

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LYXUMIA 10 mcg Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her doz (0,2 mL) 10 mikrogram (mcg) liksisenatid (50 mcg/mL) içerir.

Yardımcı maddeler:

Her doz 540 mikrogram metakrezol içerir.

Sodyum asetat trihidrat 3,5 mg/mL

Sodyum hidroksit çözeltisi y.m. pH 4.5 (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LYXUMIA, erişkin hastalarda, oral glukoz düşürücü ilaçlar ve/veya bazal insülin ile bunların diyet ve egzersiz ile beraber yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı durumlarda kombinasyon olarak Tip 2 Diabetes Mellitusun tedavisinde endikedir (Farklı kombinasyonlar ile toplanan veriler için Bölüm 4.4 ve 5.1’e bakınız).

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu: 14 gün boyunca günde tek doz olmak üzere 10 mikrogram LYXUMIA’dır.

İdame dozu: İdame dozu, 15. günden itibaren başlamak üzere günde tek doz 20 mikrogram LYXUMIA’dır. İdame tedavisi için LYXUMIA 20 mikrogram enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır kalem bulunmaktadır.

LYXUMIA, günün herhangi bir öğününden önceki 1 saat içinde, günde bir kez uygulanır. Tercihen LYXUMIA enjeksiyonu her gün en uygun olduğu düşünülerek seçilmiş olan aynı öğünden önce uygulanır. LYXUMIA’nın bir dozu kaçırılırsa, bir sonraki öğünden önceki bir saat içinde enjekte edilmelidir.

LYXUMIA mevcut metformin tedavisine ilave edildiğinde, metformin dozu değiştirilmeden devam edilebilir.

LYXUMIA mevcut sülfonilüre veya bazal insülin tedavisine ilave edildiğinde hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya bazal insülin dozunun azaltılması düşünülebilir. LYXUMIA artmış hipoglisemi riski nedeniyle bazal insülin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon olarak verilmemelidir. (bkz. Bölüm 4.4).

LYXUMIA kullanımı özel bir kan şekeri takibi gerektirmez. Ancak, sülfonilüre veya bazal insülin ile kombine olarak kullanıldığında, sülfonilüre veya bazal insülinin dozunu ayarlamak için kan glukoz düzeyi takibi veya hastanın kendi kan glukoz düzeyini takip etmesi gerekebilir.

Uygulama şekli:

LYXUMIA, subkutan enjeksiyon yoluyla kalça, karın veya üst kol bölgesine uygulanır. LYXUMIA intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 mL/dak.) veya son evre böbrek hastalığı olan hastalara ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu popülasyonda LYXUMIA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde LYXUMIA'nın etkililik ve güvenliliği henüz değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa bağlı doz ayarlaması gerekmez.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'deki listede yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Kendisinde veya aile öyküsünde medüller tiroid karsinomu olan hastalarda veya çoklu endokrin neoplazma sendromu tip 2 olan hastalarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tip 1 Diabetes Mellitus hastalarında LYXUMIA kullanımına ilişkin terapötik deneyim olmadığından bu hastalarda kullanılmamalıdır. LYXUMIA, diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Akut pankreatit

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri kullanımı akut pankreatit geliştirme riskinin yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir. Nedensel bir ilişkili olmamasına rağmen liksisenatid ile raporlanmış birkaç akut pankreatit vakası bulunmaktadır. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları konusunda bilgilendirilmelidir: inatçı, şiddetli karın ağrısı. Eğer pankreatit şüphesi varsa, liksisenatid kullanımı durdurulmalıdır; eğer akut pankreatit doğrulanırsa, liksisenatid kullanımına yeniden başlanmamalıdır. Pankreatit geçmişi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Şiddetli gastrointestinal hastalık

GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Liksisenatid, şiddetli gastroparezi de dahil olmak üzere, şiddetli gastrointestinal hastalıkları olan hastalarda çalışılmamıştır, bu nedenle bu hastalarda liksisenatid kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dak.) veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır. LYXUMIA, orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Şiddetli renal yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hipoglisemi

LYXUMIA'yı sülfonilüre veya bir bazal insülin ile birlikte alan hastalarda hipoglisemi riski artabilir. Hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya bazal insülin dozlarının azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). LYXUMIA, artan hipoglisemi riskine bağlı olarak bazal insülin ve sülfonilüre ile kombinasyon olarak verilmemelidir.

Eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünler

Liksisenatid ile mide boşalmasında gecikme, oral olarak uygulanan tıbbi ürünlerin emilim hızını azaltabilir.

LYXUMIA, hızlı gastrointestinal emilim ya da dikkatli klinik gözlem gerektiren veya terapötik penceresi dar olan oral ilaçlar alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tip ilaçların kullanımı ile ilgili özel gereklilikler Bölüm 4.5'de verilmektedir.

Çalışılmamış popülasyonlar

Liksisenatid ile dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri kombinsayonu çalışılmamıştır.

Dehidrasyon

LYXUMIA ile tedavi edilen hastalar gastrointestinal advers reaksiyonlar ile ilişkili olarak potansiyel dehidrasyon riskine karşı uyarılmalı ve sıvı retansiyonuna karşı önlemler alınmalıdır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün alerjik reaksiyonlara neden olabilen metakrezol maddesi içerir.

Bu tıbbi ürün her kalemde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Liksisenatid bir peptiddir ve sitokrom P450 ile metabolize edilmez. *In vitro* çalışmalarda liksisenatid sitokrom P450 izozimleri ya da insanda test edilen taşıyıcıların aktivitelerini etkilememiştir.

Liksisenatid ile gastrik boşalmada gecikme olması oral yolla uygulanan ilaçların emilim oranlarını düşürebilir. Terapötik penceresi dar veya dikkatli klinik gözlem gerektiren ilaçlar kullanan hastalar, özellikle liksisenatid tedavisinin başlangıcında yakından izlenmelidir. Bu ilaçlar liksisenatid ile birlikte kullanılırken standart bir şekilde alınmalıdır. Bu ilaçlar yemek ile birlikte alınıyorsa, hastalara, bu ilaçlarını mümkünse liksisenatidin uygulanmadığı öğün ile almaları önerilmelidir.

Antibiyotikler gibi etkililiği eşik konsantrasyonlara bağlı oral ilaçlar için hastalara bu ilaçları liksisenatid enjeksiyonundan en az 1 saat önce veya 4 saat sonra alması önerilmelidir.

Midede parçalanmaya duyarlı maddeler içeren mide içeriğine dirençli formülasyonlar liksisenatid enjeksiyonundan en az 1 saat önce veya 4 saat sonra alınmalıdır.

Parasetamol

Parasetamol, liksisenatidin gastrik boşalmaya etkisini değerlendirmek için model tıbbi ürün olarak çalışılmıştır. Tek doz 1.000 mg parasetamol uygulamasından sonra uygulama zamanından bağımsız olarak (liksisenatid enjeksiyonundan önce veya sonra) parasetamol EAA ve $t_{1/2}$ değerleri değişmemiştir. 10 mikrogram liksisenatid enjeksiyonundan 1 veya 4 saat sonra uygulandığında, parasetamol C_{maks} değeri sırasıyla % 29 ve % 31 azalmış ve medyan t_{maks} sırasıyla 2 ve 1,75 saat gecikmiştir. İdame dozu olan 20 mikrogram ile t_{maks} değerinin daha fazla gecikmesi ve C_{maks} değerinin daha fazla azalması öngörülmektedir.

Liksisenatid uygulamasından 1 saat önce uygulandığında parasetamol C_{maks} ve t_{maks} değerlerinde bir etki gözlenmemiştir.

Bu sonuçlar temelinde parasetamol için doz ayarlamasına gerek görülmemektedir ancak, liksisenatid uygulamasından 1-4 saat sonra uygulandığında t_{maks} değerinde gözlenen gecikme hızlı etkililik gerektiğinde dikkate alınmalıdır.

Oral kontraseptifler

10 mikrogram liksisenatid enjeksiyonundan 1 saat önce veya 11 saat sonra alınan tek doz oral kontraseptif ilaç (etinil östradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) uygulamasından sonra, etinil östradiol ve levonorgestrel için C_{maks} , EAA, $t_{1/2}$ ve t_{maks} değerlerinde değişiklik olmamıştır.

Liksisenatid uygulamasından 1 saat önce veya 4 saat sonra oral kontraseptif uygulanması etinil östradiol ve levonorgestrel için EAA ve $t_{1/2}$ değiştirmezken etinil östradiol için C_{maks} sırasıyla % 52 ve % 39, levonorgestrel için ise C_{maks} sırasıyla % 46 ve % 20 azalmış ve medyan t_{maks} 1 ila 3 saat gecikmiştir.

C_{maks} değerindeki azalmanın klinik anlamı sınırlıdır ve oral kontraseptifler için doz ayarlaması gerekmez.

Atorvastatin

Liksisenatid 20 mikrogram ve atorvastatin 40 mg 6 gün boyunca sabahları eş zamanlı uygulandığında, atorvastatine maruziyet etkilenmezken C_{maks} % 31 azalmış ve t_{maks} 3,25 saat gecikmiştir.

Atorvastatin akşam, liksisenatid sabah uygulandığında t_{maks} için böyle bir artış gözlenmemiş ancak EAA ve C_{maks} sırasıyla % 27 ve % 66 artmıştır.

Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir, bu nedenle liksisenatid ile beraber kullanıldığında atorvastatinin dozunun ayarlaması gerekmez.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri

25 mg varfarinin tekrarlanan 20 mikrogram liksisenatid dozuyla eş zamanlı uygulanmasından sonra, EAA veya INR (International Normalised Ratio - Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) üzerinde herhangi bir etki görülmezken, C_{maks} % 19 oranında azalmış, t_{maks} 7 saat gecikmiştir.

Bu sonuçlar temelinde, liksisenatid ile beraber uygulandığında varfarinin dozunun ayarlaması gerekmez; ancak, liksisenatid ile tedaviye başlanırken ya da sonlandırılırken varfarin ve/veya kumarin türevi alan hastaların INR değerlerinin sık izlenmesi önerilmektedir.

Digoksin

Kararlı durumda 20 mcg liksisenatid ve 0,25 mg digoksinin eş zamanlı uygulanmasından sonra, digoksin EAA değeri etkilenmemiştir. Digoksinin t_{maks} değeri 1,5 saat gecikmiş ve C_{maks} değeri % 26 oranında azalmıştır.

Bu sonuçlar temelinde, liksisenatid ile beraber uygulandığında digoksin dozunun ayarlaması gerekmez.

Ramipril

20 mikrogram liksisenatid ile 5 mg ramipril 6 gün boyunca eş zamanlı uygulamasından sonra, ramiprilin EAA değeri % 21 oranında artarken, C_{maks} değeri % 63 oranında azalmıştır. Aktif metabolitin (ramiprilat) EAA ve C_{maks} değerleri etkilenmemiştir. Ramipril ve ramiprilat için t_{maks} yaklaşık 2,5 saat gecikmiştir.

Bu sonuçlar temelinde, liksisenatid ile beraber uygulandığında ramipril dozunun ayarlaması gerekmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LYXUMIA doğum kontrolü uygulamayan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

LYXUMIA'nın gebelerde kullanımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.) İnsanlar için potansiyel riski bilinmemektedir. LYXUMIA gebelik süresince kullanılmamalıdır. LYXUMIA yerine insülin kullanılması önerilmektedir. Hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebelik gelişirse, LYXUMIA tedavisi sonlandırılmalıdır.

Laktasyon dönemi

LYXUMIA'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. LYXUMIA emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, doğurganlık üzerinde doğrudan zararlı bir etki göstermemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LYXUMIA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir düzeydedir. Sülfonilüre veya bazal insülin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, hastalar araç veya makine kullanırken hipoglisemiyi önlemek için gerekli önlemleri almak konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8.İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En az 2.600 hastaya tek başına veya metformin ya da bir sülfonilüre ile (metformin ile birlikte veya metforminsiz) ya da bazal insülin ile birlikte (metforminli/metforminsiz veya sülfonilürel/sülfonilüresiz) plasebo veya aktif kontrollü geniş ölçekli 8 faz III çalışmasında LYXUMIA kullanılmıştır.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, kusma ve diyare olmuştur. Bu reaksiyonlar çoğunlukla hafif ve geçicidir.

Ek olarak, hipoglisemi (LYXUMIA bir sülfonilüre ve/veya bir bazal insülin ile birlikte kullanıldığında) ve baş ağrısı ortaya çıkmıştır.

LYXUMIA kullanan hastaların % 0,4'ünde alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi

Tablo 1'de plasebo ve aktif kontrollü faz III çalışmalarında tedavi süresinin tamamında bildirilen advers reaksiyonların listesi bulunmaktadır. Tablo, insidansı % 5 üzerinde olup LYXUMIA ile tedavi gören hastalarda karşılaştırılan diğer ürünler ile tedavi gören hastalara göre daha sık ortaya çıkan advers reaksiyonları göstermektedir. Ayrıca Tablo LYXUMIA grubunda görülme sıklığı $\geq$ % 1 olup tüm karşılaştırma gruplarındaki sıklığın 2 katından fazla ortaya çıkan advers reaksiyonları da içermektedir.

Advers reaksiyonların sıklığı şöyle tanımlanmıştır: 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 verilerle sıklığı hesaplanamıyor).

Her sistem organ sınıfında istenmeyen etkiler azalan sıklıkta sıralanmıştır.

Tablo 1: Plasebo ve aktif kontrollü faz III çalışmalarında tedavi süresince (toplam tedavi süresi $\geq$ 76 hafta olan çalışmalarda 24 haftalık temel tedavi süresinin sonrasını da kapsayacak şekilde) bildirilen advers reaksiyonlar.

Sistem Organ Sınıfı	Görülme Sıklığı			
	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		İnfluenza Üst solunum yolu enfeksiyonu Sistit Viral enfeksiyon		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi (sülfonilüre ve/veya bazal insülin ile kombinasyonda)	Hipoglisemi (tek başına metformin ile kombinasyonda)		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi Somnolans		
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı Kusma Diyare	Dispepsi		Mide boşalmasının gecikmesi

Hepato-bilier hastalıkları			Kolelitiazis Kolesistit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Ürtiker	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Enjeksiyon yerinde kaşıntı		

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Hipoglisemi

Monoterapide LYXUMIA alan hastalarda semptomatik hipoglisemi, liksisenatid kullanan hastalarda % 1,7, plasebo kullanan hastalarda % 1,6 olarak bildirilmiştir. LYXUMIA, tek başına metformin ile kombinasyon halinde kullanıldığında semptomatik hipoglisemi tedavi süresince liksisenatid alan hastalarda % 7 plasebo alan hastalarda % 4,8 olarak bildirilmiştir.

LYXUMIA'yı sülfonilüre ve metformin ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda semptomatik hipoglisemi, tüm tedavi periyodu boyunca liksisenatid alan hastaların % 22'sinde plasebo alan hastaların % 18,4'ünde bildirilmiştir (mutlak fark % 3,6). LYXUMIA'yı bazal insülin ile metformin veya metformin olmadan kombinasyon halinde kullanan hastalarda semptomatik hipoglisemi, tüm tedavi periyodu boyunca liksisenatid alan hastaların % 42,1'inde plasebo alan hastaların % 38,9'unda bildirilmiştir (mutlak fark % 3,2).

Tüm tedavi periyodu boyunca, LYXUMIA sadece sülfonilüre ile verildiğinde, semptomatik hipoglisemi görülme sıklığı % 22,7 iken, plasebo alan hastalarda % 15,2 olarak bildirilmiştir (mutlak fark % 7,5). LYXUMIA sülfonilüre ve bazal insülinle verildiğinde, semptomatik hipoglisemi görülme sıklığı % 47,2 iken, plasebo alan hastalarda bu rakam % 21,6 olarak bildirilmiştir (mutlak fark % 25,6).

Genel olarak, plasebo kontrollü faz III çalışmaların tüm tedavi periyodu boyunca şiddetli semptomatik hipoglisemi insidansı yaygın değildir (liksisenatid hastalarında % 0,4, plasebo hastalarında % 0,2).

Gastrointestinal hastalıkları

24 haftalık temel tedavi periyodunda en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı ve kusma olmuştur. Bulantı insidansı liksisenatid grubunda (% 26,1) plasebo grubundan (% 6,2) daha yüksek; kusma insidansı liksisenatid grubunda (% 10,5) plasebo grubundan (% 1,8) daha yüksek bildirilmiştir. Çoğunlukla hafif ve geçici olan bu advers reaksiyonlar tedaviye başlandıktan sonra ilk 3 hafta içinde görülmüştür. Tedavinin ilerleyen haftalarında giderek azalmışlardır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

24 haftalık temel tedavi periyodunda LYXUMIA kullanan hastaların % 3,9'unda, plasebo kullanan hastaların % 1,4'ünde enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildirilmiştir. Reaksiyonların çoğu hafif olup genellikle tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

İmmünojenite

Protein ve peptid içeren tıbbi ürünlerin potansiyel olarak immünojenik özelliklere sahip olması ile uyumlu olarak, LYXUMIA tedavisi ardından hastalar antiliksisenatid antikor geliştirebilir; plasebo kontrollü çalışmalarda 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda liksisenatid kullanan hastaların % 69,8'inde antikor durumunun pozitif olduğu saptanmıştır. 76 haftalık tedavi periyodunun sonunda pozitif antikor gelişen hasta oranı benzer bulunmuştur. Antikor durumu pozitif olan hastaların 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda % 32,2'sinde ve 76 haftalık tedavi periyodu sonunda % 44,7'sinde antikor konsantrasyonu alt nicelik sınırının üzerinde bulunmuştur. Tedavi sonlandırıldıktan sonra antikor durumu pozitif olan az sayıda hasta antikor durumu açısından izlenmiştir; oran ilk 3 ay içinde yaklaşık % 90'a, 6 ayda ve sonrasında yaklaşık % 30'a düşmüştür.

Antikor durumundan (pozitif veya negatif) bağımsız olarak başlangıca göre HbA_{1c} değişimi benzer bulunmuştur.

HbA_{1c} ölçümü yapılan liksisenatid ile tedavi edilmiş hastaların % 79,3'ünde ya antikor durumu negatif ya da antikor konsantrasyonu alt nicelik sınırının altında bulunmuştur. Hastaların diğer % 20,7'sinin ölçülebilir düzeyde antikor konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. En yüksek antikor konsantrasyonuna sahip olan hasta alt grubunda (% 5,2) 24 ve 76. haftalarda HbA_{1c} değerinde ortalama düzelme klinik olarak anlamlı düzeyde olmuş fakat glisemik yanıtta değişkenlik saptanmış ve hastaların % 1,9'unda HbA_{1c} değeri düşmemiştir.

Bireysel bir hasta için antikor durumu (pozitif veya negatif) HbA_{1c} düşmesi açısından belirleyici değildir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının insidansında artış dışında (tüm tedavi periyodu boyunca antikor durumu pozitif olan hastalarda % 4,7, antikor durumu negatif olan hastalarda ise % 2,5) antikor durumuna bakılmaksızın hastalarda genel güvenlik profilinde fark bulunamamıştır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğu antikor durumundan bağımsız olarak hafif şiddette gözlenmiştir.

Doğal glukagon veya endojen GLP-1'e karşı çapraz reaksiyon görülmemiştir.

Alerjik reaksiyonlar

24 haftalık temel tedavi periyodunda liksisenatid ile ilişkili olabilecek alerjik reaksiyonlar (anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ve ürtiker gibi) liksisenatid kullanan hastaların % 0,4'ünde görülürken bu oranın plasebo kullanan hastalarda % 0,1'den az olduğu bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar; liksisenatid ile tedavi edilen hastaların % 0,2'sinde görülürken, plasebo grubunda görülmemiştir. Bildirilen bu alerjik reaksiyonların çoğu hafif şiddette olmuştur. Liksisenatid ile yürütülen klinik çalışmalarda bir anafilaktoid reaksiyon vakası bildirilmiştir.

Kalp hızı

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir çalışmada, 20 mikrogram liksisenatid uygulanması sonrası kalp hızında geçici bir artış gözlenmiştir. Liksisenatid kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyak aritmiler, özellikle taşikardi (% 0,8 ile <% 0,1) ve palpasyon (% 1,5 ile % 0,8) bildirilmiştir.

Geri çekilme

24 haftalık temel tedavi periyodunda advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma insidansı LYXUMIA grubunda % 7,4 ve plasebo grubunda % 3,2 olmuştur. Liksisenatid grubunda

tedaviyi bırakmaya neden olan en yaygın advers reaksiyonlar bulantı (% 3,1) ve kusma (% 1,2) olmuştur.

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 (TÜFAM)'ne bildirilmesi 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.Doç aşıımı

Klinik çalışmalar sırasında, 13 haftalık bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastalara günde iki kere 30 mikrogram liksisenatid uygulanmıştır. Gastrointestinal hastalıkların insidansında artış gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda, hastanın klinik belirtileri ve semptomları doğrultusunda uygun destek tedavi uygulanmalı ve liksisenatid dozu reçete edilen doza düşürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, insülinler hariç kan şekerini düşüren ilaçlar, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları

ATC kodu: A10BJ03

Etki mekanizması

Liksisenatid seçici bir GLP-1 reseptör agonistidir. GLP-1 reseptörü, pankreasın beta hücrelerinden glukozu bağımlı insülin salgılanmasını arttıran endojen bir inkretin hormon olan doğal GLP-1 tarafından hedeflenen bir reseptördür.

Liksisenatidin etkisi GLP-1 reseptörleri ile özel etkileşimi tarafından düzenlenir ve hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışına yol açar. Liksisenatid kandaki glukoz artığında insülin salgılanmasını uyarır, kan glukoz düzeyi normal iken bu uyarı gerçekleşmediğinden hipoglisemi riski sınırlanır. Buna paralel olarak glukagon salgılanması bastırılır. Hipoglisemi durumunda glukagon salgılanmasından oluşan kurtarma mekanizması korunur.

Liksisenatid mide boşalmasını yavaşlatarak yemek sonrası glukozun dolaşıma geçme hızını düşürür.

Farmakodinamik etkiler

Günde bir kez uygulandığında liksisenatid, tip 2 diyabet hastalarında hızlı ve kalıcı etkisi ile hem tokluk hem de açlık glukoz konsantrasyonunu düşürerek glisemik kontrolü sağlar.

Tokluk glukoz düzeyi üzerindeki bu etkisi, metformin ile kombinasyon halinde günde bir defa alınan liraglutid 1,8 mg ile karşılaştırıldığı 4 haftalık bir çalışma ile doğrulanmıştır. Test yemeği sonrası başlangıca göre plazma glukoz EAA_{0:30-4:30sa} değerindeki azalma liksisenatid grubunda -12,61 sa *mmol/L (-227,25 sa*mg/dL) ve liraglutid grubunda 4,04 sa*mmol/L (-72,83 sa*mg/dL) olmuştur.

Bu aynı zamanda metformin ile birlikte veya metformin olmadan insülin glarjin ile kombinasyon halinde kahvaltıdan önce uygulanan liraglutide karşı 8 haftalık bir çalışmada da doğrulanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

LYXUMIA'nın klinik etkinliği ve güvenliği, tip 2 diyabetli 4.508 hastayı içeren dokuz randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir (2.869 hasta liksisenatid grubuna randomize edilmiştir, % 47,5'i erkek ve % 52,5'i kadın ve 517'si ≥ 65 yaşındadır).

LYXUMIA'nın etkililiği ayrıca iki randomize, açık etiketli, aktif kontrollü çalışmada (eksenatid veya insülin glulisine karşı) ve bir yemek zamanı çalışmasında (toplam 1.067 hasta liksisenatid grubuna randomize edilmiştir) değerlendirilmiştir.

LYXUMIA'nın 70 yaşın üzerindeki hastalardaki etkinliği ve güvenliliği, özel olarak ayrılmış, plasebo kontrollü bir çalışmada ele alınmıştır (176 hasta, ≥ 75 yaş arası 62 hasta dahil olmak üzere liksisenatid grubuna randomize edilmiştir).

Ek olarak, çift kör, plasebo kontrollü bir kardiyovasküler sonuç çalışmasına (ELIXA), daha önce akut koroner sendromu olan 6.068 tip 2 diyabet hastası katılmıştır (3.034'ü liksisenatid grubuna randomize edilmiştir; bunların 198'i ≥ 75 yaşında ve 655'i orta derecede böbrek yetmezliği olan hastadır).

Tamamlanan Faz III çalışmalarında, 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda hasta popülasyonunun en az % 90'ının günde bir kez 20 mikrogram LYXUMIA idame dozunda kalabildiği gözlenmiştir.

Glisemik kontrol

Oral antidiyabetiklere ek kombinasyon tedavisi

LYXUMIA'nın, metformin, sülfonilüre, pioglitazon veya bunların kombinasyonu ile birlikte kullanımı, 24 haftalık tedavi periyodu sonunda, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c}, açlık ve test yemeği sonrası postprandial 2 saatte plazma glukoz düzeyinde istatistik olarak anlamlı düşüş göstermiştir (Tablo 2 ve 3).

Sabah veya akşam olmak üzere günde tek doz uygulamasında HbA_{1c} düşüşü anlamlı bulunmuştur. HbA_{1c} üzerindeki bu etki 76 haftaya kadar süren uzun süreli çalışmalarda devam etmiştir.

Tedaviye sadece metformin eklenmesi

Tablo 2: Metformin kombinasyonunun plasebo kontrollü çalışmaları (24 haftalık sonuçlar).

Arka plan tedavisi olarak metformin					
	Liksisenatid 20 mikrogram (N= 160)	Plasebo (N= 159)	Liksisenatid 20 mikrogram Sabah (N= 255)	Plasebo Akşam (N= 255)	Plasebo (N= 170)
Ortalama HbA_{1c} (%)					
Başlangıç	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Başlangıca göre değişimin LS* ortalaması	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
HbA_{1c} < % 7,0 hedefine ulaşan hastalar (%)	47,4	24,1	43	40,6	22
Ortalama vücut ağırlığı (kg)					
Başlangıç	90,3	87,86	90,14	89,01	90,4
Başlangıca göre değişimin LS* ortalaması	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

*LS: En küçük kare ortalaması

Aktif kontrollü bir çalışmada, 24 haftalık tedavi periyodu sonunda, günde bir kez uygulanan LYXUMIA HbA_{1c} düzeyinde - % 0,79 azalma sağlarken, günde iki kez uygulanan eksenatid - % 0,96 azalma sağlamıştır; ortalama tedavi farkı % 0,17 (% 95 Güven aralığı: 0,003 – 0,297) olmuştur. HbA_{1c} değerinin % 7'nin altına düşmesi hedefini karşılayan hasta oranı liksisenatid grubunda (% 48,5) ve eksenatid gruplarında (% 49,8) benzer bulunmuştur.

Bulantı insidansı liksisenatid grubunda % 24,5 iken, günde 2 kez uygulanan eksenatid grubunda % 35,1 olmuştur. 24 haftalık temel tedavi periyodunda liksisenatid ile semptomatik hipoglisemi insidansı % 2,5 iken, eksenatid grubunda % 7,9 bulunmuştur.

24 haftalık açık etiketli bir çalışmada, günün ana öğün öncesinde uygulanan liksisenatid, kahvaltı öncesinde uygulanan liksisenatid tedavisi ile HbA_{1c} düşüşü açısından eşdeğer etkililik göstermiştir (Başlangıca göre değişimin en küçük kare ortalaması: -% 0,65'e karşılık -% 0,74). Benzer HbA_{1c} azalması ana öğünün hangisi olduğundan (kahvaltı, öğle yemeği ya da akşam yemeği) bağımsız olarak gözlenmiştir. Çalışma sonunda, HbA_{1c} değerinin % 7'nin altına düşmesi hedefine ulaşan hasta oranı % 43,6 (ana öğün grubu) ve % 42,8 (kahvaltı grubu) olmuştur. Ana öğün grubu ve kahvaltı grubunda sırasıyla bulantı hastaların % 14,7 ve % 15,5; semptomatik hipoglisemi hastaların % 5,8 ve % 2,2'sinde bildirilmiştir.

Tek başına sülfonilüre veya metformin kombinasyonuna ek tedavi

Tablo 3: Sülfonilüre kombinasyonunun plasebo kontrollü çalışması (24 haftalık sonuçlar).

	Arka plan tedavisi olarak sülfonilüre ± metformin	
	Liksisenatid 20 mikrogram (N= 570)	Plasebo (N= 286)
Ortalama HbA_{1c} (%)		
Başlangıç	8,28	8,22
Başlangıca göre değişimin LS* ortalaması	-0,85	-0,1
HbA_{1c} < % 7,0 hedefine ulaşan hastalar (%)	36,4	13,5
Ortalama vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç	82,58	84,52
Başlangıca göre değişimin LS* ortalaması	-1,76	-0,93

*LS: En küçük kare ortalaması

Tek başına pioglitazon veya metformin kombinasyonuna ek tedavi

Bir klinik çalışmada, 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda pioglitazon ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda liksisenatidin metformin ile beraber veya metformin olmadan pioglitazona eklenmesi başlangıca göre HbA_{1c} değerinde % 0,9 azalma sağlarken, bu azalma plasebo grubu için % 0,34 olmuştur.

24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda liksisenatid hastalarının % 52,3'ünde HbA_{1c} değeri % 7'nin altında iken, bu oran plasebo grubunda % 26,4 olmuştur.

24 haftalık temel tedavi periyodunda, liksisenatid grubunda bulantı ve semptomatik hipoglisemi sırası ile % 23,5 ve % 3,4 olarak bildirilirken bu insidanslar plasebo grubunda % 10,6 ve % 1,2 olmuştur.

Bir bazal insüline ek olarak kombinasyon tedavisi

Tek başına bir bazal insülin veya bir bazal insülin ve metformin kombinasyonu ya da bir bazal insülin ve sülfonilüre kombinasyonu ile LYXUMIA kullanımı, test yemeğinden sonra HbA_{1c} değerinde ve tokluktan 2 saat sonra glukoz düzeyinde plaseboya göre istatistik olarak anlamlı düşüşe yol açmıştır.

Tablo 4: Bir bazal insülin kombinasyonunun plasebo kontrollü çalışması (24 haftalık sonuçlar)

	Arka plan tedavisi olarak bazal insülin Tek başına veya metformin kombinasyonu halinde		Arka plan tedavisi olarak bazal insülin Tek başına veya sülfonilüre ile kombinasyon halinde*	
	Liksisenatid 20 mikrogram (N= 327)	Plasebo (N= 166)	Liksisenatid 20 mcg (N= 154)	Plasebo (N= 157)
Ortalama HbA_{1c} (%)	8,39	8,38	8,53	8,53
Başlangıç				
Başlangıca göre değişimin LS** ortalaması	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
HbA_{1c} < %7,0 hedefine ulaşan hastalar (%)	28,3	12	35,6	5,2
Başlangıçta bazal insülin ile ortalama tedavi süresi	3,06	3,2	2,94	3,01
Bazal insülin dozunda (U) ortalama değişim	53,62	57,65	24,87	24,11
Başlangıca göre değişimin LS** ortalaması	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Ortalama vücut ağırlığı (kg)				
Başlangıç	87,39	89,11	65,99	65,6
Başlangıca göre değişimin LS ortalaması	-1,8	-0,52	-0,38	0,06

*Asyalı popülasyonda yapılmıştır.

**LS: En küçük kare ortalaması

İnsülin kullanmamış ve oral antidiyabetik ajanlarla yapılan tedavide yeterli kontrol sağlanamamış hastalarda bir klinik çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma, insülin glarjinin başlanması ve titrasyonunu içeren 12 haftalık hazırlık periyodu ile liksisenatid veya plasebonun insülin glarjin ve metformin ($\pm$ tiyazolidindion) kombinasyonu şeklinde uygulandığı 24 haftalık tedavi periyodundan oluşmuştur. Bu periyotta sürekli insülin glarjin titrasyonu yapılmıştır.

12 haftalık hazırlık periyodunda, insülin glarjin eklenmesi ve titrasyonu HbA1c düzeylerinde yaklaşık % 1 oranında düşüş ile sonuçlanmıştır. Liksisenatidin eklenmesi, HbA1c düzeylerinde anlamlı olarak daha fazla düşüşe yol açmıştır (Liksisenatid grubunda % 0,71 ve plasebo grubunda % 0,40). 24 haftalık tedavi periyodu sonunda, liksisenatid hastalarının % 56,3'ünde ve plasebo grubu hastalarının % 38,5'inde HbA1c düzeyi % 7'nin altına düşmüştür.

24 haftalık tedavi periyodunda, liksisenatid hastalarının % 22,4'ü en az bir semptomatik hipoglisemik olay bildirmiştir; bu oran plasebo grubunda % 13,5 olmuştur. Hipoglisemi insidansı, liksisenatid grubunda esas olarak tedavinin ilk 6 haftası sırasında artmış ve sonrasında plasebo grubu ile benzer bulunmuştur.

Bazal insülin ile 1-3 oral antidiyabetik ajanın kombine edildiği tip 2 diyabetli hastalar, insülinin yoğunlaştırılması için açık etiketli, randomize bir çalışmaya dahil edilmiştir. Metformin ile veya metformin olmadan 12 haftalık optimal insülin glarjin titrasyonu sonrasında, yeterli kontrol sağlanamamış hastalarda tek doz liksisenatid veya tek doz (QD) insülin glulisin (her ikisi de en büyük öğünden önce) veya 26 hafta boyunca günde üç kez (TID) uygulanan insülin glulisin eklenerek randomize edilmiştir.

HbA1c azalma düzeyi gruplar arasında karşılaştırılabilir seviyede olmuştur (Tablo 5).

Her iki insülin glulisin tedavi rejiminin aksine, liksisenatid vücut ağırlığını azaltmıştır (Tablo 5).

Semptomatik hipoglisemik olayların oranı, insülin glulisin QD ve TID (sırasıyla % 47 ve % 52) ile karşılaştırıldığında liksisenatide (% 36) ile daha düşük olmuştur.

Tablo 5: Metformin ile birlikte veya metformin olmadan bazal insülin ile kombinasyon halinde aktif kontrollü çalışma (26 haftalık sonuçlar) - (mITT) ve güvenlik popülasyonu

	Liksisenatid	İnsülin glulisin QD	İnsülin glulisin TID
Ortalama HbA1c (%)	N=297	N=298	N=295
Başlangıca göre LS** değişimi	-0,63	-0,58	-0,84
LS, liksisenatidin % 95 GA'ya karşı ortalama farkı (SE)		-0,05 (0,059) (-0,17 to 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 to 0,328)
Ortalama vücut ağırlığı (kg)	N=297	N=298	N=295
Başlangıç	-0,63	+1,03	+1,37
LS, liksisenatidin % 95 GA'ya karşı ortalama farkı (SE)		-1,66 (0,305) (-2,257 to -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 to -1,396)**

*p < 0,0001

**LS: En küçük kare ortalaması

Açlık plazma glukozu

Plasebo kontrollü çalışmalarda, 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda, açlık plazma glukozunda LYXUMIA tedavisiyle başlangıca göre 0,42 mmol/L ile 1,19 mmol/L (7,6 - 21,4 mg/dL) arasında düşüş sağlanmıştır.

Tokluk glukozu

Arka plan tedavisi ne olursa olsun, LYXUMIA tedavisi test yemeğinden 2 saat sonra glukoz düzeyinde plaseboya göre istatistik olarak anlamlı azalma sağlamıştır.

Tokluk glukoz düzeyinin ölçüldüğü tüm çalışmalarda 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda LYXUMIA başlangıca göre 4,51 ile 7,96 mmol/L (81,2 – 143,3 mg/dL) arasında düşüş sağlanmıştır; hastaların % 26.2 -% 46.8'inde yemekten 2 saat sonra glukoz değerleri 7,8 mmol/L (140,4 mg/dL) düzeyinin altında olmuştur.

Vücut ağırlığı

Metformin ve/veya sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanılan LYXUMIA tedavisi, tümkontrollü çalışmalarda 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda, başlangıca göre vücut ağırlığında -1,76 kg ile -2,96 kg arasında azalmaya sebep olmuştur.

Tek başına ya da metformin veya sülfonilüre ile birlikte stabil bazal insülin dozu alanliksisenatid kullanan hastalarda başlangıca göre -0,38 kg ile -1,80 kg arasında vücut ağırlığı değişikliği gözlenmiştir.

İnsülin tedavisine yeni başlayan hastalarda, liksisenatid grubunda vücut ağırlığı neredeyse hiç değişmezken, plasebo grubunda artış gözlemlenmiştir.

76 haftaya kadar süren uzun süreli çalışmalarda vücut ağırlığındaki azalma korunmuştur.

Vücut ağırlığındaki azalma bulantı ve kusmanın ortaya çıkmasından bağımsızdır.

Beta hücre fonksiyonu

LYXUMIA ile yapılan klinik çalışmalar, beta hücre fonksiyonu için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-β) ile ölçülen beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda (n=20) tek doz LYXUMIA uygulaması ardından, intravenöz bolus glukozu yanıt olarak birinci faz insülin sekresyonunun yeniden sağlandığı ve ikinci faz insülin sekresyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir.

Kardiyovasküler değerlendirme

Plasebo kontrollü faz III çalışmalarında tip 2 diyabet hastalarında ortalama kalp atım hızında artış görülmemiştir.

Faz III plasebo kontrollü çalışmalarda, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla en fazla 2,1 mmHg ve 1,5 mmHg düşüş gözlenmiştir.

ELIXA çalışması, yakın zamanda geçirilmiş bir Akut Koroner Sendrom sonrası tip 2 diyabetli hastalarda liksisenatid tedavisi sırasında kardiyovasküler sonuçları değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok uluslu bir çalışmadır.

Genel olarak 6.068 hasta, plasebo veya 20 mikrogram liksisenatid (ilk 2 hafta boyunca 10 mikrogram başlangıç dozunun ardından) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

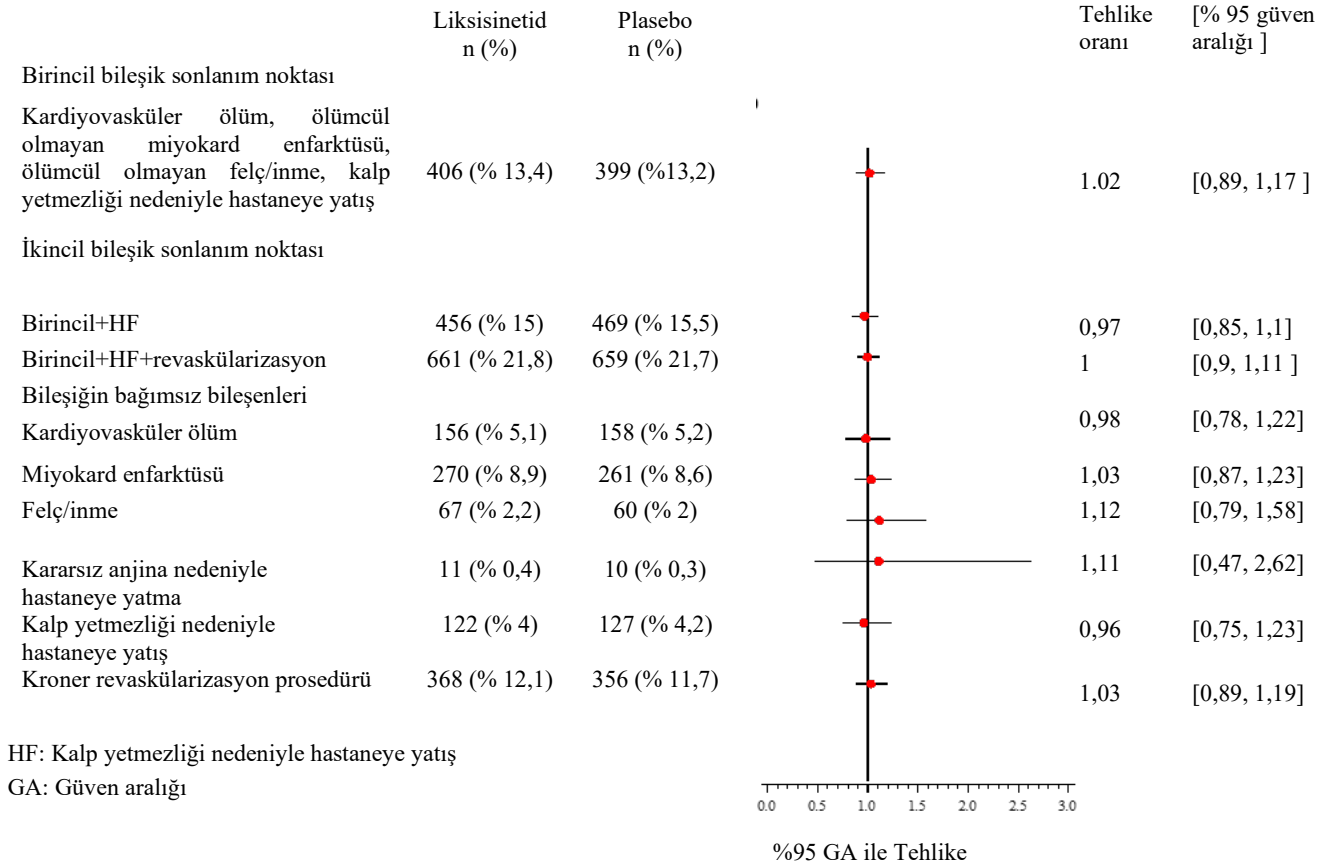
Her iki tedavi grubundaki hastaların % 96'sı çalışmayı protokole uygun olarak tamamlamıştır ve çalışma sonunda liksisenatide ve plasebo grubundaki hastaların sırasıyla % 99,0 ve % 98,6'sının yaşamsal durumu belirlenmiştir.

Ortalama tedavi süresi liksisenatide grubunda 22,4 ay, plasebo grubunda 23,3 ay ve ortalama çalışma takip süresi sırasıyla 25,8 ve 25,7 ay olmuştur. Ortalama HbA1c (±SD) değeri,

lixisenatide ve plasebo gruplarında başlangıçta sırasıyla % 7,72 ($\pm 1,32$) ve % 7,64 ($\pm 1,28$) ve 24. ayda % 7,46 ($\pm 1,51$) ve % 7,61 ($\pm 1,48$) olmuştur.

Birincil ve ikincil bileşik etkililik son noktalarının sonuçları ve bileşik son noktaların tüm bireysel bileşenlerinin sonuçları Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1: Meta-analiz diyagramı: her bir bireysel kardiyovasküler vaka analizleri -- ITT popülasyonu



Geriyatrik popülasyon:

70 yaş ve üstü kişiler

Tip 2 diyabeti olan 70 yaş ve üstü kişilerde lixisenatide'in etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Malnütrisyon riski olan hastalar, yakın zamanda kardiyovasküler olay geçirmiş hastalar ve orta ila şiddetli bilişsel bozukluğu olan hastalar dahil olmak üzere zayıf hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 350 hasta randomize edilmiştir (randomizasyon oranı 1:1). Genel olarak, hastaların % 37'si 75 ve yaş üstü kişilerdi (N=131) ve % 31'inde orta derecede böbrek yetmezliği mevcuttu (N=107). Hastalar arka plan tedavisi olarak stabil dozda oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) ve/veya bazal insülin almıştır. Sülfonilüreler veya glinidler arka plan tedavisi olarak bazal insülin ile birlikte kullanılmamıştır.

Lixisenatide, HbA1c'de (plaseboya kıyasla % -0,64 değişim; % 95 güven aralığı - % 0,81 ila - % 0,464; $p < 0,0001$), ortalama % 8 olan başlangıç HbA1c'ye göre anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, tip 2 diyabetli pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında LYXUMIA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tip 2 diyabet hastalarında subkutan enjeksiyondan sonra liksisenatidin emilimi hızlı ve uygulanan dozdan bağımsızdır. Dozdan ve liksisenatidin tek ya da daha fazla doz olarak uygulanmasından bağımsız olarak, tip 2 diyabet hastalarında ortalama t_{maks} 1 ile 3,5 saat arasındadır. Liksisenatidin karın, kalça veya kola subkutan uygulanmasında emilim hızında klinik olarak anlamlı değişiklik olmamaktadır.

Dağılım:

Liksisenatid insan proteinlerine orta düzeyde bağlanmaktadır (% 55).

Tip 2 diyabet hastalarında subkutan uygulama ardından liksisenatidin görünen dağılım hacmi (V_z/F) yaklaşık olarak 100 L'dir.

Biyotransformasyon:

Bir peptid olarak liksisenatid glomerüler filtrasyon yoluyla elimine olur, ardından tübüler reabsorbsiyon ve metabolik degradasyon sonucunda protein metabolizmasına geri dönecek olan daha ufak peptid ve amino asitler oluşur.

Eliminasyon:

Tip 2 diyabet hastalarında birden çok doz uygulaması ardından görünen ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir ve ortalama görünen klirens (CL/F) yaklaşık 35 L/saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif (Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanan kreatinin klirensi 60-90 mL/dak), orta (kreatinin klirensi 30-60 mL/dak) ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-30 mL/dak) olan hastalarda EAA sırasıyla % 46, % 51 ve % 87 oranında artmıştır

Karaciğer yetmezliği:

Liksisenatidin öncelikle böbrekler tarafından temizlendiğinden, akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Karaciğer yetmezliğinin liksisenatidin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

Cinsiyet:

Cinsiyetin liksisenatidin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

İrk:

Beyaz, Japon ve Çinli hastalarla yürütülmüş farmakokinetik çalışmaların sonuçlarına göre etnik kökenin liksisenatidin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Liksisenatidin farmakokinetiği üzerinde yaşın klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Yaşlı, diyabetik olmayan hastalarda yapılan farmokinetik bir çalışmada 20 mikrogram liksisenatid uygulaması, ortalama EAA değerinin yaşlı popülasyonda (11 gönüllü 65 -74 yaş arasında; 7 gönüllü 75 yaş ve üzerinde) 18-45 yaş grubundan 18 gönüllü ile karşılaştırıldığında % 29 oranında artmasına neden olmuştur. Bu durum böbrek işlevlerinin yaş ile azalması ile ilişkili olabilir.

Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığının liksisenatid EAA değeri üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik farmakolojisi ve toksikolojisi çalışmalarının klinik dışı verileri insanlar için özel bir risk göstermemektedir.

2 yıllık subkutan karsinojenite çalışmalarında, sıçan ve farelerde ölümcül olmayan C-hücreli tiroid tümörleri gözlenmiştir ve özellikle kemirgenlerin duyarlı olduğu genotoksik olmayan GLP-1 reseptör aracılı mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sıçanlarda tüm dozlarda C-hücre hiperplazisi ve adenom görülmüştür ve advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) saptanamamıştır. Farelerde bu etkiler, tedavi edici insan dozunun 9,3 katına maruz kalındığında ortaya çıkmıştır. Farelerde C-hücreli karsinom gözlenmemiştir ve sıçanlarda, C-hücreli karsinom tedavi edici insan dozunun 900 katına maruz kalındığında ortaya çıkmıştır. Farelerde yapılan 2 yıllık subkutan karsinojenite çalışmasında, orta doz grubunda, istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile 3 olguda endometrium adenokarsinomu saptanmıştır; ilgili maruziyet oranı 97 kattır. Tedavi ile ilişkili etki gösterilmemiştir.

Hayvan çalışmaları, sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesine ilişkin direkt zararlı etki göstermemiştir. Liksisenatid ile tedavi gören köpeklerde geri dönüşlü testiküler ve epididimal lezyonlar gözlenmiştir. Sağlıklı erkeklerde spermatogenez üzerinde etki görülmemiştir.

Embriyo fetal gelişim çalışmalarında, sıçanlarda tüm dozlarda (insandaki maruziyetin 5 katı) ve tavşanlarda yüksek dozlarda (insandaki maruziyetin 32 katı) malformasyonlar, büyüme ve kemikleşmede gecikme, iskelet etkileri gözlenmiştir. Her iki türde de düşük gıda tüketimi ve vücut ağırlığında azalmayı kapsayan hafif maternal toksisite görülmüştür. Gebeliğin geç evresi ve laktasyonda yüksek doz liksisenatide maruz kalan erkek sıçanlarda neonatal büyüme azalmış ve yavru mortalitesinde hafif artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol % 85

Sodyum asetat trihidrat

Metiyonin

Metakrezol

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışması bulunmadığından bu ürün diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3.Raf ömrü

24 ay

İlk kullanımdan sonra 14 gün

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Buzdolabının dondurucu bölümünden uzakta tutunuz.

İlk kullanımdan sonra:

30°C altında saklayınız.Dondurmayınız.

İğne takılı halde saklamayınız. Işıktan korumak için kalemin kapağını kapalı tutunuz.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk (bromobütil) piston, flanşlı başlık (alüminyum) içeren, içine lamine conta diski yerleştirilmiş (ürün tarafında bromobütil kauçuk ve dış tarafta poliizopren) Tip I cam kartuş. Her kartuş tek kullanımlık bir kalem enjektör (kalem) olarak üretilmiştir.

Her yeşil kullanıma hazır kalemde 10 mikrogramlık 14 doz içeren 3 mL çözelti bulunur.

10 mikrogram LYXUMIA 1 hazır kalemlik ambalajdadır.

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

LYXUMIA dondurulduysa kullanılmamalıdır.

LYXUMIA 29 - 32 numaralı tek kullanımlık kalem iğneleri ile kullanılabilir. Kalem iğneleri pakette bulunmamaktadır.

Hasta her kullanımdan sonra iğneyi yerel kurallara uygun şekilde atması ve kalemi iğne takılı olmadan saklaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu kontaminasyonu ve muhtemel bir iğne tıkanıklığını önleyecektir. Her kalem sadece bir hastada kullanılmalıdır.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2015/142

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ