

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her doz (0.2 ml) 10 mikrogram (mcg) liksisenatid (50 mcg/ml) içerir.

Yardımcı maddeler:

Her doz 54 mikrogram metakrezol içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde solüsyon
Berrak, renksiz solüsyon.

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 kombinsayonlar 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 böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 50-80 ml/dak.) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 30-50 ml/dak.) olan hastalarda deneyim sınırlıdır. LYXUMIA, bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 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. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş): Yaşa bağlı doz ayarlaması gerekmez. 75 yaş ve üzerindeki hastalar ile klinik deneyim sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3.Kontrendikasyonlar

Aktif madde veya Bölüm 6.1'deki listede yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine hipersensitivite.

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. 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.

Renal yetmezlik

Orta şiddette renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi: 30-50 ml/dak.) sınırlı terapötik deneyim bulunmaktadır. Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 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.

Eşzamanlı 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 ile 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. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sınırlı deneyim bulunmaktadır.

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Liksisenatid bir peptiddir ve sitokrom P450 ile metabolize edilmez. *İn vitro* çalışmalarda liksisenatid sitokrom P450 izozimleri ya da insanda test edilen taşıyıcıların aktivitesini 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 1000 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 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

20 mikrogram liksisenatid ile beraber uygulandığında 25 mg varfarin için EAA veya INR (International Normalised Ratio - Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) değerlerinde bir farklılık olmazken C_{maks} %19 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

20 mikrogram liksisenatid ile 0,25 mg digoksinin birlikte uygulanmasında, kararlı durumda digoksin EAA değeri etkilenmemiştir. Digoksin t_{maks} değeri ise 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 eşzamanlı uygulandığında, 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

LYXUMIA'nın hamilelerde 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

Hayvan çalışmaları üreme ile ilgili doğrudan zararlı 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

En az 2600 hastaya tek başına veya metformin ya da bir sülfonilüre ile (metformin ile birlikte veya metforminsiz) ya da bazal insülin ile birlikte (metforminli/metforminsiz veya sülfonilürelü/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.

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 $<$ 1/1000; 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.

	Görülme Sıklığı		
	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
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 hastalıklar	Bulantı Kusma Diyare	Dispepsi	
Deri ve derialtı doku hastalıkları			Ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon yerinde kaşıntı	

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Hipoglisemi

LYXUMIA monoterapisinde 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 %7,0 plasebo alan hastalarda %4,8 olarak bildirilmiştir.

LYXUMIA'yı sülfonilüre ve metformin ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda semptomatik hipoglisemi tedavi 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 tedavi boyunca liksisenatid alan hastaların %42,1'inde, plasebo alan hastaların %38,9'unda bildirilmiştir (mutlak fark %3,2).

Bütün 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 tedavi periyotları boyunca şiddetli semptomatik hipoglisemi insidansı yaygın değildir (liksisenatid hastalarında %0,4, plasebo hastalarında %0,2).

Gastrointestinal rahatsızlıklar

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 başladıktan 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, 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 kullanmış 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.

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

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının insidansında artış dışında (tüm tedavi periyodunda antikor durumu pozitif olan hastalarda %4,7, antikor durumu negatif olan hastalarda %2,5) antikor durumuna göre 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 1 anafilaktoid reaksiyon 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 oranı 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 (TUFAM)'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.Doz aşımı

Klinik çalışmalar sırasında, 13 haftalık bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastalara günde iki kere 30 mikrogram liksisenatid uygulanmıştır. Gastrointestinal bozuklukların 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 : Kan glukoz düzeyini düşüren diğer ilaçlar (insülin dışında)
ATC kodu : A10BX10

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 arttığında 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, 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 -227,25 sa*mg/dL (-12,61 sa *mmol/L) ve liraglutid grubunda -72,83 sa*mg/dL (4,04 sa*mmol/L) olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

LYXUMIA'nın glisemik kontrole etkisi randomize çift kör, plasebo kontrollü altı klinik çalışma ve eksenatid ile karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalarda %48,2'si erkek ve %51,8'i kadın olmak üzere 3825 tip 2 diyabet hastası (2445 hasta liksisenatide randomize edilmiştir) yer almıştır.

768 hasta (447 hasta liksisenatid tedavisine randomize edilmiş) 65 yaş ve üzerinde, 103 hasta (57 hasta liksisenatid tedavisine randomize edilmiştir) 75 yaş ve üzerindedir.

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.

Tek başına metformin tedavisine ekleme

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		Plasebo (N= 170)
			Sabah (N= 255)	Akşam (N= 255)	
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	43,0	40,6	22,0
Ortalama vücut ağırlığı (kg)					
Başlangıç	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
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 LYXUMIA (%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	-0,10
HbA_{1c} < %7,0 hedefine ulaşan hastalar (%)	36,4	13,5
Ortalama vücut ağırlığı (kg)	82,58	84,52
Başlangıç		
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 %0,90 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, HbA_{1c} değeri ve bir test yemeğinden sonra tokluk glukoz düzeyinde plaseboya göre istatistik olarak anlamlı düşüşe yol açmıştır.

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

	Geri plan tedavisi olarak bazal insülin Tek başına veya metformin kombinasyonu halinde		Geri 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} (%)				
Başlangıç	8,39	8,38	8,53	8,53
Başlangıca göre değişimin LS** ortalaması	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
HbA_{1c} < %7,0 hedefine ulaşan hastalar (%)				
Başlangıçta bazal insülin ile ortalama tedavi süresi	28,3	12,0	35,6	5,2
Bazal insülin dozunda (U) ortalama değişim				
Başlangıçta göre değişimin LS** ortalaması	53,62	57,65	24,87	24,11
Ortalama vücut ağırlığı (kg)				
Başlangıç	87,39	89,11	65,99	65,60
Başlangıca göre değişimin LS ortalaması	-1,80	-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 hafta hazırlık periyodunda, insülin glarjin eklenmesi ve titrasyonu HbA_{1c} düzeylerinde yaklaşık %1 oranında düşüş ile sonuçlanmıştır. Liksisenatidin eklenmesi, HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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.

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 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 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 düzeyinin altında olmuştur.

Vücut ağırlığı

Metformin ve/veya sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanılan LYXUMIA tedavisi, plasebo kontrollü çalışmalarda 24 haftalık temel tedavi periyodu sonunda 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 ve liksisenatid kullanan hastalarda başlangıca göre -0,38 kg ile -1,80 kg arasında vücut ağırlığı değişikliği gözlenmiştir.

İnsüline yeni başlayan hastalarda liksisenatid grubunda vücut ağırlığı neredeyse hiç değişmezken plasebo grubunda artmıştır.

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

Vücut ağırlığındaki azalma bulantı ve kusmanın ortaya çıkmasından bağımsızdır.

Beta hücre fonksiyonu

Klinik çalışmalar LYXUMIA'nın 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 bolus tarzında uygulanan intravenöz glukozu yanıt olarak salgılanan insülinin ilk fazında düzelme ve ikinci fazında artış görülmüştür.

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.

Liksisenatid ile tedavi edilen 2673 tip 2 diyabet hastasını ve plasebo ile tedavi edilen 1448 hastayı içeren plasebo kontrollü 8 faz III çalışmadan edinilen, bağımsız olarak karar verilmiş kardiyovasküler (KV) olayların (KV ölüm, fatal olmayan miyokard infarktüsü, fatal olmayan inme, stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatış, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve koroner revaskülarizasyon prosedürü) tümünü içeren bir meta-analiz, liksisenatid için plaseboya göre 1,03 risk oranı (%95 güven aralığı 0,64 - 1,66) göstermiştir. Bu klinik çalışmalardaki olay sayısı sağlam sonuçlara ulaşılmasına olanak vermeyecek kadar düşük bulunmuştur (Liksisenatid ile tedavi edilen hastalarda %1,9; plasebo ile tedavi edilen hastalarda %1,8). Bağımsız KV olayların insidansı (liksisenatide karşı plasebo) aşağıdaki gibidir: KV ölüm (%0,3'e karşı %0,3), ölümcül olmayan miyokard infarktüsü (%0,4'e karşı %0,4), ölümcül olmayan inme (%0,7'ye karşı %0,4), stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatış (%0'a karşı %0,1), kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış (%0,1'e karşı %0) ve koroner revaskülarizasyon prosedürü (%0,7'ye karşı %1,0).

5.2.Farmakokinetik 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 100L'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 klerens (CL/F) yaklaşık 35L/saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Liksisenatidin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri açısından böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi Cockcroft-Gault formülü ile 50-80 ml/dak.) olan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak.) olan hastalarda EAA %24 ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-30 ml/dak.) olanlarda EAA %46 artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Liksisenatidin birincil klerensi böbrekte olduğu için 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.

Yaşlılar:

Liksisenatidin farmakokinetiği üzerinde yaşın klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Yaşlı, diyabetik olmayan hastalarda yapılan 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 güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik 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. Kemirgenlerde 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 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 farelerde 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. Embriyofetal 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 farelerde 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 solüsyon (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'de saklanmak koşuluyla 14 gün içinde kullanılmalıdır. Buzdolabına koymayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için kalemin kapağını kapalı tutun.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Lastik (bromobütil) piston, flanşlı başlık (alüminyum) içeren, içine lamine conta diski yerleştirilmiş (ürün tarafında bromobütil lastik 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Limited Şirketi
Büyükdere Cad. No: 193
Levent –Şişli İSTANBUL
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2015/142

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

16.02.2015