Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/107/byetta-10mg-40-ml-sc-kullanima-hazir-dolu-enjektor
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A10BX04

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) sentetik 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 88 mikrogram (µg) metakrezol içerir.
Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol'den daha az sodyum içerir; yani esasen "sodyum içermez".

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, Tip 2 diyabet tedavisinde, metformin ve/veya sülfonilüre'nin maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda, metformin ve/veya sülfonilüre ile kombinasyon şeklinde 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 önceki 60 dakikalık zaman diliminin herhangi bir anında (veya yaklaşık 6 saat veya daha fazla arayla günün iki ana öğününde) 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, halen metformin ve/veya sülfonilüre kullanmakta olan Tip 2 diyabet hastaları için önerilmektedir. BYETTA mevcut metformin 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).

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.

BYETTA'nın tiyazolidindionlar ile kombine kullanımı hakkında kısıtlı deneyim mevcuttur (bkz. bölüm 5.1).

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).

Geriyatrik 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, beta hücre harabiyetine bağlı olarak insülin tedavisine ihtiyaç duyan Tip 2 diyabet hastalarında kullanılmamalıdır.

BYETTA'nın intravenöz veya intramusküler enjeksiyonu önerilmemektedir.

Son dönem böbrek yetmezliğinde diyalize girmekte olan hastalarda, tek doz BYETTA 5 mikrogram istenmeyen gastrointestinal etkilerin 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.

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 farmakolojik bileşikleri alan hastalarda meydana gelmiştir. Eş zamanlı kullanılan bileşikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-II antagonistleri, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve diüretiklerdir. Destekleyici tedavi ile BYETTA dahil, potansiyel neden olan bileşiklerin kesilmesi ile değişmiş böbrek fonksiyonunun geri dönüştüğü gözlenmiştir.

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.

BYETTA kullanan Tip 2 diyabetli hastalarda 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.

BYETTA'nın insülin, D-fenilalanin türevleri (meglitinidler) veya alfa-glukozidaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı araştırılmadığından önerilememektedir.

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

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

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

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 tehlikeli sonuçlar doğurabilir.

<u>Hipoglisemi</u>: 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.

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. BYETTA, hızlı gastointestinal emilim gerektiren tıbbi ürünler kullanan hastlarda dikkatle kullanılmalıdır. 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.

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.

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.

Parasetamol: Parasetamol, eksenatidin 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 alanda (EAA) sırasıyla %21, %23, %24 ve %14 düşüş olmuştur; C_{maks} sırasıyla %37, %56, %54 ve %41 azalmış; t_{maks} 0.6 saatten itibaren sırasıyla 0.9, 4.2, 3.3 ve 1.6 saat sonraki kontrol periyotlarında artmıştır. Parasetamol, BYETTA enjeksiyonundan 1 saat önce verildiğinde, parasetamolün EAA, C_{maks} ve t_{maks} değerlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu çalışma sonuçlarına dayanılarak parasetamol doz ayarı gerekli değildir.

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 değişiklikle ilişkilendirilmemiştir (bkz. bölüm 5.1). Her ne kadar önceden belirlenmiş bir doz ayarlaması gerekli olmasa da, bireyler LDL-C veya toplam kolesterollerindeki olası değişikliklerin farkında olmalıdırlar. Lipid profilleri düzenli olarak izlenmelidir.

Digoksin, lisinopril ve varfarin: Eksenatidden 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).

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)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
BYETTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksistesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. BYETTA gebelik döneminde kullanılmamalıdır; bunun yerine insülin kullanımı önerilmektedir. Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebelik oluşursa, BYETTA ile tedaviye son verilmelidir.

Laktasyon dönemi
Eksenatidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. BYETTA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Farelerde, günlük 6, 68 veya 760 mikrogram/kg subkütan dozlarla yapılan fertilite çalışmalarında, erkekler çiftleşme öncesi ve sırasında 4 hafta boyunca ve dişiler gebeliğin 7. gününe kadar çiftleşme öncesi ve sırasında 2 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Günlük 760 mikrogram/kg dozda üreme yeteneği üzerinde hiç bir advers etki gözlenmemiştir. Bu sistemik doz, eğri altı alan esas alındığında insanlar için tavsiye edilen günlük maksimum 20 mikrogram dozun 390 katıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere yönelik bir çalışma yapılmamıştır. BYETTA, sülfonilüre grubu ilaçlar ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipogliseminin bir sonucu olarak bozulabilir. Bu durum bu becerilerin özel önlem gösterdiği koşullarda risk oluşturabilir (örn. araç sürme ve makine kullanma). Hastaların araç sürmesi esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları önerilmelidir. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı semptomlarını az olarak fark eden veya hiç fark etmeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu durumlarda araç kullanılması önerilmez. Sülfonilüre grubu ilaçların kullanımı ile ilişkili hipoglisemi riskini azaltmak için, sülfonilüre grubu ilaçların dozunun azaltılması düşünülebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Faz 3 çalışmalarında bildirilmiş olan advers reaksiyonlar Tablo 1'de listelenmektedir.
Tablo, ≥ %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, ≥ %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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10,000 ila < 1/1,000); çok seyrek (< 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).Tablo 1: Uzun dönem faz 3 kontrollü çalışmalarda bildirilmiş advers reaksiyonlar[1]

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Çok yaygın: Hipoglisemi (metformin ve sülfonilüre ile birlikte) [2], hipoglisemi (sülfonilüre ile birlikte)
Yaygın: İştah azalması

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş ağrısı [2], baş dönmesi

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare
Yaygın: Dispepsi, abdominal ağrı, gastroözofajiyal reflü, abdominal şişkinlik
Yaygın olmayan: Akut pankreatit [3]

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın: Hiperhidroz [2]

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Yaygın: Gerginlik hissi, asteni [2]

Araştırmalar
Yaygın: Kilo kaybı

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

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

[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] Daha önce alıntı yapılan kritere uymamaktadır; akut pankreatit vakaları tüm tedavi gruplarında yaygın olmayan sıklıkta görülmüştür.

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

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 bağlı şekilde olmuştur. Tedaviye devam edilmesiyle, başlangıçta bulantısı olan hastaların çoğunda sıklık ve şiddet azalmıştır.

Uzun-süreli 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 çalışmalarında, 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. cillte 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.

Spontan bildirimler: BYETTA'nın pazara sunulduğu tarihten bu yana, aşağıdaki ilave advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi bozuklukları:
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:
Seyrek: Genellikle bulantı, kusma ve/veya diyare ile ilişkili dehidrasyon.

Sinir sistemi bozuklukları:
Yaygın olmayan: Tat alma bozukluğu
Seyrek: Somnolans

Gastrointestinal bozukluklar:
Yaygın olmayan: Geğirme, kabızlık, flatulans, pankreatit vakaları bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:
Seyrek: Serum kreatininde artış, böbrek yetmezliği, kötüleşmiş kronik böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliğini kapsayan değişmiş böbrek fonksiyonu (bkz. bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku bozuklukları:
Seyrek: Alopesi, maküler döküntü, papüler döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem

Araştırmalar:
Varfarin ile birlikte kullanıldığında INR'de artış. Bazı bildirimler kanama ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.5).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
BYETTA ile yapılan bir klinik çalışmada tip 2 diyabetli üç hastanın her biri 100 mikrogram s.c (maksimum tavsiye edilen dozun on katı)lık bir aşırı doza maruz kalmışlardır. Doz aşımı belirti ve semptomları, şiddetli bulantı, şiddetli kusma ve kan glukoz konsantrasyonlarında hızla düşüşü içerebilir. Üç hastanın birinde parenteral glukoz uygulama gerektiren ciddi hipoglisemi ile karşılaşılmıştır. Üç hasta da herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadan iyileşmiştir. Doz aşımı durumunda, hastanın klinik belirti ve semptomlarına uygun destekleyici tedavi (mümkünse parenteral) başlatılmalıdır.

Hipoglisemi kayıtsızlık, konfüzyon, çarpıntı, baş ağrısı, terleme, baş dönmesi, titreme ve kusma ile ilişkili olabilir. Eğer bu semptomlar meydana gelirse, düşük kan glukozunun düzeltilmesi için yeterli önlemler alınmalıdır (oral karbonhidratlar). Nöbet, bilinç kaybı veya koma ile ilişkili daha ciddi hipoglisemi, intravenöz glukoz uygulanması ile tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diğer kan glukozu düşürücü 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 yolakları aracılık etmektedir.

Eksenatid glukoza-bağımlı olarak pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır. Kan şekeri konsantrasyonları düşünce, 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 glukoza-bağımlı insülinotropik mekanizmasına bağlı olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Eksenatid, Tip 2 diyabette uygun olmayan şekilde yükselmiş glukagon sekresyonunu baskılar. Düşük glukagon konsantrasyonları azalan hepatik glukoz çıkışına 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
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, sülfonilüre 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 genişletilmiş kontrolsüz çalışmaları (n=137) tamamlayan hastaların alt grubunda en 82 hafta boyunca devam etmiştir.
Tablo 2: 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
$HbA_{1c} \leq$ %7 olan hastaların oranı (%)	7.9	25.3	33.6
$HbA_{1c} \leq$ %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

16 hafta süreli, plasebo kontrollü çalışmada mevcut tiyazolidindion tedavisine, metformin ile ya da metformin olmadan, BYETTA (n=121) veya plasebo (n=112) ilave edilmiştir. BYETTA (4 hafta süreyle günde iki kez 5 mikrogram, ardından günde iki kez 10 mikrogram), plasebo ile kıyaslandığında, kiloda olduğu kadar (-1.5'e karşı -0.2 kg) HbA_{1c} başlangıç değerlerinde de (% -0.8'e karşı + %0.1) istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır. BYETTA, bir tiyazolidindion ile birlikte kullanıldığında, hipoglisemi görülme sıklığı, plasebo ile tiyazolidindionun birlikte kullanımı ile benzer olmuştur. 65 yaş üzeri hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda deneyim kısıtlıdır.

İnsülin-karşılaştırmalı çalışmalarda, BYETTA (4 hafta süreyle 5 mikrogram günde iki kez, ardından 10 mikrogram günde iki kez) metformin ve sülfonilüre 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.

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

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.

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, iştahtaki 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, eksenatid medyan doruk plazma konsantrasyonlarına 2 saatte ulaşır. Subkütan 10 mikrogram eksenatid dozu uygulanması sonrasında ortalama doruk eksenatid konsantrasyonu (C_{maks}) 211 pg/ml ve genel ortalama eğri altında kalan alan ($EAA_{0-\infty}$) 1036 pg•sa/ml olmuştur. Eksenatide maruziyet 5 ila 10 mikrogram terapötik doz aralığında doğrusal orantılı artmıştır. Eksenatidin 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:
Klinik dışı çalışmalar eksenatidin ağırlıklı olarak glomerüler filtrasyon ve ardından proteolitik degradasyon ile atıldığını göstermiştir.

Eliminasyon:
Klinik çalışmalarda eksenatidin ortalama görünen klerensi 9 l/saat ve ortalama terminal yarı ömrü 2.4 saattir. Eksenatidin bu farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsızdır.

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'da %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.

0-12 yaş aralığına ait veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi veya genotoksisite çalışmalarına dayalı olan, 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 fertilite veya gebelik açısından doğrudan zararlı etkilere işaret etmemiştir. Orta dönem gebelik sırasında yüksek eksenatid dozları, iskelete etki etmiş ve farelerde ve tavşanlarda fötal 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

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

2-8ºC 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:
2-8ºC arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.
Dondurulmamalıdır.

Kullanıma başladıktan sonra:
25˚C'nin altında saklayınız.Kalem ucuna iğne takılı olarak saklamayınız.
Işıktan 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.
Kalem Kullanma Kılavuzunda verilen kullanma talimatlarına dikkatle uyulmalıdır.
Kalem, iğne takılı olmadan saklanmalıdır.

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

BYETTA donmuşsa kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza
No: 4 Kat:3
34662 Altunizade – İSTANBUL

Tel: 0 216 554 00 00
Faks: 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

125/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.07.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

28 Mart 2011