilebilir. BYETTA sülfonilüre tedavisine ilave edildiğinde, hipoglisemi riskini azaltmak için, sülfonilüre dozunda bir azaltmaya gidilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

BYETTA, bazal insülinle kombine halde kullanıldığında, bazal insülin dozu değerlendirilmelidir. Yüksek hipoglisemi riski bulunan hastalarda bazal insülin dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Hastanın kendisinin izlediği glisemi değerlerine bağlı olarak BYETTA dozunun gün bazında ayarlanması gerekli değildir. Ancak, sülfonilüre dozunun ayarlanması için hastanın kan glukoz değerlerini izlemesi gerekli olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Hafif derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak), BYETTA için doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak), 5 mikrogramdan 10 mikrograma doz artırımına dikkatle geçilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Son dönem böbrek hastalığı veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak) BYETTA kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda BYETTA için doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: 18 yaşın altındaki hastalarda eksenatidin güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

Güncel mevcut bilgi bölüm 5.2 de tanımlanmıştır. Ancak pozoloji için bir öneri yapılmamaktadır.

Geriatrik popülasyon: BYETTA, 70 yaş üzeri hastalarda dikkatle kullanılmalı ve 5 mikrogramdan 10 mikrograma doz artırımına dikkatle geçilmelidir. 75 yaş üzeri hastalarda klinik deneyim çok kısıtlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BYETTA, Tip 1 diyabet hastalarında veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

BYETTA intravenöz veya intramusküler enjeksiyonla uygulanmamalıdır.

Böbrek yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliğinde diyalize girmekte olan hastalarda, tek doz BYETTA 5 mikrogram istenmeyen gastrointestinal advers reaksiyonların sıklığını ve ciddiyetini artırmıştır. Son dönem böbrek hastalığı veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak) BYETTA kullanılması önerilmemektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim çok kısıtlıdır (bkz. bölüm 4.2).

Seyrek olarak, serum kreatininde artış, böbrek yetmezliği, bazen hemodiyalizi gerektiren kötüleşmiş kronik böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliğini kapsayan değişmiş böbrek fonksiyonu olayları spontan olarak rapor edilmiştir. Bu olayların bazıları, bulantı, kusma, ve/veya diyare dahil hidrasyonu etkileyen olayları yaşayan ve/veya böbrek fonksiyonu/hidrasyon durumunu etkilediği bilinen tıbbi ürünleri alan hastalarda meydana gelmiştir. Eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-II antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve diüretiklerdir. Destekleyici tedavi ve BYETTA dahil, potansiyel neden olan tıbbi ürünlerin kullanımının kesilmesi ile değişmiş böbrek fonksiyonunun geri döndüğü gözlenmiştir.

Ağır gastrointestinal hastalık

BYETTA gastroparezi de dahil olmak üzere, ağır gastrointestinal hastalıkları bulunan hastalarda araştırılmamıştır. Kullanımı sırasında yaygın olarak bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal advers reaksiyonlar ile karşılaşılabilir. Bu nedenle BYETTA'nın ağır gastrointestinal hastalıkları bulunan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Akut pankreatit

BYETTA kullanan Tip 2 diyabet hastalarında seyrek olarak spontan akut pankreatit geliştiği bildirilmiştir ve olguların bazılarında akut pankreatit ile BYETTA kullanımının ilişkili olabileceği şüphesi mevcuttur. Pankreatitin destekleyici tedavi ile iyileştiği gözlenmiştir fakat çok seyrek olarak nekrotizan ya da hemorajik pankreatit ve/veya ölüm rapor edilmiştir. Bu nedenle, BYETTA kullanımında akut pankreatit semptomları yönünden dikkatli olunmalıdır. Hastalar, akut pankreatitin belirgin semptomu olan sürekli, şiddetli abdominal ağrı konusunda bilgilendirilmelidir. Kusmanın eşlik ettiği veya etmediği açıklanamayan, ısrarlı, ciddi abdominal ağrı durumlarında tıbbi değerlendirme yapılmalı, pankreatit şüphesi var ise BYETTA ve diğer şüpheli ilaçlar kesilmelidir.

Birlikte kullanılan tıbbi ürünler

BYETTA'nın gastrik boşaltmayı azaltıcı etkisi oral olarak uygulanan tıbbi ürünlerin absorpsiyon hızı ve boyutunu azaltabilir. BYETTA hızlı gastrointestinal absorpsiyon gerektiren ve dar

terapötik orana sahip oral tıbbi ürünleri kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. BYETTA ile birlikte bu gibi tıbbi ürünlerin alımı için özel kullanma önerileri bölüm 4.5 de verilmiştir.

BYETTA'nın, D-fenilalanin türevleri (meglitinidler), alfa-glukozidaz inhibitörleri, dipeptidil-peptidaz-4 inhibitörleri veya diğer GLP-1 reseptör agonistleri ile birlikte kullanımı araştırılmadığından önerilmemektedir.

VKİ < 25 olan hastalar

Vücut Kütle İndeksi (VKİ) ≤ 25 olan hastalarda deneyim kısıtlıdır.

Hızlı kilo kaybı

Eksenatid ile tedavi edilen klinik çalışma hastalarının yaklaşık %5'inde haftada 1.5 kg'dan fazla ağırlık azalması gözlenmiştir. Bu orandaki ağırlık kaybı zararlı sonuçlar doğurabilir.

Hipoglisemi

BYETTA, bir sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, hipoglisemi görülme sıklığı plasebonun sülfonilüre ile kombinasyonunda gözlenene kıyasla artmıştır. Klinik çalışmalarda, sülfonilüre ile kombinasyon tedavisi alan orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla hipoglisemi görülme sıklığı artmıştır. Sülfonilüre kullanımına eşlik eden hipoglisemi riskini azaltmak için, sülfonilüre dozunda azaltmaya gidilmesi düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol'den daha az sodyum içerir; yani esasen "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

Bu tıbbi ürün her dozda 43 mg/ml mannitol içerir; yani esasen "mannitol içermediği" kabul edilebilir.

Bu tıbbi ürün, alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metakrezol maddesini içermektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BYETTA'nın gastrik boşalmayı yavaşlatıcı etkisi, oral uygulanan tıbbi ürünlerin emilim miktar ve hızını azaltabilir. Dar terapötik aralığı olan veya dikkatli klinik izleme gerektiren tıbbi ürünler almakta olan hastalar yakından izlenmelidir. Bu tıbbi ürünler, BYETTA enjeksiyonu ile ilişkili olarak standardize bir şekilde alınmalıdır. Eğer bu gibi tıbbi ürünler yemekle birlikte alınıyorsa, hastalara, mümkünse BYETTA'nın uygulanmadığı bir öğün ile almaları tavsiye edilmelidir.

Antibiyotikler gibi, etkililik eşik konsantrasyonlarına özellikle bağımlı olan oral tıbbi ürünler için, hastalara bu ilaçları BYETTA enjeksiyonundan en az bir saat önce almaları tavsiye edilmelidir.

Proton pompa inhibitörleri gibi midede bozunmaya karşı hassas maddeler içeren enterik formülasyonlar, BYETTA enjeksiyonundan en az 1 saat önce veya enjeksiyondan 4 saat sonra alınmalıdır.

Digoksin, lisinopril ve varfarin

Eksenatidten 30 dakika sonra digoksin, lisinopril veya varfarin, uygulandığında, t_{maks} değerinde yaklaşık 2 saatlik bir gecikme gözlenmiştir. C_{maks} ve EAA değerlerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Ancak, pazara sunulduğu tarihten bu yana, BYETTA ile eşzamanlı varfarin kullanımı sırasında Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR)'da artış bildirilmiştir. Varfarin

ve/veya kumarol türevleri kullanan hastalarda BYETTA'ya başlanacağı sırada ve doz artışı yapılacağı zaman INR yakından izlenmelidir.(bkz. Bölüm 4.8)

Metformin veya sülfonilüreler

BYETTA'nın, metformin veya sülfonilürelerin farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi olması beklenmez. Bu nedenle, bu tıbbi ürünlerin alınma zamanlarında BYETTA enjeksiyonu ile ilişkili bir kısıtlama yoktur.

Parasetamol: Parasetamol, ekstenatidin gastrik boşalma üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için model olarak kullanılmış bir tıbbi üründür. 10 mikrogram BYETTA enjeksiyonu ile birlikte 1000 mg parasetamol verildiğinde, BYETTA enjeksiyonundan sonra 0. ve 1., 2. ve 4. saatlerde parasetamolün eğri altında kalan alan (EAA) sırasıyla %21, %23, %24 ve %14 düşüş göstermiştir; C_{maks} sırasıyla %37, %56, %54 ve %41 azalmış; t_{maks} kontrol dönemindeki değer olan 0.6 saatten sırasıyla 0.9, 4.2, 3.3 ve 1.6 saate artmıştır. Parasetamol, BYETTA enjeksiyonundan 1 saat önce verildiğinde, parasetamolün EAA, C_{maks} ve t_{maks} değerlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu çalışma sonuçlarına dayanılarak parasetamolün doz ayarı gerekli değildir.

Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri

Günde iki kez BYETTA 10 mikrogram, tek doz lovastatin (40 mg) ile eş zamanlı olarak uygulandığında, tek başına uygulanan lovastatine kıyasla, lovastatin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık olarak %40 ve %28 düşmüş ve t_{maks} 4 saat civarında gecikmiştir. 30 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, BYETTA ve HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin birlikte kullanılması lipid profillerindeki istikrarlı değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir (bkz. bölüm 5.1). Her ne kadar önceden belirlenmiş bir doz ayarlaması gerekli olmasa da, bireyler LDL-C veya toplam kolesterolindeki olası değişikliklerin farkında olmalıdırlar. Lipid profilleri düzenli olarak izlenmelidir.

Etinil estradiol ve levonorgestrel

BYETTA (günde iki kez 10 mikrogram) uygulamasından bir saat önce alınan oral kontraseptif kombinasyonu (30 mikrogram etinil estradiol ve 150 mikrogram levonorgestrel), etinil estradiol veya levonorgestrel'in EAA, C_{maks} veya C_{min} değerlerini değiştirmemiştir. Oral kontraseptifin BYETTA'dan 30 dakika sonra uygulanması, EAA değerini etkilememiştir fakat etinil estradiol C_{maks} değerinde %45, levonorgestrel C_{maks} değerinde %27-41 azalma ve gastrik boşalmada uzama nedeniyle t_{maks} değerinde 2-4 saat gecikme olmuştur. C_{maks} değerindeki azalmanın klinik anlamlılığı sınırlıdır ve oral kontraseptifler için doz ayarlaması gerekli değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebelik oluşursa BYETTA ile tedaviye son verilmelidir.

Gebelik dönemi

BYETTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. BYETTA gebelik döneminde kullanılmamalıdır; bunun yerine insülin kullanımı önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Eksanatidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. BYETTA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsanlar üzerinde fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere yönelik bir çalışma yapılmamıştır. BYETTA, sülfonilüre grubu ilaçlar ya da bir bazal insülin, ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipogliseminin bir sonucu olarak bozulabilir. Bu durumda hastalara araba ya da makine kullanırken hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar başlıca gastrointestinalle ilişkilidir (bulantı, kusma ve diyare). En sık rapor edilen tek advers reaksiyon bulantı tedavinin başlatılmasıyla ilişkili olup zamanla azalmaktadır. BYETTA sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında hastalar hipoglisemi yaşayabilmektedir. BYETTA ile en fazla ilişkili advers reaksiyonlar hafif ve orta şiddettedir. Günde iki kez eksenatid kullanımı pazarlanmaya başladıktan sonra akut pankreatit ve akut böbrek yetmezliği çok seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Faz 3 çalışmalarında bildirilmiş olan advers reaksiyonlar Tablo 1’de listelenmektedir.

Tablo, $\geq 5\%$ görülme sıklığı ile ortaya çıkan ve insülin veya plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla BYETTA ile tedavi edilen hastalarda daha sık olarak görülen advers reaksiyonları listelemektedir. Tablo aynı zamanda, $\geq 1\%$ ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve/veya ≥ 2 kat görülme sıklığı ile ortaya çıkan ve insülin veya plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla BYETTA ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonları da içermektedir.

İstenmeyen etkiler, aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $1/1,000$); çok seyrek ($1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor), izole raporlar dahil.

Tablo 1: Uzun dönem faz 3 kontrollü çalışmalarda bildirilmiş advers reaksiyonlar¹ ve spontan advers reaksiyonlar³

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek³: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın¹: Hipoglisemi (metformin ve sülfonilüre ile birlikte)², hipoglisemi (sülfonilüre ile birlikte)

Yaygın¹: İştah azalması

Seyrek³: Genellikle bulantı, kusma ve/veya diyare ile ilişkili dehidrasyon.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın¹: Baş ağrısı², baş dönmesi

Yaygın olmayan³: Tat alma bozukluğu

Seyrek³: Somnolans

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın¹: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın¹: Dispepsi, abdominal ağrı, gastroözofajiyal reflü, abdominal şişkinlik

Yaygın olmayan³: Geğirme, kabızlık, karında şişlik bildirilmiştir.

Seyrek³: Akut pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın¹: Hiperhidroz²

Seyrek³: Alopesi, maküler döküntü, papüler döküntü, kaşıntı ve/veya ürtiker, anjiyonörotik ödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrek³: Serum kreatininde artış, böbrek yetmezliği, kötüleşmiş kronik böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliğini kapsayan değişmiş böbrek fonksiyonu

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın¹: Gerginlik hissi, asteni², enjeksiyon bölgesi reaksiyonları^{1,3}

Laboratuvar Bulguları:

Yaygın: Kilo kaybı¹

Bilinmiyor: Varfarin ile birlikte kullanıldığında INR'de artış. Bazı bildirimler kanama ile ilişkilendirilmiştir

¹ Plasebo, insülin glargin veya %30 çözünebilir insülin aspart / %70 insülin aspart protamin kristal (bifazik insülin aspart)²-a karşı, hastaların BYETTA veya karşılaştırma ürününe ilave olarak metformin, tiyazolidinedion veya sülfonilüre aldıkları karşılaştırmalı kontrollü bir Faz 3 klinik çalışmadan alınmış veriler.

(N=1788 BYETTA ile tedavi edilen - tedavi amaçlı (TA) hastalar)

² Metformin ve sülfonilürenin birlikte alındığı insülin-karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda, bu advers reaksiyonların görülme sıklıkları insülin ve BYETTA ile tedavi edilen hastalarda benzer olmuştur.

³ Pazarlaması sonrası raporlar

BYETTA, bazal insulin tedavisi ile kombinasyon halinde kullanıldığında gözlenen diğer yan etkilerin insidansı ve türleri; eksenatidin monoterapi olarak, metformin ve/veya sülfonilüre veya bir tiyazolidinedion ile birlikte kullanımı ile ilgili olarak yapılan kontrollü klinik çalışmalarda görülenler ile benzer olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı***Hipoglisemi***

BYETTA ve bir sülfonilüre grubu ilaç ile tedavi edilen (metformin ile birlikte ya da metformin olmadan) hastaların çalışmalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında hipoglisemi görülme sıklığı artmıştır (%23.5 ve %25.2'ye karşı %12.6 ve %3.3) ve bunun BYETTA ve sülfonilürenin

dozlarına bağılı olduğu görünmektedir. Eksenatid, metformin ile birlikte ya da metformin olmadan, tiyazolidindion ile kombinasyon halinde kullanıldığında, plaseboya kıyasla hipoglisemi sıklığında ya da şiddetinde klinik olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir. Eksenatid ve plasebo tedavisi gören hastaların sırasıyla %11 ve %7'sinde hipoglisemi bildirilmiştir.

Hipoglisemi epizodlarının çoğu hafif ile orta şiddette olmuş ve tümü oral karbonhidrat uygulaması ile ortadan kalkmıştır.

30 haftalık bir çalışmada, BYETTA ya da plasebo mevcut bazal insülin tedavisine (insülin glargin) eklendiğinde, bazal insülin dozu, hipoglisemi riskini en aza indirmek için protokol tasarımına uygun şekilde HbA1c değeri \leq %8,0 olan hastalarda %20 azaltılmıştır. Her iki tedavi kolunda da doz, hedef açlık plazma glukoz düzeylerine ulaşmak üzere titre edilmiştir (bkz. bölüm 5,1). Plasebo grubuna kıyasla BYETTA alan hastalarda hipoglisemi epizodlarının insidansında klinik olarak anlamlı farklar yoktu (sırasıyla %25 ve %29). BYETTA kolunda majör hipoglisemi epizodları yaşanmamıştır.

BYETTA ve metformin ya da metformin artı tiyazolidindion ile uygulanan mevcut tedaviye insülin lispro protamin süspanasyonu veya insülin glargin eklenen 24 haftalık bir çalışmada, en az bir minör hipoglisemik epizod yaşayan hastaların insidansı sırasıyla %18 ve %9 olup, bir hastada majör hipoglisemi bildirilmiştir. Mevcut tedavisi bir sülfonilüreyi içeren hastalarda, en az bir minör hipoglisemik epizod yaşayan hastaların oranı sırasıyla %48 ve %54'tü ve bir hasta majör hipoglisemi bildirmiştir.

Bulantı

En sık bildirilen advers reaksiyon bulantıdır. 5 veya 10 mikrogram BYETTA ile tedavi edilen hastaların, genel olarak %40-50'si en az bir epizod bulantı bildirmiştir. Bulantı epizodlarının çoğunluğu hafif ila orta şiddette ve doza bağılı şiddette olmuştur. Tedaviye devam edilmesiyle, başlangıçta bulantısı olan hastaların çoğunda sıklık ve şiddet azalmıştır.

Uzun-sürelili kontrollü çalışmalarda (16 hafta veya daha uzun), advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranları BYETTA ile tedavi edilen hastalarda %8, plasebo verilen hastalarda %3 ve insülin ile tedavi edilen hastalarda %1 olmuştur. BYETTA ile tedavi edilen hastalarda en sık olarak tedavinin bırakılmasına neden olan advers olaylar bulantı (hastaların %4'ü) ve kusma (%1) olmuştur. Plasebo verilen veya insülin ile tedavi edilen hastaların <%1'i bulantı ve kusma nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

82 haftalık, açık etiketli uzatma çalışmalarda, BYETTA ile tedavi edilen hastalar, kontrollü çalışmalarda gözlenenlerle benzer türde advers olaylar yaşamışlardır.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Uzun süreli kontrollü çalışmalarda (16 hafta veya daha uzun) BYETTA verilen hastaların yaklaşık %5.1'inde enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif olmuş ve genellikle BYETTA tedavisinin bırakılmasına yol açmamıştır.

İmmünojenisite

Protein ve peptid yapıda farmasötik müstahzarların potansiyel immünojenik özellikleri ile bağlantılı olarak, BYETTA tedavisini takiben, hastalarda anti-eksenatid antikorları gelişebilir.

Antikor gelişen hastaların çoğunda, antikor titrasyonları zaman ile düşerek, 82 haftalık süre boyunca düşük düzeyde kalmıştır.

Antikor pozitif hastaların toplam yüzdesi klinik çalışmalar boyunca tutarlı kalmıştır. Eksenatide karşı antikor gelişen hastalar, daha fazla enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına eğilimli iken (örn. Ciltte kızarıklık ve kaşıntı) anti-eksenatid antikoru gelişmeyen hastalardaki ile benzer oran ve türde advers olaylar yaşamışlardır. 3 plasebo kontrollü çalışmada (n=963), hastaların %38'inde 30. haftada düşük düzeyde anti-eksenatid antikor titrasyonu saptanmıştır. Bu grup için, glisemik kontrol (HbA_{1c}) düzeyi genel olarak antikor titrasyonu saptanmayanlarda gözlenenle karşılaştırılabilir olmuştur. Bununla birlikte, hastaların %6'sında 30. haftada daha yüksek antikor titrasyonu bulunmuştur. Bu %6'nın yaklaşık yarısında (kontrollü çalışmalarda BYETTA verilen toplam hastaların %3'ü) BYETTA'ya belirgin bir glisemik yanıt görülmemiştir. İnsülin-karşılaştırmalı 2 kontrollü çalışmada (n=475), antikor titrasyonundan bağımsız olarak, BYETTA ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırılabilir etkililik ve advers olaylar gözlenmiştir.

Uzun dönem kontrollü olmayan bir çalışmadan alınan antikor-pozitif örneklerin incelenmesi benzer endojen peptidlerle (glukagon veya GLP-1) anlamlı çapraz reaksiyon ortaya çıkarmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirti ve semptomları, şiddetli bulantı, şiddetli kusma ve kan glukoz konsantrasyonlarında hızla düşüşü içerir. Doz aşımı durumunda, hastanın klinik belirti ve semptomlarına uygun destekleyici tedavi (mümkünse parenteral) başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde oral kullanılan ilaçlar, diğer kan glukozunu düşüren ilaçlar, insülinler hariç
ATC kodu: A10BX04

Etki mekanizması

Eksenatid glukagon benzeri peptid-1'in (GLP-1) reseptör agonisti olup glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'in antihiperglisemik etkilerini gösterir. Eksenatid amino asit dizilişi kısmen insan GLP-1 ile örtüşür. Eksenatidin bilinen insan GLP-1 reseptörüne in vitro bağlandığı ve aktive ettiği gösterilmiştir, etki mekanizmasına siklik AMP ve/veya diğer intrasellüler iletişim yolları aracılık etmektedir.

Eksenatid glukoz - bağımlı olarak meydana gelen benzer şekilde pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır. Kan şekeri konsantrasyonları düşüncü, insülin sekresyonu yavaşlar. Eksenatid, tek başına metformin ile birlikte kullanıldığında, plasebo ile birlikte metformin

kullanımına göre hipoglisemi görülme sıklığında bir artış gözlenmemiştir ve bu da glukoz - bağımlı insülinotropik mekanizmasını destekler (bkz. bölüm 4.4).

Eksenatid, Tip 2 diyabette uygun olmayan şekilde yükselmiş glukagon sekresyonunu baskılar. Düşük glukagon konsantrasyonları hepatik glukoz çıkışının azalmasına yol açar. Ancak eksenatid, hipoglisemiye karşı normal glukagon yanıtını ve diğer hormon yanıtlarını bozmaz.

Eksenatid, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve böylece yiyeceklerle alınan glukozun dolaşıma geçiş hızını azaltır.

Farmakodinamik etkiler

BYETTA, Tip 2 diyabetli hastalarda tokluk ve açlık glukoz konsantrasyonlarının her ikisini de anında ve uzun süreli düşürücü etkileriyle glisemiyi kontrol altına alır.

Klinik etkililik

BYETTA'nın arkaplan tedavisi olarak metformin, bir sulfonilüre veya her ikisi ile birlikte kullanımına ilişkin çalışmalar

Klinik çalışmalar 3945 hasta ile yapılmıştır (2997'si eksenatid ile tedavi edilmiştir). Bunların %56'sı erkek ve %44'ü kadındır. 319 hasta (230'u eksenatid ile tedavi edilmiştir) 70 yaş ve üzeri ve 34 hasta (27'si eksenatid ile tedavi edilmiştir) 75 yaş ve üzeridir.

BYETTA, metformin, sulfonilüre ya da her ikisi ile birlikte üçlü kombinasyon şeklinde kullanıldığı 3 plasebo kontrollü çalışmada 30 hafta boyunca tedavi edilen hastalarda HbA_{1c} ve vücut ağırlığını düşürmüştür. HbA_{1c} değerlerindeki bu düşüşler, genel olarak tedavinin başlatılmasından sonra 12. haftada gözlenmiştir (bkz. Tablo 2). HbA_{1c}'deki düşüş uzun süre korunmuş ve kilo kaybı, günde iki kez 10 mikrogram alan, hem plasebo-kontrollü çalışmaları hem de aynı çalışmaların kontrolsüz uzatma dönemlerini (n=137) tamamlayan hastaların alt grubunda en az 82 hafta boyunca devam etmiştir.

Tablo2: 30 haftalık plasebo kontrollü çalışmaların birleştirilmiş sonuçları (tedavi amaçlı hastalar)

	Plasebo	Günde iki kez BYETTA 5 mikrogram	Günde iki kez BYETTA 10 mikrogram
N	483	480	483
Başlangıç HbA _{1c} (%)	8.48	8.42	8.45
Başlangıçtan itibaren HbA _{1c} değişimi (%)	0.08	-0.59	-0.89
HbA _{1c} ≤ %7 olan hastaların oranı (%)	7.9	25.3	33.6
HbA _{1c} ≤ %7 olan, tedaviyi tamamlayan hastaların oranı (%)	10.0	29.6	38.5
Başlangıç kilosu (kg)	99.26	97.10	98.11
Başlangıçtan itibaren kilo değişimi (kg)	-0.65	-1.41	-1.91

İnsülin-karşılaştırmalı çalışmalarda, BYETTA (4 hafta süreyle 5 mikrogram günde iki kez, ardından 10 mikrogram günde iki kez) metformin ve sulfonilüre ile kombine olarak kullanıldığında HbA_{1c} düşüşü ölçüldüğünde, glisemik kontrolü anlamlı şekilde (istatistiksel ve klinik olarak) iyileştirmiştir. Bu tedavi etkisi 26-haftalık bir çalışmada insülin glarginin etkisi (ortalama insülin dozu 24.9 IU/gün, çalışma sonunda doz aralığı 4-95 IU/gün) ve 52-haftalık bir

çalışmada bifazik insülin aspartın etkisi (ortalama insülin dozu 24.4 IU/gün, çalışma sonunda doz aralığı 3-78 IU/gün) ile karşılaştırılabilir olmuştur. BYETTA, HbA_{1c} değerlerini %8.21 (n=228) ve %8.6 (n=222)'dan %1.13 ve %1.01 düşürürken, insülin glargin %8.24 (n= 227)'ten %1.10 ve bifazik insülin aspart %8.67 (n=224)'den %0.86 düşürmüştür. BYETTA ile 26 haftalık çalışmada 2.3 kg (%2.6) ve 52 haftalık çalışmada 2.5 kg (%2.7) kilo kaybı elde edilirken, insülin ile tedavi kilo alımıyla ilişkilendirilmiştir. Tedavi farkları (BYETTA eksi karşılaştırma ilacı) 26 haftalık çalışmada -4.1 kg ve 52 haftalık çalışmada -5.4 kg olmuştur. Yedi-noktalı, kişinin kendi kendine izlediği kan glukoz profilleri (yemeklerden önce ve sonra ve sabah saat 3:00'de), yemekten sonraki periyotlarda kan glukoz değerlerinin BYETTA enjeksiyonundan sonra insüline göre anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir. BYETTA ile karşılaştırıldığında insülin alan hastalarda, yemek öncesi kan glukoz konsantrasyonları genellikle daha düşük olmuştur. BYETTA ve insülin için ortalama günlük kan glukoz değerleri benzerdir. Bu çalışmalarda hipoglisemi görülme sıklığı BYETTA ve insülin tedavisinde benzer olmuştur.

Arka plan tedavi olarak metformin, bir tiyazolidindion ya da her ikisinin uygulandığı BYETTA çalışmaları

İki plasebo kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir: bu çalışmalardan biri 16, diğeri 26 haftalık süreye sahip olup, metformin ile ya da olmadan mevcut tiyazolidindion tedavisine eklenerek sırasıyla 121 ve 111 hasta BYETTA, 112 ve 54 hasta plasebo tedavisi görmüştür. BYETTA alan hastaların %12'si bir tiyazolidindion ve BYETTA tedavisi görürken %82'si tiyazolidindion, metformin ve BYETTA almıştır. BYETTA (4 hafta boyunca günde iki kez 5 µg ve bunu takiben günde iki kez 10 µg), 16 haftalık çalışmada plaseboya kıyasla başlangıç HbA_{1c} değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüşe yol açarken (+%0.1'e kıyasla -%0,7) kiloda da anlamlı düşüşler kaydedilmiştir (0 kg'a kıyasla -1,5). 26 haftalık çalışmada da plaseboya kıyasla başlangıç HbA_{1c} değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerle benzer bulgular elde edilmiştir (-%0,1'e kıyasla -%0,8). Başlangıçtan sonlanma noktasına değişiklik açısından kiloda anlamlı bir fark kaydedilmemiştir (-0,8 kg'a karşı -1,4 kg).

BYETTA, bir tiyazolidindion ile kombinasyon halinde uygulandığında, plasebonun tiyazolidindionla kombinasyon halinde kullanıldığındaki hipoglisemi insidansı benzer bulunmuştur. > 65 yaşındaki ve böbrek yetmezliği olan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Gözlenen diğer advers olayların insidansı ve türü, bir sülfonilüre, metformin ya da her ikisiyle yapılan 30 haftalık kontrollü klinik çalışmalarda gözlenene benzerdi.

Bazal insülinle kombinasyon halinde BYETTA çalışmaları

30 haftalık bir çalışmada, BYETTA (4 hafta süreyle günde iki kez 5 µg, bunu takiben günde iki kez 10 µg) ya da plasebo, insülin glargin tedavisine eklenmiştir (metformin, pioglitazon ile veya olmadan, ya da her ikisi ile). Çalışma sırasında her iki tedavi kolunda da insülin glargin dozu, yaklaşık 5,6 mmol/l'lik açlık plazma glukoz düzeylerini hedefleyecek şekilde mevcut klinik uygulamayı yansıtan bir algoritma kullanılarak titre edilmiştir. Gönüllülerin ortalama yaşı 59 olup ortalama diyabet süresi 12,3 yıldır.

Çalışmanın sonunda, BYETTA (n=137) ile HbA_{1c} ve kiloda, plaseboya kıyasla (n=122) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. BYETTA, HbA_{1c} düzeyini başlangıçtaki %8,3'ten %1,7 azaltırken plasebo HbA_{1c}'de %8,5'lik başlangıç düzeyine kıyasla %1,0 düşüşle sonuçlanmıştır. HbA_{1c} <%7 ve ≤%6,5 olan hastaların oranı BYETTA ile %56 ve %42 iken

plasebo ile %29 ve %13 idi. BYETTA ile başlangıç 95 kg'dan 1,8 kg kilo kaybı gözlenirken, plasebo ile başlangıç 94 kg düzeylerinden 1,0 kg kilo artışı kaydedilmiştir. BYETTA kolunda, insülin dozu günlük 13 birim artırılırken plaseboda günlük 20 birim artış yapılmıştır. BYETTA açlık serum glukoz düzeyini 1,3 mmol/l azaltırken plasebo ile bu düşüş 0,9 mmol/l olmuştur.

Plasebo koluna kıyasla BYETTA kolunda kahvaltıdan (- 0,2 mmol/l karşısında - 2,0) ve akşam yemeğinden (+ 0,1 mmol/l karşısında - 1,6) sonra gözlenen kan glukozu dalgalanmaları anlamlı şekilde azalmış ve gün ortasında tedaviler arasında herhangi bir fark kaydedilmemiştir.

BYETTA ve metformin, metformin ve sülfonilüre ya da metformin ve pioglitazon ile uygulanan mevcut tedaviye insülin lispro protamin süspansiyonu veya insülin glargin eklenen 24 haftalık bir çalışmada, HbA1c'de, başlangıç %8,2 düzeyine kıyasla sırasıyla %1,2 (n=170) ve %1,4 (n=167) düşüş kaydedilmiştir.. Başlangıç değerleri sırasıyla 102 kg ve 103 kg olan hastalar arasında insülin lispro protamin süspansiyonu alan hastalarda 0,2 kg, insülin glargin alan hastalarda ise 0,6 kg kilo artışı gözlenmiştir.

Açlık lipitleri

BYETTA lipid parametreleri üzerine bir advers etki göstermemiştir. Kilo kaybı ile birlikte trigliseridlerde bir düşüş eğilimi gözlenmiştir.

Beta-hücre fonksiyonu

BYETTA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, beta-hücre fonksiyonları için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-B) ve proinsülin-insülin oranı gibi ölçümler kullanılarak beta-hücre fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bir farmakodinamik çalışma, Tip 2 diyabetli hastalarda (n=13) intravenöz glukoz bolus uygulamasına yanıt olarak birinci faz insülin sekresyonunun düzeldiğini ve ikinci faz insülin sekresyonunda iyileşme olduğunu göstermiştir.

Vücut ağırlığı

52 haftaya kadar uzun süreli kontrollü çalışmalarda, BYETTA ile tedavi edilen hastalarda bulantı oluşumundan bağımsız olarak vücut ağırlığında bir azalma görülmesine rağmen bulantı ortaya çıkan grupta azalma daha fazla olmuştur (ortalama azalma 2.4 kg' a karşı 1.7 kg).

Eksenatid uygulanmasının, iştaktaki azalma ve tokluk duygusundaki artışa bağlı olarak gıda tüketimini azalttığı gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tip 2 diyabetli hastalarda subkütan uygulamayı takiben, eksanatid medyan doruk plazma konsantrasyonlarına 2 saatte ulaşır. Subkütan 10 mikrogram eksanatid dozu uygulanması sonrasında ortalama doruk eksanatid konsantrasyonu (C_{maks}) 211 pg/ml ve genel ortalama eğri altında kalan alan ($EAA_{0-\infty}$) 1036 pg•sa/ml olmuştur. Eksanatide maruziyet 5 ila 10 mikrogram terapötik doz aralığında doğrusal orantılı artmıştır. Eksanatidin karın, uyluk veya üst kola subkütan uygulanması ile benzer emilim gözlenmiştir.

Dağılım:

Eksenatidin subkütan tek bir doz uygulanması sonrasındaki ortalama görünen dağılım hacmi 28 litredir.

Biyotransformasyon:

Eksenatid, ağırlıklı olarak böbreklerden glomerüler filtrasyon ve bunu takiben renal tübüllerde proteolitik yıkım ile atılmaktadır. Karaciğerin metabolizma ve atılımdaki muhtemel rolü, karaciğer hasarlı sıçan modellerinde incelenmiş ve bozulmuş karaciğer fonksiyonunun eksenatidin atılımını değiştirmedeği belirlenmiştir. Bu nedenle, eksenatid metabolizmasının esas yolunun renal metabolizma olduğu sonucuna varılmıştır.

Uygulama sonrası sıçanlardan alınan idrar örneklerinin analizi, belirgin intakt eksenatid konsantrasyonları göstermede başarısız olmuş ve filtrasyondan sonra renal tübülde geri emilim ve proteolitik yıkımın olabileceğini göstermiştir. Metabolizma, fare, sıçan, tavşan, maymun , ve insan doku kaynaklı böbrek membran preparasyonlarının in vitro analizi ile incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, eksenatid metabolizmasının, bütün bu türlerde, renal tübüllerde gerçekleştiğini göstermiştir. Proteolizin eksenatid metabolizmasının temel yolağı olması muhtemeldir.

Eksenatidin idrardaki metabolitleri izole edilmemiş ve belirlenmemiştir. Uyuşturulmuş sıçanlarda, hayvan başına 20 mg'a kadar intravenöz ve subkutan dozlarla, plazmada eksenatidin majör in vivo metabolitlerine rastlanmamıştır. Her iki uygulama yolu sonrasında da dolaşımda bulunan temel eksenatid ile bağlantılı bileşen, eksenatid ana molekülünün kendisidir. Eksenatidin üriner metabolitleri muhtemelen küçük peptidler ve amino asitlerden oluşmaktadır.

Eksenatid, molekül ağırlığı 4186.6 Dalton olan küçük bir peptiddir; ağırlıklı olarak böbreklerden glomerüler filtrasyon ve bunu takiben renal tübüllerde proteolitik yıkım ile atılır. Buna karşılık, daha büyük proteinler, proteoliz ile ya da reseptör-aracılı endositoz ile hücreiçine alımı takiben karaciğerde elimine olur. Klinik öncesi değerlendirmeler, eksenatid metabolizmasının böbrekte tübüller içerisinde ve bunu takip eden idrarla atılım vasıtasıyla gerçekleştiğini gösterdiğinden, eksenatid metabolizmasını değerlendirmek için başka bir çalışma yapılmamıştır.

Eliminasyon:

Klinik çalışmalarda eksenatidin ortalama sanal klerensi 9 l/saat ve ortalama terminal yarılanma ömrü 2.4 saattir. Eksenatidin bu farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsızdır.

Klinik dışı çalışmalar eksenatidin ağırlıklı olarak glomerüler filtrasyon ve ardından proteolitik degradasyon ile atıldığını göstermiştir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Hafif (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) ve orta (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak) derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilere kıyasla eksenatid klerensi hafifçe azalmıştır (hafif derecede böbrek yetmezliğinde %13 azalma ve orta derecede böbrek yetmezliğinde %36 azalma). Son dönem böbrek yetmezliğinde diyaliz görmekte olan hastalarda klerens %84 gibi anlamlı düzeyde azalmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği: Akut veya kronik karaciğer yetmezliği tanısı bulunan hastalarda bir farmakokinetik çalışma düzenlenmemiştir. Eksenatid başlıca böbrek yoluyla atılmaktadır, bu nedenle hepatik fonksiyonların eksenatid kan konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmemektedir.

Cinsiyet ve ırk: Cinsiyet ve ırkın eksenatid farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

Yaşlılar: Yaşlılarda uzun süreli kontrollü veriler kısıtlıdır fakat 75 yaşa kadar artan yaşlarda eksenatid maruziyetinde belirgin bir değişiklik öngörülmemektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmada, eksenatid (10 mikrogram) uygulaması 75-85 yaş arası 15 yaşlı hasta 45-65 yaş arası 15 hasta ile karşılaştırıldığında büyük ihtimalle daha yaşlı grupta renal fonksiyonda azalma ile ilgili olarak ortalama eksenatid EAA'sında %36'lık artış ile sonuçlanmıştır (bkz.bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon: Tip 2 diyabetli ve yaşları 12 ve 16 arasındaki 13 hastada yapılan bir tek-doz farmakokinetik çalışmasında, eksenatid uygulaması (5 mikrogram) sonucu, ortalama EAA değeri (%16 düşük) ve C_{maks} değeri (%25 düşük) yetişkin hastalarda elde edilen değerlere kıyasla daha düşük olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi veya genotoksosite çalışmaları, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Karsinojenik potansiyel:

2 yıl süreyle eksenatid verilen dişi sıçanlarda, insanlardaki klinik maruziyetinin 130 katı bir eksenatid plazma maruziyet düzeyi ortaya koyan en yüksek dozda, 250 mikrogram/kg/gün, benign tiroid C-hücre adenomu görülme sıklığında artış gözlenmiştir. Bu görülme sıklığı sağ kalma açısından düzeltildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Erkek sıçanlarda veya her iki cinsiyetteki farelerde tümörojenik yanıt görülmemiştir.

Üreme toksisitesi:

Hayvan çalışmaları fertilitate veya gebelik açısından doğrudan zararlı etkilere işaret etmemiştir. Orta dönem gebelik sırasında yüksek eksenatid dozları, iskelete etki etmiş ve farelerde ve tavşanlarda fetal büyümeyi azaltmıştır. Son dönem gebelik sırasında ve emzirme döneminde yüksek eksenatid dozlarına maruz kalan farelerde neonatal büyüme azalmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Metakrezol
Mannitol
Glasiyel asetik asit
Sodyum asetat trihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

2-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanması koşulu ile ürünün raf ömrü 36 aydır.

Oda sıcaklığında saklanmak koşulu ile ürünün açıldıktan sonra raf ömrü 30 gündür.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanımdan önce:

2-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.

Dondurulmamalıdır.

Kullanıma başladıktan sonra:

25°C'nin altında saklayınız.

Kalem ucuna iğne takılı olarak saklamayınız.

İşıktan korumak için kapağın kalemin ucuna geri takılması gerekir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk (bromobutil) piston, kauçuk disk ve alüminyum emniyet kapsüllü Tip I cam kartuş.

Her kartuş tek kullanımlık bir kalem-enjektöre (kalem) yerleştirilmiştir.

Her kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi, yaklaşık 2.4 ml, 60 dozluk, steril ve koruyuculu çözelti içerir.

1 adet kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içeren ambalajlarda.

Enjeksiyon iğneleri ambalaja dahil değildir.

BYETTA kalem ile 29, 30 veya 31 gauge (0.25-0.33 mm çap) ve 12.7 mm, 8 mm veya 5 mm uzunluğunda tek kullanımlık enjeksiyon iğneleri kullanılabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hasta, her enjeksiyondan sonra kullanmış olduğu iğneyi atması konusunda uyarılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım talimatı

BYETTA yalnız bir hastanın kullanımı içindir.

BYETTA kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemini kullanmak için, Kullanma Talimatının devamındaki Kalem Kullanma Kılavuzuna bakınız.

Kalem, iğne takılı olmadan saklanmalıdır.

BYETTA, çözeltinin bulanık olması ve/veya çözeltide parçacıklar görünmesi halinde kullanılmamalıdır.

BYETTA donmuşsa kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi

Maslak - İstanbul

Tel: (0212) 335 89 00

Faks: (0212) 286 2496

e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

136/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.06.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 07.07.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ