ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Proszek: biały lub białawy proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bydureon przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wyniki badań odnoszące się do terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz analizowane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.

U pacjentów, którzy stosowali produkt o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii. Pacjenci zmieniający leczenie pomiędzy produktami zawierającymi eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise) mogą to zrobić i nie przewiduje się istotnego wpływu tej zmiany na stężenie glukozy we krwi.

W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4). Leczenie skojarzone z tiazolidynedionem było badane wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że ostatnia dawka została podana przynajmniej trzy doby wcześniej. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jeżeli pominięto dawkę, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe, o ile kolejna zaplanowana dawka wypada za 3 dni lub później. Następnie pacjenci mogą wznowić swój zwykły harmonogram przyjmowania leku raz na tydzień.

Jeśli pominięto dawkę, a kolejna zaplanowana dawka wypada za 1 lub 2 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale wznowić przyjmowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w kolejnym zaplanowanym dniu przyjęcia leku.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wymaga dodatkowej samokontroli. Samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie eksenatydem w postaci o przedłużonym uwalnianiu i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

W przypadku rozpoczęcia przyjmowania innych leków zmniejszających stężenie glukozy po przerwaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów
Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek. Jednak ze względu na to, że czynność nerek osłabia się wraz z wiekiem, należy wziąć pod uwagę wydolność nerek pacjenta (patrz *Zaburzenia czynności nerek)* (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego [GFR] < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie ma konieczności dostosowania dawki u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania
Podanie podskórne
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdy zestaw jest przeznaczony do jednorazowego użytku przez jedną osobę.

Przed wdrożeniem leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu zdecydowanie zaleca się, aby pacjenci oraz osoby sprawujące opiekę nad nimi zostali przeszkoleni przez fachowego pracownika służby zdrowia. Należy uważnie przestrzegać „Instrukcji użytkowania” dołączonej do opakowania produktu.

Każdą dawkę należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, udo lub tylną część ramienia, natychmiast po uzyskaniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

W przypadku stosowania z insuliną, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i insulina muszą być podawane w dwóch osobnych wstrzyknięciach.

Instrukcja dotycząca sporządzenia zawiesiny produktu leczniczego przed podaniem patrz punkt 6.6 oraz „Instrukcja użytkowania”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Eksenatyd w postaci o przedłużonym uwalnianiu nie zastępuje insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny (patrz punkt 4.2).

Eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie można podawać we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie, podanie pojedynczej dawki eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min).

Podczas stosowania eksenatydu odnotowano niezbyt częste przypadki zmian dotyczących czynności nerek, w tym zwiększeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zaburzeniach czynności nerek, pogorszeniu przebiegu przewlekłej niewydolności nerek i ostrej niewydolności nerek, czasem wymagających zastosowania hemodializy. Część tych zgłoszeń dotyczyła pacjentów, u których występowały dolegliwości mogące wpływać na stopień nawodnienia, w tym nudności, wymioty i (lub) biegunka, i (lub) pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na czynność nerek lub stopień nawodnienia. Do jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych należały: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki moczopędne. Po zastosowaniu leczenia wspomagającego i odstawieniu produktów leczniczych, w tym eksenatydu, będących potencjalną przyczyną, obserwowano przywrócenie czynności nerek.

Ciężkie choroby układu pokarmowego
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z gastroparezą. Stosowanie produktu często powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunkę. Dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki
Ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 związane jest ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu ostre zapalenie trzustki wystąpiło u 0,3% pacjentów. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Obserwowano ustępowanie zapalenia trzustki w wyniku stosowania leczenia podtrzymującego, lecz zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonów. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić eksenatyd o

przedłużonym uwalnianiu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych
Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 i innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane. Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu nie było badane i nie jest zalecane.

Brak skuteczności z powodu wystąpienia przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) u dzieci i młodzieży
Dzieci i młodzież mogą być bardziej narażone na wystąpienie wysokich mian ADA niż osoby dorosłe (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał może występować osłabiona odpowiedź ze strony HbA_{1c}.

Brak komercyjnie dostępnych testów na występowanie przeciwciał przeciwlekowych, jeśli jednak docelowa kontrola glikemii nie zostanie osiągnięta pomimo potwierdzenia, że pacjent stosuje się do zaleceń terapii, niezależnie od przyczyny braku skuteczności lekarz powinien rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcukrzycowego.

Interakcje z warfaryną
Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i eksenatydu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio, INR - Międzynarodowy wskaźnik znormalizowany), niekiedy z towarzyszącym krwawieniem (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia
Ryzyko hipoglikemii było większe, gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu stosowano jednocześnie z pochodną sulfonylomocznika w badaniach klinicznych. Ponadto w badaniach klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano leczenie skojarzone z pochodną sulfonylomocznika stwierdzono większą częstość występowania hipoglikemii niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii spowodowanej stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Nagła utrata masy ciała
U pacjentów leczonych eksenatydem zgłaszano nagłą utratę masy ciała, w tempie > 1,5 kg w ciągu tygodnia. Utrata masy ciała w tym tempie może mieć szkodliwe skutki. Pacjenci, u których następuje szybka utrata masy ciała powinni być pod obserwacją czy nie występują u nich oznaki i objawy kamicy żółciowej.

Przerwanie leczenia
Po przerwaniu leczenia, działanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu może się utrzymywać, ponieważ stężenie eksenatydu w osoczu zmniejsza się przez 10 tygodni. Dobierając rodzaj i dawkę innych produktów leczniczych należy brać pod uwagę, że do czasu spadku stężenia eksenatydu, jego działanie i reakcje niepożądane mogą przynajmniej częściowo się utrzymywać.

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji
U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu: niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo bezsodowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne sulfonylomocznika
Dostosowanie dawki pochodnej sulfonylomocznika może być konieczne z powodu zwiększonego ryzyka hipoglikemii podczas stosowania leku z tej grupy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Opróżnianie żołądka
Wyniki badania, w którym stosowano paracetamol jako wskaźnik tempa opróżniania żołądka wskazują, że wpływ eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na spowolnienie opróżniania żołądka jest znikomy. Nie należy spodziewać się by opóźnienie opróżniania żołądka wynikające ze stosowania tego produktu mogło spowodować istotne klinicznie zmiany w tempie i zakresie wchłaniania jednocześnie stosowanych doustnych produktów leczniczych. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych wrażliwych na opóźnione opróżnianie żołądka.

Gdy po 14 tygodniach stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podano 1000 mg paracetamolu w postaci tabletek, niezależnie od posiłku, nie obserwowano istotnych zmian w polu pod krzywą (AUC) paracetamolu w porównaniu z okresem kontrolnym. C_{max} paracetamolu zmniejszyło się o 16% (na czczo) i o 5% (po posiłku), a t_{max} wzrósł z około 1 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio 1,4 godziny (na czczo) i 1,3 godziny (po posiłku).

Poniższe badania interakcji zostały przeprowadzone z zastosowaniem 10 µg eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, a nie z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

Warfaryna
W przypadku podania warfaryny po 35 minutach od podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu obserwowano opóźnienie t_{max} o około 2 godziny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na C_{max} czy pole pod krzywą (AUC). Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny oraz eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia INR. Należy kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Inhibitory reduktazy HMG CoA (hydroksymetyloglutarylokoenzymu A)
W przypadku podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast t_{max} był krótszy o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało wyraźnej zmiany profilu lipidów (patrz punkt 5.1). Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy odpowiednio kontrolować profil lipidów.

Digoksyna i lizynopryl
W badaniach interakcji eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i digoksyny oraz lizynoprylu nie występował istotny klinicznie wpływ na C_{max} lub pole pod krzywą AUC. Obserwowano natomiast wydłużenie t_{max} o około 2 godziny.

Etynyloestradiol i lewonorgestrel
Przyjęcie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu) godzinę przed podaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C_{max} lub C_{min} etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjęcie środków antykoncepcyjnych 35 minut po podaniu eksenatydu nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu

o 45% i C_{max} lewonorgestrelu o 27-41%, oraz wydłużenie t_{max} o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne. Nie jest konieczna zmiana dawkowania środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji lekowych przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Ze względu na długi okres usuwania z organizmu eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować antykoncepcję w trakcie leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą.

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas ciąży, w tym okresie zaleca się stosowanie insuliny.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas karmienia piersią.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn. W przypadku jednoczesnego stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i pochodnych sulfonylomocznika należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Większość najczęściej występujących działań niepożądanych u osób dorosłych dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, które były najczęściej zgłaszaną reakcją związaną z rozpoczęciem leczenia i mijały z czasem, oraz biegunka). Ponadto występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (świąd, guzki, zaczerwienienie), hipoglikemia (podczas skojarzonego leczenia z pochodnymi sulfonylomocznika) i bóle głowy. Większość działań niepożądanych w czasie leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, które zostały zidentyfikowane podczas badań klinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych u osób dorosłych (nieobserwowane w badaniach klinicznych, częstość nieznana).

W badaniach klinicznych u osób dorosłych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu towarzyszące leczenie obejmowało: dietę i ćwiczenia fizyczne, metforminę, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony, skojarzone stosowanie doustnych produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy we krwi lub insulinę bazową.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowane podczas badań klinicznych oraz uzyskane z raportów spontanicznych u osób dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA - baza danych	**Częstość występowania**					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Małopłytkowość zależna od leku						X[4]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zapalenie pęcherzyka żółciowego			X[6]			
Kamica żółciowa			X[6]			
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna				X[1]		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonylomocznika)	X[1]					
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z insuliną)		X[2,3]				
Zmniejszenie apetytu		X[1]				
Odwodnienie			X[1]			
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy		X[1]				
Zawroty głowy		X[1]				
Zaburzenia smaku			X[1]			
Senność			X[1]			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Niedrożność jelit			X[1]			
Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)			X[1]			
Nudności	X[1]					
Wymioty		X[1]				
Biegunka	X[1]					
Niestrawność		X[1]				
Ból brzucha		X[1]				
Refluks żołądkowo przełykowy		X[1]				
Rozdęcie brzucha		X[1]				
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			X[1]			
Zaparcia		X[1]				
Wzdęcie z oddawaniem wiatrów		X[1]				

Opóźnione opróżnianie żołądka			X[5]			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka plamkowa lub grudkowata						X[4]
Świąd i (lub) pokrzywka		X[1]				
Obrzęk angioneurotyczny						X[4]
Ropnie i zapalenie tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia						X[4]
Nadmierne pocenie się			X[1]			
Łysienie			X[1]			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4)			X[1]			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Świąd w miejscu wstrzyknięcia		X[1]				
Uczucie przemęczenia		X[1]				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		X[1]				
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia			X[1]			
Osłabienie		X[1]				
Uczucie roztrzęsienia				X[1]		
Badania						
Zwiększenie współczynnika INR (patrz punkt 4.4)						X[4]

[1] Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na podstawie dwunastu zakończonych długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego n=2868 całkowita liczba pacjentów (pacjenci stosujący pochodne sulfonylomocznika n=1002).
[2] Na podstawie zdarzeń hipoglikemii, które 1. Powodują utratę przytomności, drgawki lub śpiączkę, ustępujące po podaniu glukagonu lub glukozy LUB 2. Wymagają pomocy osób trzecich z powodu zaburzeń świadomości lub zachowania i które przebiegają ze stężeniem glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) LUB 3. Powodują objawy odpowiadające hipoglikemii przy jednoczesnym stężeniu glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) przed przyjęciem leku.
[3] Częstość występowania zgłaszana w 28-tygodniowym okresie leczenia kontrolowanego w badaniu z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu jako terapii uzupełniającej do insuliny glargine (N=231).
[4] Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu otrzymane ze zgłoszeń spontanicznych (nieznany mianownik).
[5] Odsetek na podstawie szesnastu zakończonych długoterminowych badań skuteczności i bezpieczeństwa eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu n=4086 całkowita liczba pacjentów.
[6] Odsetek na podstawie zakończonych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BYDUREON (n=3560 całkowita liczba pacjentów); obejmuje badania DURATION 7 i DURATION 8.

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość zależna od leku

Małopłytkowość zależną od leku (ang. Drug-induced thrombocytopenia, DITP) z zależnymi od eksenatydu przeciwciałami przeciwpłytkowymi zgłaszano u osób dorosłych po wprowadzeniu do obrotu. DITP jest reakcją immunologiczną, powodowaną przez zależne od leku przeciwciała reagujące z płytkami krwi. Przeciwciała te w obecności leku uczulającego powodują zniszczenie płytek krwi.

Hipoglikemia
Częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku jednoczesnego stosowania u osób dorosłych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodną sulfonylomocznika (24,0% w porównaniu z 5,4%) (patrz punkt 4.4). Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii związanej ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu była istotnie mniejsza niż u pacjentów, którzy stosowali insulinę bazową, jednocześnie z metforminą (3% *vs.*19%) lub jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (20% *vs.* 42%).

W 12 badaniach klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu większość przypadków hipoglikemii (99,9%, n=649) miała łagodne nasilenie i ustępowała po doustnym podaniu węglowodanów. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia, gdy stężenie glukozy we krwi było małe i wynosiło 2,2 mmol/l. Wymagała ona doustnego podania węglowodanów na życzenie pacjenta, po którym ustąpiła.

Gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był dodawany do insuliny bazowej, dostosowanie początkowej dawki insuliny nie było wymagane. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z insuliną bazową wykazywał brak klinicznie istotnych różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii w porównaniu z insuliną. Nie stwierdzono epizodów ciężkiej hipoglikemii w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną.

Nudności
Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u osób dorosłych były nudności. Wśród pacjentów otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ogółem 20% pacjentów zgłosiło wystąpienie nudności co najmniej raz, w porównaniu z 34% pacjentów, którzy stosowali eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu. W większości przypadków nudności miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. U większości pacjentów, u których nudności wystąpiły w początkowym okresie leczenia, częstość objawów zmniejszała się w miarę kontynuowania terapii.

Częstość rezygnacji z udziału w kontrolowanym badaniu trwającym 30 tygodni z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosiła: 6% wśród pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, 5% wśród pacjentów stosujących eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu. Działania niepożądane, które były najczęstszą przyczyną rezygnacji w obu grupach to: nudności i wymioty. Po < 1% pacjentów otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 1% pacjentów stosujących eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu zrezygnowało z powodu nudności lub wymiotów.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Podczas sześciomiesięcznej kontrolowanej fazy badań, reakcje w miejscu wstrzyknięcia u osób dorosłych obserwowano częściej u pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu niż u pacjentów otrzymujących komparator (16% w porównaniu z zakresem 2-7%). Reakcje w miejscu podania były zazwyczaj łagodne i nie stanowiły powodu do rezygnacji z udziału w badaniu. Pacjenci mogą otrzymywać leki w celu złagodzenia objawów, kontynuując dotychczasową terapię. Kolejne wstrzyknięcie w następnym tygodniu należy wykonać w inne miejsce. W badaniach po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego, zgłaszano przypadki ropni i zapalenia tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia.

W czasie badań klinicznych bardzo często obserwowano małe guzki na skórze w miejscu wstrzyknięcia, co było następstwem znanych właściwości postaci mikrosferycznych poli (D,L-laktydo-ko-glikolidu) polimeru. Większość przypadków, w których wystąpiły guzki przebiegało bezobjawowo, ich wystąpienie nie wpływało na udział w badaniu i ustępowało w czasie od 4 do 8 tygodni.

Immunogenność
Zgodnie z potencjalnie immunogennymi właściwościami produktów farmaceutycznych zawierających białka i peptydy, u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu mogą wytworzyć się przeciwciała skierowane przeciwko eksenatydowi. U większości pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał, ich miano zmniejsza się z czasem.

Obecność przeciwciał (wysokiego lub niskiego miana) nie jest czynnikiem predykcyjnym dla kontroli glikemii pacjenta.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób dorosłych, w punkcie końcowym badania u około 45% pacjentów oznaczono niskie miano przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi. Ogółem odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był stały w badaniach klinicznych. Zazwyczaj stopień kontroli glikemii (HbA_{1c}) u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był porównywalny do obserwowanego wśród pacjentów, u których miano przeciwciał było nieoznaczalne. W badaniach klinicznych trzeciej fazy, średnio u 12% pacjentów oznaczono wyższe miano przeciwciał. W końcowej fazie kontrolowanego okresu badania, u części tych pacjentów nie obserwowano odpowiedzi na leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Nie stwierdzono poprawy glikemii u 2,6% pacjentów z wysokim mianem przeciwciał, podczas gdy nie stwierdzono jej u 1,6% pacjentów, u których poziom przeciwciał był nieoznaczalny.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi, mogą mieć większą skłonność do wystąpienia reakcji w miejscu podania (na przykład: zaczerwienienia skóry i świądu), ale jednocześnie częstość występowania i rodzaj występujących u nich działań niepożądanych były podobne jak u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał.

U pacjentów dorosłych leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, częstość występowania reakcji immunologicznych w miejscu podania (najczęściej występujące: świąd z zaczerwienieniem lub bez zaczerwienienia skóry) podczas 30 tygodniowego i dwóch 26 tygodniowych badań wynosiła 9%. Reakcje te były rzadziej obserwowane u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał (4%), niż u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał (13%). Częstość tych działań niepożądanych była większa u pacjentów z wyższym mianem przeciwciał.

Ocena próbek z dodatnim mianem przeciwciał nie ujawniła istotnej reaktywności krzyżowej z podobnymi peptydami endogennymi (glukagon lub GLP-1).

Nagła utrata masy ciała
W 30 tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych, u około 3% pacjentów (n=4/148) leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu przynajmniej raz wystąpił okres nagłej utraty masy ciała (odnotowana utrata masy pomiędzy dwoma kolejnymi wizytami większy niż 1,5 kg w ciągu tygodnia).

Zwiększenie częstości akcji serca
Na podstawie połączonych danych z badań klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób dorosłych stwierdzono zwiększenie średniej częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) o 2,6 uderzeń na minutę względem wartości wyjściowej (74 uderzeń na minutę). U 15% spośród pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę; w innych grupach terapeutycznych średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę zaobserwowano u około 5% do 10% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa eksenatydu w badaniu klinicznym z udziałem młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (patrz punkt 5.1) był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży nie wystąpiły zdarzenia ciężkiej hipoglikemii.

Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby u jednego pacjenta (1,7%) z grupy otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i u jednego pacjenta (4,3%) z grupy placebo wystąpiła łagodna hipoglikemia (definiowana jako zdarzenie hipoglikemii o nasileniu innym niż ciężkie, z objawami odpowiadającymi hipoglikemii i wartością glukozy mniejszą niż 3 mmol/L [54 mg/dL] przed podjęciem leczenia tego epizodu). Obaj pacjenci otrzymywali insulinę jako terapię podstawową.

Inne zdarzenia hipoglikemii, epizody niespełniające kryteriów ciężkiej lub łagodnej hipoglikemii zostały zgłoszone przez badacza u 8 pacjentów (13,6%) i u 1 pacjenta (4,3%) odpowiednio w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i w grupie placebo. Spośród tych pacjentów 6 z grupy otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 1 pacjent z grupy placebo otrzymywało insulinę jako terapię podstawową.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży maksymalne miano przeciwciał oznaczane w dowolnym momencie w czasie trwania badania było niskie (<625) u około 29,3% pacjentów i wysokie (≥625) u około 63,8% pacjentów. Odsetek pacjentów z dodatnimi mianami przeciwciał był największy około 12 tygodnia. W miarę postępowania badania do tygodnia 52. odsetek pacjentów z wysokimi mianami przeciwciał zmniejszył się (30,4%), a odsetek pacjentów z niskimi mianami (41,3%) zwiększył się. U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał może występować osłabiona odpowiedź ze strony HbA_{1c} (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania eksenatydu (na podstawie badań klinicznych, w których stosowano eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu) należą: nudności i wymioty o ciężkim przebiegu oraz gwałtowne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące w zależności od występujących u pacjenta objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ01.

Mechanizm działania
Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości przeciwhiperglikemicznych glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Sekwencja aminokwasów w łańcuchu eksenatydu częściowo pokrywa się z sekwencją ludzkiego GLP-1. Wykazano w warunkach *in vitro*, że eksenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go;

w jego mechanizmie działania pośredniczy cykliczny AMP i (lub) inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się, wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczas jednoczesnego stosowania eksenatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Może to wynikać z zależnego od poziomu glukozy insulinotropowego mechanizmu działania leku (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Eksenatyd nie zaburza jednak prawidłowej odpowiedzi glukagonu i innych hormonów na hipoglikemię.

Eksenatyd hamuje opróżnianie żołądka i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu.

Wykazano, że stosowanie eksenatydu powodowało ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.

Działanie farmakodynamiczne
Eksenatyd poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprzez stałe obniżanie stężenia cukru po jedzeniu i na czczo. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny dostosowany do podawania raz w tygodniu.

Badanie farmakodynamiczne z zastosowaniem eksenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=13), wykazało przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylne (bolus) podanie glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Poniżej przedstawiono wyniki długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 1356 dorosłych pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, 52% mężczyzn i 48% kobiet; 230 osób (17 %) w wieku ≥ 65 lat.

Ponadto, do badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo, dotyczącego wpływu leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie EXSCEL) włączono 14 752 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego; w tym badaniu leczenie badane było dołączane do zwykłej, bieżącej terapii stosowanej przez pacjentów.

Kontrola glikemii
W dwóch badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 µg dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 10 µg dwa razy na dobę. Pierwsze badanie trwało 24 tygodnie (n=252), drugie 30 tygodni (n=295) i następnie zostało przedłużone. Podczas otwartego rozszerzenia badania wszyscy pacjenci otrzymywali eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz w tygodniu przez kolejne 7 lat (n=258). W obu badaniach, zmniejszenie HbA_{1c} było widoczne w obu leczonych grupach już po pierwszym pomiarze HbA_{1c} (w 4 lub 6 tygodniu).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu spowodowało u pacjentów statystycznie istotne zmniejszenie HbA_{1c} w porównaniu z pacjentami otrzymującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu (Tabela 2).

W obu badaniach bez względu na rodzaj towarzyszącej terapii przeciwcukrzycowej, zarówno u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, obserwowano istotny klinicznie wpływ na HbA_{1c}.

W obu badaniach klinicznie i istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu uzyskało redukcję HbA_{1c} do ≤ 7% lub < 7% (odpowiednio $p < 0,05$ i $p \leq 0,0001$) w porównaniu z pacjentami stosującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu.

W obu grupach, tj. u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, pacjenci uzyskali spadek masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi, chociaż różnica pomiędzy dwiema grupami nie była istotna.

W fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji, u pacjentów, u których po 30 tygodniu trwania badania zamieniono eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu na eksenatyd stosowany raz w tygodniu (n=121), uzyskano w 52 tygodniu taką samą poprawę wartości HbA1c o -2,0% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak u pacjentów leczonych od początku badania za pomocą eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.
U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji trwającej 7 lat (n=122 z 258 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej obserwacji), wartość HbA1c stopniowo zwiększała się od 52 tygodnia, ale była ciągle niższa po 7 latach w porównaniu do wartości wyjściowych (-1,5%). Utrata masy ciała utrzymywała się u tych pacjentów przez 7 lat.

Tabela 2: Zestawienie wyników dwóch badań, w których porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, w połączeniu z samą dietą i ćwiczeniami fizycznymi, metforminą i (lub) pochodnymi sulfonylomocznika oraz metforminą i (lub) tiazolidynodionami (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie trwające 24 tygodnie	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg**	**Eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu 10 µg 2 razy na dobę**
N	129	123
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,4
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c < 7%	58	30
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	94
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Badanie trwające 30 tygodni		

N	148	147
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c ≤7%	73	57
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	102	102
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p <0,05; **p <0,0001

Przeprowadzono trwające 26 tygodni badanie z udziałem osób dorosłych, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg z insuliną glargine raz na dobę. W porównaniu z leczeniem insuliną glargine eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał bardziej korzystną zmianę HbA_{1c}, znaczące zmniejszenie średniej masy ciała i mniejszą ilość incydentów hipoglikemicznych. (Tabela 3).

Tabela 3: Zestawienie wyników 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną glargine, w skojarzeniu z samą metforminą lub z metformina i pochodnymi sulfonylomocznika (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	**Insulina glargine**[1]
N	233	223
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy dwoma metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c ≤ 7%	62	54
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91	91
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p <0,05

[1] Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy od 4,0 do 5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). U pacjentów leczonych insuliną glargine, średnia dawka tej insuliny na początku leczenia, wynosiła od 10,1 j.m. na dobę do 31,1 j.m. na dobę.

Wyniki uzyskane po 156 tygodniach były spójne z wynikami opublikowanymi wcześniej w raporcie pośrednim po 26 tygodniach. Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezmiennie istotnie polepszało kontrolę glikemii oraz kontrolę masy ciała w porównaniu z leczeniem insuliną glargine. Również dane i obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne po 156 tygodniach leczenia były zgodne z tymi opublikowanymi po 26 tygodniach leczenia.

W trwającym 26 tygodni podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu porównywano z maksymalnymi dawkami sitagliptyny i pioglitazonu u pacjentów przyjmujących metforminę. We wszystkich leczonych grupach uzyskano znaczącą redukcję HbA_{1c} względem wartości wyjściowych. Wykazano przewagę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nad sitagliptyną i pioglitazonem w odniesieniu do zmiany HbA_{1c} względem wartości wyjściowych.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu powodował istotnie większą redukcję masy ciała u pacjentów w porównaniu z sitagliptyną. U pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zwiększenie masy ciała (Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z sitagliptyną oraz pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	**Sitagliptyna 100 mg**	**Pioglitazon 45 mg**
N	160	166	165
Średnia wartość HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8,6	8,5	8,5
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości $HbA1_c$ ≤7%	62	36	49
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	89	87	88
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-1,54 (-2,35; -0,72)*;		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p <0,05; **p <0,0001

W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem osób dorosłych porównano zastosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu łącznie z dapagliflozyną do zastosowania samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i samej dapagliflozyny u osób leczonych metforminą. We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA_1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny powodowało większą redukcję stężenia HbA_1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i samą dapagliflozyną (Tabela 5).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie efektów dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny do leczenia metforminą z dodaniem samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu lub samej dapagliflozyny do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
Średnia HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe	9,3	9,3	9,3
Zmiany od wartości wyjściowych (±SE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95 % CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Uczestnicy (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) (±SE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku (mmol/l) (±SE) [a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW**
Średnia masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe	92	89	91
Zmiany od wartości wyjściowych (±SE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95 % CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=raz w tygodniu, QD=raz na dobę, SE= błąd standardowy, CI=przedział ufności, N= liczba pacjentów.
[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥9,0%), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.
*p <0.01, **p <0.001.
Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.
Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

W 28-tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu dodany do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą był porównywany z placebo dodanego do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą. Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo w przedziale od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał przewagę nad placebo w zakresie zmniejszania stężenia HbA_{1c} od wartości początkowych do tygodnia 28 (Tabela 6).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu miał przewagę nad placebo w zmniejszaniu masy ciała w tygodniu 28 (Tabela 6).

Tabela 6: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania porównującego eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z placebo w skojarzeniu z insuliną glargine stosowaną w monoterapii lub z metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg + insulina glargine[a]	**Placebo + insulina glargine**[a]
N	230	228
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe	8,5	8,5
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacjenci (%), którzy uzyskali HbA_{1c} ≤7%[c]	33*	7
Średnia masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe	94	94
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy po 2 godzinach po posiłku (mmol/l) (± SE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=liczba pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, SE = błąd standardowy, CI= przedział ufności, *wartość p <0,001 (skorygowana względem wielokrotnych porównań).

[a] Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) w średniej dobowej dawce insuliny wyniosła 1,6 jednostki w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 3,5 jednostki w grupie placebo.

[b] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnica(e) pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥ 9,0%), wyjściowego stosowania pochodnych sulfonylomocznika (tak lub nie), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna. Bezwzględna zmiana w stężeniu glukozy po 2 godzinach po posiłku w tygodniu 28. jest modelowana podobnie za pomocą analizy ANCOVA.

[c] Wszystkich pacjentów z brakującymi danymi dotyczącymi punktu końcowego uznaje się za osoby bez odpowiedzi na leczenie.

[d] Po przeprowadzeniu standardowego testu tolerancji posiłku.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Ocena układu sercowo-naczyniowego

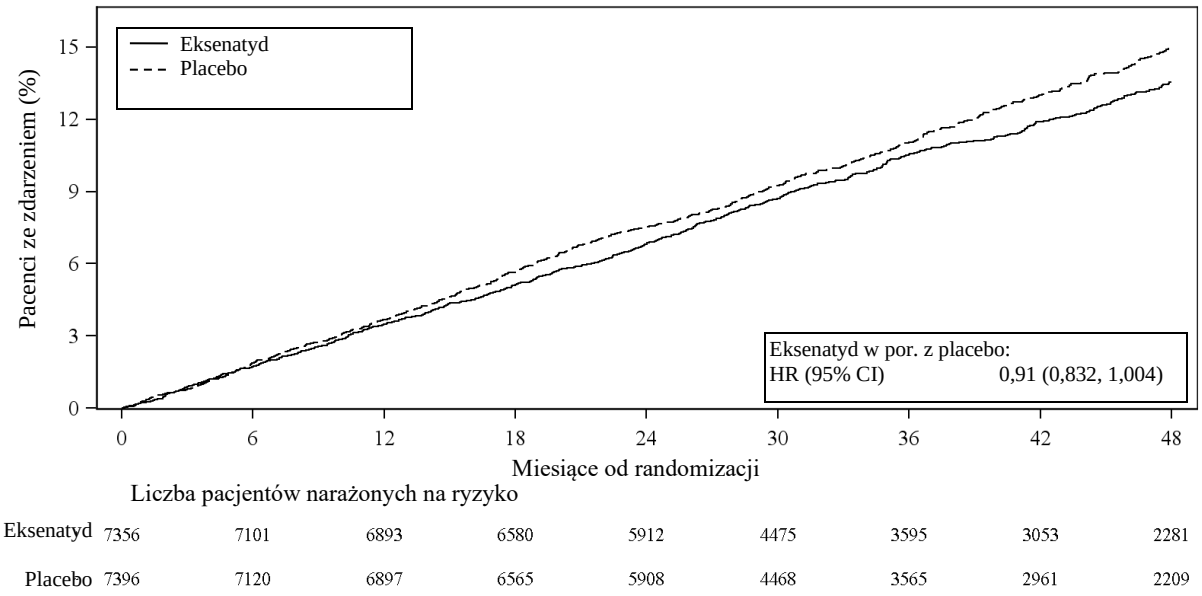
Badanie EXSCEL było pragmatycznym badaniem z sercowo-naczyniowymi (CV) punktami końcowymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka CV. Łącznie 14 752 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo; badane leczenie było dołączone do terapii obecnie stosowanej przez pacjenta, która mogła obejmować inhibitory SGLT2. Obserwację pacjentów prowadzono w ramach rutynowej praktyki klinicznej przez medianę 38,7 miesiąca, a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,8 miesiąca. Informacja o tym, czy pacjent nadal żyje pod koniec badania była dostępna w odniesieniu do 98,9% i 98,8% pacjentów odpowiednio z grupy leczonej eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i placebo. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia badania wynosił 62 lata (8,5% pacjentów było w wieku ≥75 lat). Około 62% pacjentów

stanowili mężczyźni. Średnia wartość BMI wyniosła 32,7 kg/m^2 pc., a średni czas trwania cukrzycy wyniósł 13,1 roku. Średnia wartość HbA_{1c} wyniosła 8,1%. U około 49,3% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥60 do ≤89 ml/min/1,73m^2 pc.), a u 21,6% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek w stopniu umiarkowanym (eGFR ≥30 do ≤59 ml/min/1,73 m^2 pc.). Ogółem u 26,9% pacjentów nie występowało wcześniej żadne zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego, a u 73,1% występowało wcześniej przynajmniej jedno zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu EXSCEL pierwszorzędowym puntem końcowym oceny bezpieczeństwa (interwencja daje nie gorsze wyniki) i skuteczności (interwencja daje lepsze wyniki) był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego serca (MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawał mięśnia sercowego (MI) niepowodujący zgonu lub udar niepowodujący zgonu. Śmiertelność z każdej przyczyny była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym jako pierwszy.

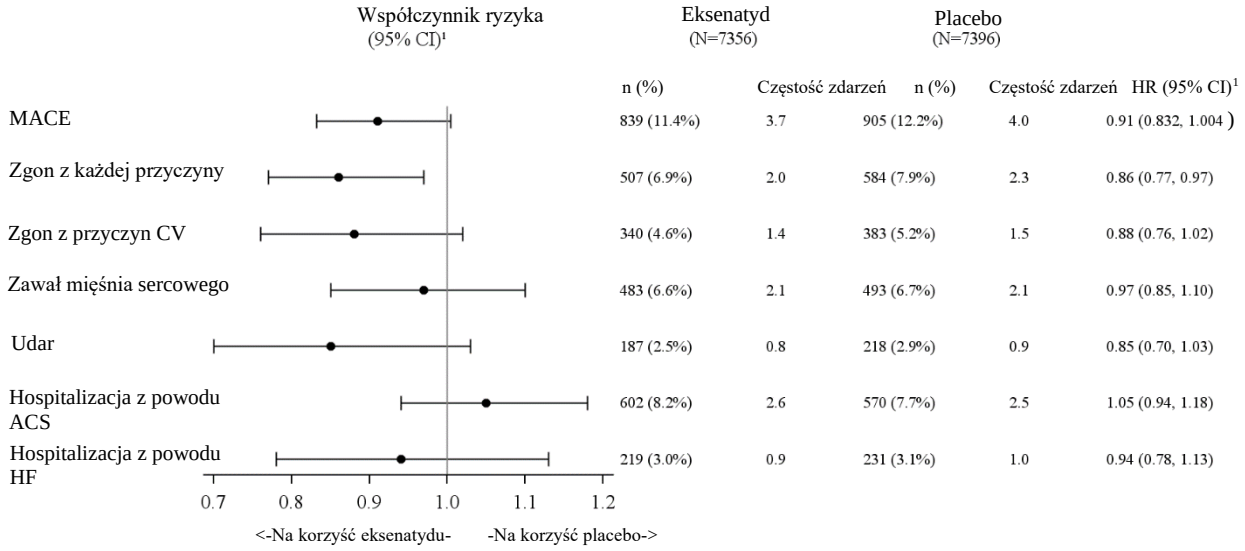
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększył ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy leczenie dołączano do zwykłej bieżącej terapii pacjentów (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; p<0,001 dla badania wykazującego, że interwencja daje nie gorsze wyniki), patrz Rycina 1. We wcześniej określonej analizie podgrup w badaniu EXSCEL, współczynnik ryzyka dla MACE wyniósł 0,86 (95 % CI: 0,77-0,97) u pacjentów z wyjściową wartością eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 oraz 1.01 (95% CI: 0,86–1,19) u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2. Wyniki pierwszorzędowego złożonego i drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego zostały przedstawione na Rycinie 2.

Rycina 1: Czas do pierwszego potwierdzonego MACE (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



HR=współczynnik ryzyka, CI=przedział ufności

Rycina 2: Wykres typu forest plot: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



ACS=ostry zespół wieńcowy; CI=przedział ufności; CV-sercowo-naczyniowy; HF=niewydolność serca; HR=współczynnik ryzyka; MACE=poważne zdarzenie niepożądane dotyczące serca; MI=zawał mięśnia sercowego; n=liczba pacjentów ze zdarzeniem; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej.
[1]HR (aktywne leczenie/placebo) i CI zostały obliczone na podstawie modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją względem wcześniej występującego zdarzenia CV, w którym tylko grupa terapeutyczna była zmienną objaśniającą.

Potrzeba przyjmowania dodatkowych leków antyhiperglikemicznych była zmniejszona o 33% w grupie przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 10,5 na 100 pacjento-lat) w porównaniu z grupą placebo (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 15,7 na 100 pacjento-lat). W trakcie badania obserwowano zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, przy czym całkowita różnica pomiędzy grupami leczenia wyniosła -0,53% (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w por. z placebo).

Masa ciała

Redukcja masy ciała względem wartości wyjściowych była obserwowana we wszystkich badaniach z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W 4 badaniach kontrolowanych substancją porównawczą redukcję tą obserwowano u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezależnie od występowania nudności, chociaż większą redukcję masy ciała odnotowano w grupie, u której występowały nudności (średnia redukcja masy ciała od -2,9 kg do -5,2 kg u pacjentów, u których wystąpiły nudności w porównaniu z -2,2 kg do -2,9 kg u pacjentów bez nudności).

W 4 badaniach kontrolowanych substancja porównawczą odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję masy ciała i poziomu HbA_{1c} wynosił od 70 do 79% (odsetek pacjentów ze zmniejszonym HbA_{1c} wynosił od 88 do 96%).

Stężenie glukozy w osoczu lub surowicy

Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znaczące obniżenie stężenia glukozy w osoczu lub surowicy na czczo. Obniżenie to występowało już po 4 tygodniach. W badaniu z insuliną glargine kontrolowanym placebo zmiana w stężeniu glukozy w osoczu na czczo od wartości początkowej do tygodnia 28 wyniosła -0,7 mmol/l w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,1 mmol/l w grupie placebo. Obserwowano także dodatkowe obniżenie stężenia poposiłkowego. Poprawa stężenia glukozy w osoczu na czczo utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Czynność komórek β
Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu wskazują na poprawę czynności komórek β trzustki w oparciu o wykorzystanie takich środków jak ocena czynności komórek w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B). Wpływ na komórki β utrzymywał się przez 52 tygodnie.

Ciśnienie krwi
Podczas 4 badań klinicznych kontrolowanych substancją porównawczą z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (od 2,9 mmHg do 4,7 mmHg). W trwającym 30 tygodni badaniu z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jako komparatora, zarówno eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu w sposób istotny obniżały skurczowe ciśnienie krwi względem wartości wyjściowych (odpowiednio 4,7±1,1 mmHg i 3,4±1,1 mmHg); różnica pomiędzy grupami leczenia nie była istotna. Poprawa wartości ciśnienia krwi utrzymywała się przez 52 tygodnie.

W badaniu kontrolowanym placebo z insuliną glargine zmiana w skurczowym ciśnieniu krwi od wartości wyjściowych do tygodnia 28 wyniosła -2,6 mmHg w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,7 mmHg w grupie placebo.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą średnią redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (- 4,3±0,8 mmHg) w porównaniu do samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu: - 1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$) lub samej dapagliflozyny: -1,8±0,8 mmHg ($p < 0,05$).

Poziom lipidów na czczo
Wykazano, że eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu nie wpływa negatywnie na parametry lipidowe.

Dzieci i młodzież
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 leczonych tylko dietą i ćwiczeniami fizycznymi lub dietą i ćwiczeniami fizycznymi w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi podawanymi w stałej dawce i (lub) insuliną. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był lepszy od placebo w zmniejszaniu stężenia HbA_{1c} po 24 tygodniach (Tabela 7).

Tabela 7: Wyniki jednego 24-tygodniowego badania z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	**Placebo QW**
Populacja zgodna z zamiarem leczenia (N)	58	24
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe	8,11	8,22
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	**Placebo QW**
Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/L)		
Wartości wyjściowe	9,24	9,08
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Średnia masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe	100,33	96,96
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) i różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych na każdej wizycie są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wizyty, zależności grupy leczenia od wizyty, wartości wyjściowej HbA_{1c} i zależności wartości wyjściowej HbA_{1c} od wizyty określanych jako czynniki stałe, przy zastosowaniu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji.

[b] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) i różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych na każdej wizycie są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wizyty, zależności grupy leczenia od wizyty, wartości wyjściowej, wartości HbA_{1c} podczas przesiewu (<9,0% lub ≥ 9,0%) i zależności wartości wyjściowej od wizyty określanych jako czynniki stałe przy zastosowaniu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie eksenatydu wynika z formulacji eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu powodującej przedłużenie uwalniania eksenatydu. Po przeniknięciu do krwioobiegu, eksenatyd jest dystrybuowany i wydalany zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi (jak opisano w tym punkcie).

Wchłanianie

Podczas podawania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień, średnie stężenie eksenatydu przekroczyło minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksenatydu w osoczu zwiększało się stopniowo przez ponad 6 do 7 tygodni. W rezultacie, stężenie eksenatydu około 151-265 pg/ml utrzymywało się, co wskazywało na osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stężenie eksenatydu w stanie stacjonarnym utrzymywało się podczas tygodniowej przerwy pomiędzy podaniem dawek, z minimalnym odchyleniem od średniego stężenia terapeutycznego.

Dystrybucja
Średnia pozorna objętość dystrybucji eksenatydu po podskórnym podaniu jednorazowej dawki wynosi 28 l.

Biotransformacja i wydalanie
W badaniach nieklinicznych wykazano, że eksenatyd wydalany jest głównie w wyniku filtracji kłębkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego. W badaniach klinicznych średni pozorny klirens eksenatydu wynosił 9 l/h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki. Około 10 tygodni po zaprzestaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, średnie stężenie eksenatydu w osoczu spadło poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Szczególne populacje
Osoby z zaburzeniami czynności nerek
Analiza farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg wskazuje, że u pacjentów z umiarkowanymi (N=10) i łagodnymi (N=56) zaburzeniami czynności nerek możliwy jest wzrost ekspozycji systemowej o około 74% i 23% (przewidywana mediana w każdej z grup) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (N=84).

Osoby z niewydolnością wątroby
Nie badano farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością wątroby. Eksenatyd jest wydalany głównie przez nerki, dlatego nie należy oczekiwać, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na stężenie eksenatydu we krwi.

Płeć, rasa i masa ciała
Płeć, rasa i masa ciała pacjentów nie wpływają w istotny klinicznie sposób na farmakokinetykę eksenatydu.

Osoby w podeszłym wieku
Dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone, ale wskazują, że nie ma znaczących zmian w ekspozycji na eksenatyd wraz ze wzrostem wieku do około 75 lat.

W badaniach oceniających farmakokinetykę eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 2, podawanie eksenatydu (10 μg) spowodowało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC eksenatydu o 36% u 15 pacjentów w podeszłym wieku od 75 do 85 lat, w porównaniu z 15 pacjentami w wieku od 45 do 65 lat. Prawdopodobnie jest to związane ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Analiza farmakokinetyki populacyjnej u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z niskim mianem ADA i cukrzycą typu 2 wykazała, że podawanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (2 mg) skutkowało ekspozycją podobną do ekspozycji obserwowanej u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po wielokrotnym podaniu lub genotoksyczności, przeprowadzone z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu lub eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Po podaniu długo działających agonistów receptora GLP-1 u szczurów i myszy obserwowano guzy tarczycy. W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach, którym podawano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zwiększoną zapadalność na gruczolaka z komórek C i raka z komórek C po zastosowaniu dawek stanowiących ≥2-krotność ekspozycji układowej u ludzi, na podstawie AUC. Znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznane.

Wyniki badań z zastosowaniem eksenatydu u zwierząt nie wskazują na bezpośrednie szkodliwe działanie na płodność. Podawanie dużych dawek eksenatydu wpływało na tworzenie układu szkieletowego oraz powodowało zahamowanie wzrostu płodu oraz potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po uzyskaniu zawiesiny
Zawiesinę należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30ºC.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
W celu uzyskania informacji na temat warunków przechowywania po wymieszaniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w 3 ml fiolce ze szkła typu I zamkniętej gumowym korkiem (z chlorobutylu), aluminiowym kapslem i plastykowym wieczkiem.

Rozpuszczalnik w fabrycznie napełnionej strzykawce 1,5 ml ze szkła typu I z gumowym, korkiem (z bromobutylu) i gumowym tłokiem.

Każdy jednodawkowy zestaw zawiera jedną fiolkę z 2 mg eksenatydu, jedną fabrycznie napełnioną strzykawkę z 0,65 ml rozpuszczalnika, jeden łącznik fiolki i 2 igły do wstrzykiwań (jedna zapasowa).

Opakowanie zawierające 4 jednodawkowe zestawy i opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) zestawów jednodawkowych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przekazać pacjentowi instrukcje dotyczące bezpiecznego usuwania strzykawki z przymocowaną igłą po każdym wstrzyknięciu. Pacjent nie musi zachowywać jakiejkolwiek części jednorazowego zestawu.

Należy obejrzeć rozpuszczalnik przed użyciem. Rozpuszczalnika można użyć tylko wtedy, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Po sporządzeniu zawiesiny, mieszaninę można użyć tylko wtedy, gdy jest barwy białej lub białawej i ma mleczny wygląd.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy wystrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

Nie wolno używać eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, który uległ zamrożeniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (pen) zawiera 2 mg eksenatydu. Po uzyskaniu zawiesiny, każdy wstrzykiwacz dostarcza dawkę 2 mg w 0,65 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Proszek: biały lub białawy proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bydureon przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wyniki badań odnoszące się do terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz analizowane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.

U pacjentów, którzy stosowali produkt o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii. Pacjenci zmieniający leczenie pomiędzy produktami zawierającymi eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise) mogą to zrobić i nie przewiduje się istotnego wpływu tej zmiany na stężenie glukozy we krwi.

W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4). Leczenie skojarzone z tiazolidynedionem było badane wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że ostatnia

dawka została podana przynajmniej trzy doby wcześniej. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jeżeli pominięto dawkę, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe, o ile kolejna zaplanowana dawka wypada za 3 dni lub później. Następnie pacjenci mogą wznowić swój zwykły harmonogram przyjmowania leku raz na tydzień.

Jeśli pominięto dawkę, a kolejna zaplanowana dawka wypada za 1 lub 2 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale wznowić przyjmowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w kolejnym zaplanowanym dniu przyjęcia leku.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wymaga dodatkowej samokontroli. Samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie eksenatydem w postaci o przedłużonym uwalnianiu i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

W przypadku rozpoczęcia przyjmowania innych leków zmniejszających stężenie glukozy po przerwaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie produktu (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek. Jednak ze względu na to, że czynność nerek osłabia się wraz z wiekiem, należy wziąć pod uwagę wydolność nerek pacjenta (patrz *Zaburzenia czynności nerek)* (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego [GFR] < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowania dawki u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie podskórne

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdy pen może być tylko stosowany przez jedną osobę i jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

Przed wdrożeniem leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu zdecydowanie zaleca się, aby pacjenci oraz osoby sprawujące opiekę nad nimi zostali przeszkoleni przez fachowego pracownika służby zdrowia. Należy uważnie przestrzegać „Instrukcji użytkowania” dołączonej do opakowania produktu.

Każdą dawkę należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, udo lub tylną część ramienia, natychmiast po uzyskaniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

W przypadku stosowania z insuliną, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i insulina muszą być podawane w dwóch osobnych wstrzyknięciach.

Instrukcja dotycząca sporządzenia zawiesiny produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 oraz „Instrukcja użytkowania".

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Eksenatyd w postaci o przedłużonym uwalnianiu nie zastępuje insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny (patrz punkt 4.2).

Eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie można podawać we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie podanie pojedynczej dawki eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min).

Podczas stosowania eksenatydu odnotowano niezbyt częste przypadki zmian dotyczących czynności nerek, w tym zwiększeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zaburzeniach czynności nerek, pogorszeniu przebiegu przewlekłej niewydolności nerek i ostrej niewydolności nerek, czasem wymagających zastosowania hemodializy. Część tych zgłoszeń dotyczyła pacjentów, u których występowały dolegliwości mogące wpływać na stopień nawodnienia, w tym nudności, wymioty i (lub) biegunka, i (lub) pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na czynność nerek lub stopień nawodnienia. Do jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych należały: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki moczopędne. Po zastosowaniu leczenia wspomagającego i odstawieniu produktów leczniczych, w tym eksenatydu, będących potencjalną przyczyną, obserwowano przywrócenie czynności nerek.

Ciężkie choroby układu pokarmowego
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z gastroparezą. Stosowanie produktu często powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunkę. Dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki
Ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 związane jest ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu ostre zapalenie trzustki wystąpiło u 0,3% pacjentów. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Obserwowano ustępowanie zapalenia trzustki w wyniku stosowania leczenia podtrzymującego, lecz zgłaszano również bardzo

rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonów. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych
Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 i innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane. Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i o natychmiastowym uwalnianiu nie było badane i nie jest zalecane.

Brak skuteczności z powodu wystąpienia przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) u dzieci i młodzieży
Dzieci i młodzież mogą być bardziej narażone na wystąpienie wysokich mian ADA niż osoby dorosłe (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał może występować osłabiona odpowiedź ze strony HbA_{1c}.

Brak komercyjnie dostępnych testów na występowanie przeciwciał przeciwlekowych, jeśli jednak docelowa kontrola glikemii nie zostanie osiągnięta pomimo potwierdzenia, że pacjent stosuje się do zaleceń terapii, niezależnie od przyczyny braku skuteczności lekarz powinien rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcukrzycowego.

Interakcje z warfaryną
Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i eksenatydu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio, INR - Międzynarodowy wskaźnik znormalizowany), niekiedy z towarzyszącym krwawieniem (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia
Ryzyko hipoglikemii było większe, gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu stosowano jednocześnie z pochodną sulfonylomocznika w badaniach klinicznych. Ponadto w badaniach klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano leczenie skojarzone z pochodną sulfonylomocznika stwierdzono większą częstość występowania hipoglikemii niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii spowodowanej stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Nagła utrata masy ciała
U pacjentów leczonych eksenatydem zgłaszano nagłą utratę masy ciała, w tempie > 1,5 kg w ciągu tygodnia. Utrata masy ciała w tym tempie może mieć szkodliwe skutki. Pacjenci, u których następuje szybka utrata masy ciała powinni być pod obserwacją czy nie występują u nich oznaki i objawy kamicy żółciowej.

Przerwanie leczenia
Po przerwaniu leczenia, działanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu może się utrzymywać, ponieważ stężenie eksenatydu w osoczu zmniejsza się przez 10 tygodni. Dobierając rodzaj i dawkę innych produktów leczniczych należy brać pod uwagę, że do czasu spadku stężenia eksenatydu, jego działanie i reakcje niepożądane mogą przynajmniej częściowo się utrzymywać.

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji
U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko

występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze
Zawartość sodu: niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo bezsodowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne sulfonylomocznika
Dostosowanie dawki pochodnej sulfonylomocznika może być konieczne z powodu zwiększonego ryzyka hipoglikemii podczas stosowania leku z tej grupy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Opróżnianie żołądka
Wyniki badania, w którym stosowano paracetamol jako wskaźnik tempa opróżniania żołądka wskazują, że wpływ eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na spowolnienie opróżniania żołądka jest znikomy. Nie należy spodziewać się by opóźnienie opróżniania żołądka wynikające ze stosowania tego produktu mogło spowodować istotne klinicznie zmiany w tempie i zakresie wchłaniania jednocześnie stosowanych doustnych produktów leczniczych. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych wrażliwych na opóźnione opróżnianie żołądka.

Gdy po 14 tygodniach stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podano 1000 mg paracetamolu w postaci tabletek, niezależnie od posiłku, nie obserwowano istotnych zmian w polu pod krzywą (AUC) paracetamolu w porównaniu z okresem kontrolnym. C_{max} paracetamolu zmniejszyło się o 16% (na czczo) i o 5% (po posiłku), a t_{max} wzrósł z około 1 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio 1,4 godziny (na czczo) i 1,3 godziny (po posiłku).

Poniższe badania interakcji zostały przeprowadzone z zastosowaniem 10 µg eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, a nie z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

Warfaryna
W przypadku podania warfaryny po 35 minutach od podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu obserwowano opóźnienie t_{max} o około 2 godziny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na C_{max} czy pole pod krzywą (AUC). Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny oraz eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia INR. Należy kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Inhibitory reduktazy HMG CoA (hydroksymetyloglutarylokoenzymu A)
W przypadku podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast t_{max} był krótszy o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało wyraźnej zmiany profilu lipidów (patrz punkt 5.1). Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy odpowiednio kontrolować profil lipidów.

Digoksyna i lizynopryl
W badaniach interakcji eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i digoksyny oraz lizynoprylu nie występował istotny klinicznie wpływ na C_{max} lub pole pod krzywą AUC. Obserwowano natomiast wydłużenie t_{max} o około 2 godziny.

Etynyloestradiol i lewonorgestrel

Przyjęcie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu) godzinę przed podaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C_{max} lub C_{min} etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjęcie środków antykoncepcyjnych 35 minut po podaniu eksenatydu nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu o 45% i C_{max} lewonorgestrelu o 27-41%, oraz wydłużenie t_{max} o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne. Nie jest konieczna zmiana dawkowania środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji lekowych przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Ze względu na długi okres usuwania z organizmu eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować antykoncepcję w trakcie leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą.

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas ciąży, w tym okresie zaleca się stosowanie insuliny.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas karmienia piersią.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn. W przypadku jednoczesnego stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i pochodnych sulfonylomocznika należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Większość najczęściej występujących działań niepożądanych u osób dorosłych dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, które były najczęściej zgłaszaną reakcją związaną z rozpoczęciem leczenia i mijały z czasem, oraz biegunka). Ponadto występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (świąd, guzki, zaczerwienienie), hipoglikemia (podczas skojarzonego leczenia z pochodnymi sulfonylomocznika) i bóle głowy. Większość działań niepożądanych w czasie leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, które zostały zidentyfikowane podczas badań klinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych u osób dorosłych (nieobserwowane w badaniach klinicznych, częstość nieznana).

W badaniach klinicznych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu u osób dorosłych towarzyszące leczenie obejmowało: dietę i ćwiczenia fizyczne, metforminę, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony lub skojarzone stosowanie doustnych produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy we krwi lub insulinę bazową.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowane podczas badań klinicznych oraz uzyskane z raportów spontanicznych u osób dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA - baza danych	**Częstość występowania**					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Małopłytkowość zależna od leku						X[4]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zapalenie pęcherzyka żółciowego			X[6]			
Kamica żółciowa			X[6]			
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna				X[1]		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonylomocznika)	X[1]					
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z insuliną)		X[2,3]				
Zmniejszenie apetytu		X[1]				
Odwodnienie			X[1]			
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy		X[1]				
Zawroty głowy		X[1]				
Zaburzenia smaku			X[1]			
Senność			X[1]			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Niedrożność jelit			X[1]			
Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)			X[1]			
Nudności	X[1]					
Wymioty		X[1]				
Biegunka	X[1]					
Niestrawność		X[1]				
Ból brzucha		X[1]				
Refluks żołądkowo przełykowy		X[1]				
Rozdęcie brzucha		X[1]				

Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			X[1]			
Zaparcia		X[1]				
Wzdęcie z oddawaniem wiatrów		X[1]				
Opóźnione opróżnianie żołądka			X[5]			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka plamkowa lub grudkowata						X[4]
Świąd i (lub) pokrzywka		X[1]				
Obrzęk angioneurotyczny						X[4]
Ropnie i zapalenie tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia						X[4]
Nadmierne pocenie się			X[1]			
Łysienie			X[1]			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4)			X[1]			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Świąd w miejscu wstrzyknięcia		X[1]				
Uczucie przemęczenia		X[1]				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		X[1]				
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia			X[1]			
Osłabienie		X[1]				
Uczucie roztrzęsienia				X[1]		
Badania						
Zwiększenie współczynnika INR (patrz punkt 4.4)						X[4]

[1] Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na podstawie dwunastu zakończonych długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego n=2868 całkowita liczba pacjentów (pacjenci stosujący pochodne sulfonylomocznika n=1002).

[2] Na podstawie zdarzeń hipoglikemii, które 1. Powodują utratę przytomności, drgawki lub śpiączkę, ustępujące po podaniu glukagonu lub glukozy LUB 2. Wymagają pomocy osób trzecich z powodu zaburzeń świadomości lub zachowania i które przebiegają ze stężeniem glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) LUB 3. Powodują objawy odpowiadające hipoglikemii przy jednoczesnym stężeniu glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) przed przyjęciem leku.

[3] Częstość występowania zgłaszana w 28-tygodniowym okresie leczenia kontrolowanego w badaniu z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu jako terapii uzupełniającej do insuliny glargine (N=231).

[4] Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu otrzymane ze zgłoszeń spontanicznych (nieznany mianownik).

[5] Odsetek na podstawie szesnastu zakończonych długoterminowych badań skuteczności i bezpieczeństwa eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu n=4086 całkowita liczba pacjentów.
[6] Odsetek na podstawie zakończonych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BYDUREON (n=3560 całkowita liczba pacjentów); obejmuje badania DURATION 7 i DURATION 8.

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość zależna od leku

Małopłytkowość zależną od leku (ang. Drug-induced thrombocytopenia, DITP) z zależnymi od eksenatydu przeciwciałami przeciwpłytkowymi zgłaszano u osób dorosłych po wprowadzeniu do obrotu. DITP jest reakcją immunologiczną, powodowaną przez zależne od leku przeciwciała reagujące z płytkami krwi. Przeciwciała te w obecności leku uczulającego powodują zniszczenie płytek krwi.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku jednoczesnego stosowania u osób dorosłych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodną sulfonylomocznika (24,0% w porównaniu z 5,4%) (patrz punkt 4.4). Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii związanej ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu była istotnie mniejsza niż u pacjentów, którzy stosowali insulinę bazową, jednocześnie z metforminą (3% *vs.*19%) lub jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (20% *vs.* 42%).

W 12 badaniach klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu większość przypadków hipoglikemii (99,9%, n=649) miała łagodne nasilenie i ustępowała po doustnym podaniu węglowodanów. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia, gdy stężenie glukozy we krwi było małe i wynosiło 2,2 mmol/l. Wymagała ona doustnego podania węglowodanów na życzenie pacjenta, po którym ustąpiła.

Gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był dodawany do insuliny bazowej, dostosowanie początkowej dawki insuliny nie było wymagane. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z insuliną bazową wykazywał brak klinicznie istotnych różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii w porównaniu z insuliną. Nie stwierdzono epizodów ciężkiej hipoglikemii w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną.

Nudności

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u osób dorosłych były nudności. Wśród pacjentów otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ogółem 20% pacjentów zgłosiło wystąpienie nudności co najmniej raz, w porównaniu z 34% pacjentów, którzy stosowali eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu. W większości przypadków nudności miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. U większości pacjentów, u których nudności wystąpiły w początkowym okresie leczenia, częstość objawów zmniejszała się w miarę kontynuowania terapii.

Częstość rezygnacji z udziału w kontrolowanych badaniach trwających 30 tygodni z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosiła: 6% wśród pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, 5% wśród pacjentów stosujących eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu. Działania niepożądane, które były najczęstszą przyczyną rezygnacji w obu grupach to: nudności i wymioty. Po < 1% pacjentów otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 1% pacjentów stosujących eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu zrezygnowało z powodu nudności lub wymiotów.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas sześciomiesięcznej kontrolowanej fazy badań, reakcje w miejscu wstrzyknięcia u osób dorosłych obserwowano częściej u pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu niż u pacjentów otrzymujących komparator (16% w porównaniu z zakresem 2-7%). Reakcje w miejscu podania były zazwyczaj łagodne i nie stanowiły powodu do rezygnacji z udziału w badaniu. Pacjenci mogą otrzymywać leki w celu złagodzenia objawów, kontynuując dotychczasową terapię. Kolejne

wstrzyknięcie w następnym tygodniu należy wykonać w inne miejsce. W badaniach po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego, zgłaszano przypadki ropni i zapalenia tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia.

W czasie badań klinicznych bardzo często obserwowano małe guzki na skórze w miejscu wstrzyknięcia, co było następstwem znanych właściwości postaci mikrosferycznych poli (D,L-laktydo-ko-glikolidu) polimeru. Większość przypadków, w których wystąpiły guzki przebiegało bezobjawowo, ich wystąpienie nie wpływało na udział w badaniu i ustępowało w czasie od 4 do 8 tygodni.

Immunogenność
Zgodnie z potencjalnie immunogennymi właściwościami produktów farmaceutycznych zawierających białka i peptydy, u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu mogą wytworzyć się przeciwciała skierowane przeciwko eksenatydowi. U większości pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał, ich miano zmniejsza się z czasem.

Obecność przeciwciał (wysokiego lub niskiego miana) nie jest czynnikiem predykcyjnym dla kontroli glikemii pacjenta.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób dorosłych, w punkcie końcowym badania u około 45% pacjentów oznaczono niskie miano przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi. Ogółem odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był stały w badaniach klinicznych. Zazwyczaj stopień kontroli glikemii (HbA_{1c}) u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był porównywalny do obserwowanego wśród pacjentów, u których miano przeciwciał było nieoznaczalne. W badaniach klinicznych trzeciej fazy, średnio u 12% pacjentów oznaczono wyższe miano przeciwciał. W końcowej fazie kontrolowanego okresu badania, u części tych pacjentów nie obserwowano odpowiedzi na leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Nie stwierdzono poprawy glikemii u 2,6% pacjentów z wysokim mianem przeciwciał, podczas gdy nie stwierdzono jej u 1,6% pacjentów, u których poziom przeciwciał był nieoznaczalny.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi, mogą mieć większą skłonność do wystąpienia reakcji w miejscu podania (na przykład: zaczerwienienia skóry i świądu), ale jednocześnie częstość występowania i rodzaj występujących u nich działań niepożądanych były podobne jak u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał.

U dorosłych pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, częstość występowania reakcji immunologicznych w miejscu podania (najczęściej występujące: świąd z zaczerwienieniem lub bez zaczerwienienia skóry) podczas 30 tygodniowego i dwóch 26 tygodniowych badań wynosiła 9%. Reakcje te były rzadziej obserwowane u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał (4%), niż u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał (13%). Częstość tych działań niepożądanych była większa u pacjentów z wyższym mianem przeciwciał.

Ocena próbek z dodatnim mianem przeciwciał nie ujawniła istotnej reaktywności krzyżowej z podobnymi peptydami endogennymi (glukagon lub GLP-1).

Nagła utrata masy ciała
W 30 tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych, u około 3% pacjentów (n=4/148) leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu przynajmniej raz wystąpił okres nagłej utraty masy ciała (odnotowana utrata masy pomiędzy dwoma kolejnymi wizytami większy niż 1,5 kg w ciągu tygodnia).

Zwiększenie częstości akcji serca
Na podstawie połączonych danych z badań klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób dorosłych stwierdzono zwiększenie średniej częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) o 2,6 uderzeń na minutę względem wartości wyjściowej (74 uderzeń na minutę). U 15% spośród pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę; w innych grupach terapeutycznych średnie zwiększenie

częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę zaobserwowano u około 5% do 10% pacjentów.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa eksenatydu w badaniu klinicznym z udziałem młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (patrz punkt 5.1) był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży nie wystąpiły zdarzenia ciężkiej hipoglikemii.

Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby u jednego pacjenta (1,7%) z grupy otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i u jednego pacjenta (4,3%) z grupy placebo wystąpiła łagodna hipoglikemia (definiowana jako zdarzenie hipoglikemii o nasileniu innym niż ciężkie, z objawami odpowiadającymi hipoglikemii i wartością glukozy mniejszą niż 3 mmol/L [54 mg/dL] przed podjęciem leczenia tego epizodu). Obaj pacjenci otrzymywali insulinę jako terapię podstawową.

Inne zdarzenia hipoglikemii, epizody niespełniające kryteriów ciężkiej lub łagodnej hipoglikemii zostały zgłoszone przez badacza u 8 pacjentów (13,6%) i u 1 pacjenta (4,3%) odpowiednio w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i w grupie placebo. Spośród tych pacjentów 6 z grupy otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 1 pacjent z grupy placebo otrzymywało insulinę jako terapię podstawową.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży maksymalne miano przeciwciał oznaczane w dowolnym momencie w czasie trwania badania było niskie (<625) u około 29,3% pacjentów i wysokie (≥625) u około 63,8% pacjentów. Odsetek pacjentów z dodatnimi mianami przeciwciał był największy około 12 tygodnia. W miarę postępowania badania do tygodnia 52. odsetek pacjentów z wysokimi mianami przeciwciał zmniejszył się (30,4%), a odsetek pacjentów z niskimi mianami (41,3%) zwiększył się. U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał może występować osłabiona odpowiedź ze strony HbA_{1c} (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania eksenatydu (na podstawie badań klinicznych, w których stosowano eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu) należą: nudności i wymioty o ciężkim przebiegu oraz gwałtowne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące w zależności od występujących u pacjenta objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ01.

Mechanizm działania

Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości przeciwhiperglikemicznych glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Sekwencja aminokwasów w łańcuchu eksenatydu częściowo pokrywa się z sekwencją ludzkiego GLP-1. Wykazano w warunkach *in vitro*, że eksenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go; w jego mechanizmie działania pośredniczy cykliczny AMP i (lub) inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się, wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczas jednoczesnego stosowania eksenatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Może to wynikać z zależnego od poziomu glukozy insulinotropowego mechanizmu działania leku (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Eksenatyd nie zaburza jednak prawidłowej odpowiedzi glukagonu i innych hormonów na hipoglikemię.

Eksenatyd hamuje opróżnianie żołądka i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu.

Wykazano, że stosowanie eksenatydu powodowało ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.

Działanie farmakodynamiczne
Eksenatyd poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprzez stałe obniżanie stężenia cukru po jedzeniu i na czczo. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny dostosowany do podawania raz w tygodniu.

Badanie farmakodynamiczne z zastosowaniem eksenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=13), wykazało przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylne (bolus) podanie glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Poniżej przedstawiono wyniki długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 1356 dorosłych pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, 52 % mężczyzn i 48 % kobiet; 230 osób (17 %) w wieku $\geq$ 65 lat.

Ponadto, do badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo, dotyczącego wpływu leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie EXSCEL) włączono 14 752 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego; w tym badaniu leczenie badane było dołączane do zwykłej, bieżącej terapii stosowanej przez pacjentów.

Kontrola glikemii
W dwóch badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 µg dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 10 µg dwa razy na dobę. Pierwsze badanie trwało 24 tygodnie (n=252), drugie 30 tygodni (n=295) i następnie zostało przedłużone. Podczas otwartego rozszerzenia badania wszyscy pacjenci otrzymywali eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz w tygodniu przez kolejne 7 lat (n=258). W obu badaniach, zmniejszenie HbA_{1c} było widoczne w obu leczonych grupach już po pierwszym pomiarze HbA_{1c} (w 4 lub 6 tygodniu).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu spowodowało u pacjentów statystycznie istotne zmniejszenie HbA_{1c} w porównaniu z pacjentami otrzymującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu (Tabela 2).

W obu badaniach bez względu na rodzaj towarzyszącej terapii przeciwcukrzycowej, zarówno u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, obserwowano istotny klinicznie wpływ na HbA_{1c}.

W obu badaniach klinicznie i istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu uzyskało redukcję HbA_{1c} do ≤ 7% lub < 7% (odpowiednio p <- 0,05 i p ≤0,0001) w porównaniu z pacjentami stosującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu.

W obu grupach, tj. u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, pacjenci uzyskali spadek masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi, chociaż różnica pomiędzy dwiema grupami nie była istotna.

W fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji, u pacjentów, u których po 30 tygodniu trwania badania zamieniono eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu na eksenatyd stosowany raz w tygodniu (n=121), uzyskano w 52 tygodniu taką samą poprawę wartości HbA1c o -2,0% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak u pacjentów leczonych od początku badania za pomocą eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.
U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji trwającej 7 lat (n=122 z 258 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej obserwacji), wartość HbA1c stopniowo zwiększała się od 52 tygodnia, ale była ciągle niższa po 7 latach w porównaniu do wartości wyjściowych (-1,5%). Utrata masy ciała utrzymywała się u tych pacjentów przez 7 lat.

Tabela 2: Zestawienie wyników dwóch badań, w których porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, w połączeniu z samą dietą i ćwiczeniami fizycznymi, metforminą i (lub) pochodnymi sulfonylomocznika oraz metforminą i (lub) tiazolidynodionami (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie trwające 24 tygodnie	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg**	**Eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu 10 µg 2 razy na dobę**
N	129	123
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,4
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c < 7%	58	30
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	94
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)

Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Badanie trwające 30 tygodni		
N	148	147
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c ≤7%	73	57
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	102	102
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p < 0,05; **p < 0,0001

Przeprowadzono trwające 26 tygodni badanie z udziałem osób dorosłych, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg z insuliną glargine raz na dobę. W porównaniu z insuliną glargine eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał bardziej korzystną zmianę HbA_{1c}, znaczące zmniejszenie średniej masy ciała i mniejszą ilość incydentów hipoglikemicznych (Tabela 3).

Tabela 3: Zestawienie wyników 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną glargine, w skojarzeniu z samą metforminą lub z metformina i pochodnymi sulfonylomocznika (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	**Insulina glargine**[1]
N	233	223
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy dwoma metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c ≤ 7%	62	54
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91	91
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * $p < 0,05$

[1] Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy od 4,0 do 5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). U pacjentów leczonych insuliną glargine, średnia dawka tej insuliny na początku leczenia, wynosiła od 10,1 j.m. na dobę do 31,1 j.m. na dobę.

Wyniki uzyskane po 156 tygodniach były spójne z wynikami opublikowanymi wcześniej w raporcie pośrednim po 26 tygodniach. Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezmiennie istotnie polepszało kontrolę glikemii oraz kontrolę masy ciała w porównaniu z leczeniem insuliną glargine. Również dane i obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne po 156 tygodniach leczenia były zgodne z tymi opublikowanymi po 26 tygodniach leczenia.

W trwającym 26 tygodni podwójnie zaślepionym badaniu, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu porównywano z maksymalnymi dawkami sitagliptyny i pioglitazonu u dorosłych pacjentów przyjmujących metforminę. We wszystkich leczonych grupach uzyskano znaczącą redukcję HbA_{1c} względem wartości wyjściowych. Wykazano przewagę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nad sitagliptyną i pioglitazonem w odniesieniu do zmiany HbA_{1c} względem wartości wyjściowych.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu powodował istotnie większą redukcję masy ciała u pacjentów w porównaniu z sitagliptyną. U pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zwiększenie masy ciała (Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z sitagliptyną oraz pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	**Sitagliptyna 100 mg**	**Pioglitazon 45 mg**
N	160	166	165
Średnia wartość HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8,6	8,5	8,5
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości $HbA1_c \leq 7\%$	62	36	49
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	89	87	88
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-1,54 (-2,35; -0,72)*;		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * $p < 0,05$; **$p < 0,0001$

W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem osób dorosłych porównano zastosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu łącznie z dapagliflozyną do zastosowania samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i samej dapagliflozyny u osób leczonych metforminą. We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA_1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny powodowało większą redukcję stężenia HbA_1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i samą dapagliflozyną (Tabela 5).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie efektów dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny do leczenia metforminą z dodaniem samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu lub samej dapagliflozyny do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
Średnia HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe	9,3	9,3	9,3
Zmiany od wartości wyjściowych (±SE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Uczestnicy (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) (±SE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku (mmol/l) (±SE) [a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW**
Średnia masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe	92	89	91
Zmiany od wartości wyjściowych (±SE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=raz w tygodniu, QD=raz na dobę, SE= błąd standardowy, CI=przedział ufności, N= liczba pacjentów,
[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA_{1c} (<9,0% lub ≥ 9,0%), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.
*p<0.01, **p<0.001.
Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.
Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

W 28-tygodniowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem osób dorosłych eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu dodany do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą był porównywany z placebo dodanego do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą. Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo w przedziale od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał przewagę nad placebo w zakresie zmniejszania stężenia HbA_{1c} od wartości początkowych do tygodnia 28 (Tabela 6).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu miał przewagę nad placebo w zmniejszaniu masy ciała w tygodniu 28 (Tabela 6).

Tabela 6: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania porównującego eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z placebo w skojarzeniu z insuliną glargine stosowaną w monoterapii lub z metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg + insulina glargine[a]	**Placebo + insulina glargine**[a]
N	230	228
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe	8,5	8,5
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacjenci (%), którzy uzyskali HbA_{1c} ≤7%[c]	33*	7
Średnia masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe	94	94
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy po 2 godzinach po posiłku (mmol/l) (± SE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=liczba pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, SE = błąd standardowy, CI= przedział ufności, *wartość p <0,001 (skorygowana względem wielokrotnych porównań).

[a.] Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) w średniej dobowej dawce insuliny wyniosła 1,6 jednostki w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 3,5 jednostki w grupie placebo.

[b.] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnica(e) pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥ 9,0%), wyjściowego stosowania pochodnych sulfonylomocznika (tak lub nie), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna. Bezwzględna zmiana w stężeniu glukozy po 2 godzinach po posiłku w tygodniu 28. jest modelowana podobnie za pomocą analizy ANCOVA.

[c.] Wszystkich pacjentów z brakującymi danymi dotyczącymi punktu końcowego uznaje się za osoby bez odpowiedzi na leczenie.

[d.] Po przeprowadzeniu standardowego testu tolerancji posiłku.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia lekiem badanym.

Ocena układu sercowo-naczyniowego

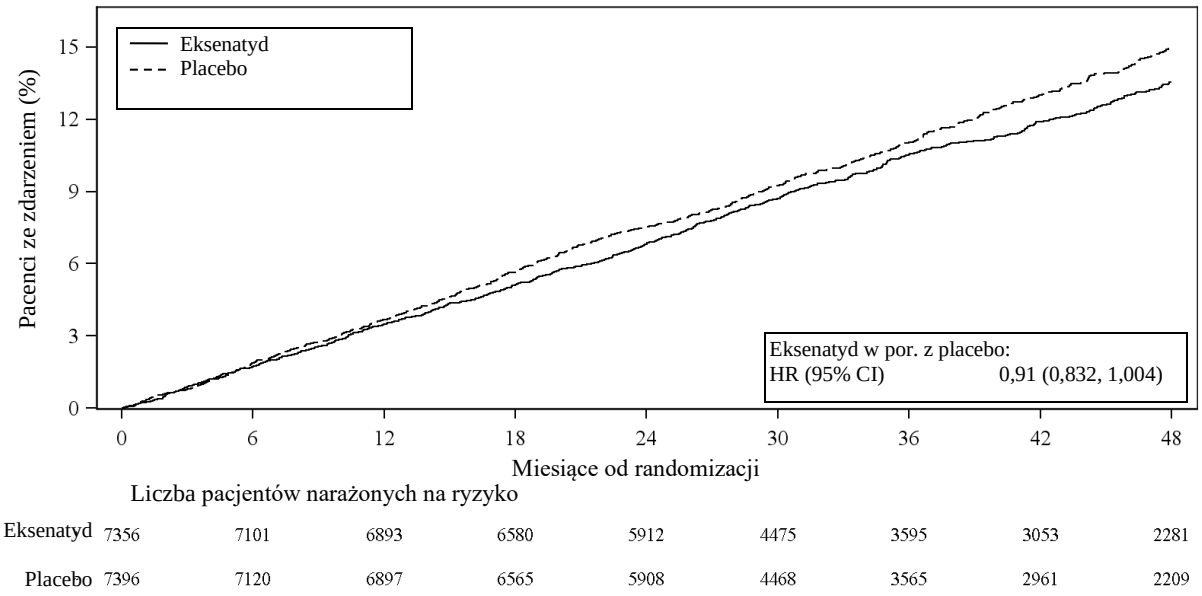
Badanie EXSCEL było pragmatycznym badaniem z sercowo-naczyniowymi (CV) punktami końcowymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka CV. Łącznie 14 752 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo; badane leczenie było dołączone do terapii obecnie stosowanej przez pacjenta, która mogła obejmować inhibitory SGLT2. Obserwację pacjentów prowadzono w ramach rutynowej praktyki klinicznej przez medianę 38,7 miesiąca, a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,8 miesiąca. Informacja o tym, czy pacjent nadal żyje pod koniec badania była dostępna w odniesieniu do 98,9% i 98,8% pacjentów odpowiednio z grupy leczonej eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i placebo. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia badania wynosił 62 lata (8,5% pacjentów było w wieku ≥75 lat). Około 62% pacjentów

stanowili mężczyźni. Średnia wartość BMI wyniosła 32,7 kg/m^2 pc., a średni czas trwania cukrzycy wyniósł 13,1 roku. Średnia wartość HbA_{1c} wyniosła 8,1%. U około 49,3% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥60 do ≤89 ml/min/1,73m^2 pc.), a u 21,6% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek w stopniu umiarkowanym (eGFR ≥30 do ≤59 ml/min/1,73 m^2 pc.). Ogółem u 26,9% pacjentów nie występowało wcześniej żadne zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego, a u 73,1% występowało wcześniej przynajmniej jedno zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu EXSCEL pierwszorzędowym puntem końcowym oceny bezpieczeństwa (interwencja daje nie gorsze wyniki) i skuteczności (interwencja daje lepsze wyniki) był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego serca (MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawał mięśnia sercowego (MI) niepowodujący zgonu lub udar niepowodujący zgonu. Śmiertelność z każdej przyczyny była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym jako pierwszy.

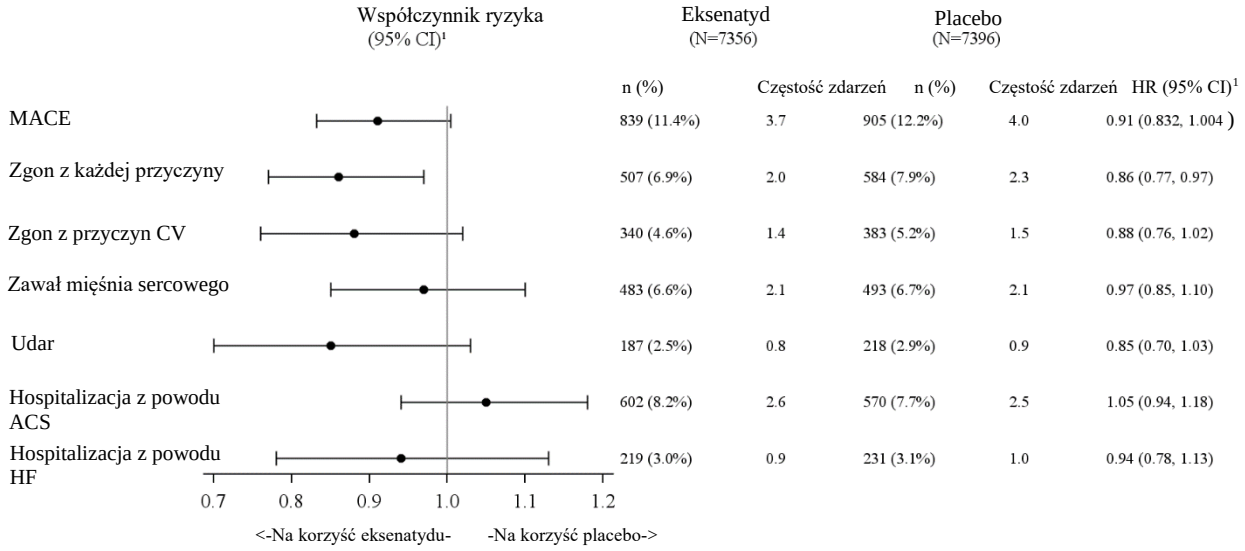
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększył ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy leczenie dołączano do zwykłej bieżącej terapii pacjentów (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; p<0,001 dla badania wykazującego, że interwencja daje nie gorsze wyniki), patrz Rycina 1. We wcześniej określonej analizie podgrup w badaniu EXSCEL, współczynnik ryzyka dla MACE wyniósł 0,86 (95 % CI: 0,77-0,97) u pacjentów z wyjściową wartością eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 oraz 1.01 (95% CI: 0,86–1,19) u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2. Wyniki pierwszorzędowego złożonego i drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego zostały przedstawione na Rycinie 2.

Rycina 1: Czas do pierwszego potwierdzonego MACE (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



HR=współczynnik ryzyka, CI=przedział ufności

Rycina 2: Wykres typu forest plot: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



ACS=ostry zespół wieńcowy; CI=przedział ufności; CV-sercowo-naczyniowy; HF=niewydolność serca; HR=współczynnik ryzyka; MACE=poważne zdarzenie niepożądane dotyczące serca; MI=zawał mięśnia sercowego; n=liczba pacjentów ze zdarzeniem; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej.
[1]HR (aktywne leczenie/placebo) i CI zostały obliczone na podstawie modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją względem wcześniej występującego zdarzenia CV, w którym tylko grupa terapeutyczna była zmienną objaśniającą.

Potrzeba przyjmowania dodatkowych leków antyhiperglikemicznych była zmniejszona o 33% w grupie przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 10,5 na 100 pacjento-lat) w porównaniu z grupą placebo (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 15,7 na 100 pacjento-lat). W trakcie badania obserwowano zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, przy czym całkowita różnica pomiędzy grupami leczenia wyniosła -0,53% (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w por. z placebo).

Masa ciała

Redukcja masy ciała względem wartości wyjściowych była obserwowana we wszystkich badaniach z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W 4 badaniach kontrolowanych substancją porównawczą redukcję tą obserwowano u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezależnie od występowania nudności, chociaż większą redukcję masy ciała odnotowano w grupie, u której występowały nudności (średnia redukcja masy ciała od -2,9 kg do -5,2 kg u pacjentów, u których wystąpiły nudności w porównaniu z -2,2 kg do -2,9 kg u pacjentów bez nudności).

W 4 badaniach kontrolowanych substancją porównawczą odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję masy ciała i poziomu HbA_{1c} wynosił od 70 do 79% (odsetek pacjentów ze zmniejszonym HbA_{1c} wynosił od 88 do 96%).

Stężenie glukozy w osoczu lub surowicy

Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znaczące obniżenie stężenia glukozy w osoczu lub surowicy na czczo. W badaniu z insuliną glargine kontrolowanym placebo zmiana w stężeniu glukozy w osoczu na czczo od wartości początkowej do tygodnia 28. wyniosła -0,7 mmol/l w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,1 mmol/l w grupie placebo. Obniżenie to występowało już po 4 tygodniach. Obserwowano także dodatkowe obniżenie stężenia poposiłkowego. Poprawa stężenia glukozy w osoczu na czczo utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Czynność komórek β
Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu wskazują na poprawę czynności komórek β trzustki w oparciu o wykorzystanie takich środków jak ocena czynności komórek w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B). Wpływ na komórki β utrzymywał się przez 52 tygodnie.

Ciśnienie krwi
Podczas 4 badań klinicznych kontrolowanych substancją porównawczą z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (od 2,9 mmHg do 4,7 mmHg). W trwającym 30 tygodni badaniu z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jako komparatora, zarówno eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu w sposób istotny obniżały skurczowe ciśnienie krwi względem wartości wyjściowych (odpowiednio 4,7±1,1 mmHg i 3,4±1,1 mmHg); różnica pomiędzy grupami leczenia nie była istotna. Poprawa wartości ciśnienia krwi utrzymywała się przez 52 tygodnie.

W badaniu kontrolowanym placebo z insuliną glargine zmiana w skurczowym ciśnieniu krwi od wartości wyjściowych do tygodnia 28. wyniosła -2,6 mmHg w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,7 mmHg w grupie placebo.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą średnią redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (- 4,3±0,8 mmHg) w porównaniu do samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu: - 1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$) lub samej dapagliflozyny: -1,8±0,8 mmHg ($p <0,05$).

Poziom lipidów na czczo
Wykazano, że eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu nie wpływa negatywnie na parametry lipidowe.

Dzieci i młodzież
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 leczonych tylko dietą i ćwiczeniami fizycznymi lub dietą i ćwiczeniami fizycznymi w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi podawanymi w stałej dawce i (lub) insuliną. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był lepszy od placebo w zmniejszaniu stężenia HbA_{1c} po 24 tygodniach (Tabela 7).

Tabela 7: Wyniki jednego 24-tygodniowego badania z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	**Placebo QW**
Populacja zgodna z zamiarem leczenia (N)	58	24
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe	8,11	8,22
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Placebo QW
Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/L)		
Wartości wyjściowe	9,24	9,08
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Średnia masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe	100,33	96,96
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) i różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych na każdej wizycie są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wizyty, zależności grupy leczenia od wizyty, wartości wyjściowej HbA_{1c} i zależności wartości wyjściowej HbA_{1c} od wizyty określanych jako czynniki stałe, przy zastosowaniu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji.

[b] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) i różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych na każdej wizycie są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wizyty, zależności grupy leczenia od wizyty, wartości wyjściowej, wartości HbA_{1c} podczas przesiewu (<9,0% lub ≥ 9,0%) i zależności wartości wyjściowej od wizyty określanych jako czynniki stałe przy zastosowaniu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie eksenatydu wynika z formulacji eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu powodującej przedłużenie uwalniania eksenatydu. Po przeniknięciu do krwioobiegu, eksenatyd jest dystrybuowany i wydalany zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi (jak opisano w tym punkcie).

Wchłanianie

Podczas podawania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień, średnie stężenie eksenatydu przekroczyło minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksenatydu w osoczu zwiększało się stopniowo przez ponad 6 do 7 tygodni. W rezultacie, stężenie eksenatydu około 151-265 pg/ml utrzymywało się, co wskazywało na osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stężenie eksenatydu w stanie stacjonarnym utrzymywało się podczas tygodniowej przerwy pomiędzy podaniem dawek, z minimalnym odchyleniem od średniego stężenia terapeutycznego.

Dystrybucja
Średnia pozorna objętość dystrybucji eksenatydu po podskórnym podaniu jednorazowej dawki wynosi 28 l.

Biotransformacja i wydalanie
W badaniach nieklinicznych wykazano, że eksenatyd wydalany jest głównie w wyniku filtracji kłębkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego. W badaniach klinicznych średni pozorny klirens eksenatydu wynosił 9 l/h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki. Około 10 tygodni po zaprzestaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, średnie stężenie eksenatydu w osoczu spadło poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Szczególne populacje
Osoby z zaburzeniami czynności nerek
Analiza farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg wskazuje, że u pacjentów z umiarkowanymi (N=10) i łagodnymi (N=56) zaburzeniami czynności nerek możliwy jest wzrost ekspozycji systemowej o około 74% i 23% (przewidywana mediana w każdej z grup) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (N=84).

Osoby z niewydolnością wątroby
Nie badano farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością wątroby. Eksenatyd jest wydalany głównie przez nerki, dlatego nie należy oczekiwać, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na stężenie eksenatydu we krwi.

Płeć, rasa i masa ciała
Płeć, rasa i masa ciała pacjentów nie wpływają w istotny klinicznie sposób na farmakokinetykę eksenatydu.

Osoby w podeszłym wieku
Dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone, ale wskazują, że nie ma znaczących zmian w ekspozycji na eksenatyd wraz ze wzrostem wieku do około 75 lat.

W badaniach oceniających farmakokinetykę eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 2, podawanie eksenatydu (10 µg) spowodowało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC eksenatydu o 36% u 15 pacjentów w podeszłym wieku od 75 do 85 lat, w porównaniu z 15 pacjentami w wieku od 45 do 65 lat. Prawdopodobnie jest to związane ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Analiza farmakokinetyki populacyjnej u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z niskim mianem ADA i cukrzycą typu 2 wykazała, że podawanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (2 mg) skutkowało ekspozycją podobną do ekspozycji obserwowanej u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po wielokrotnym podaniu lub genotoksyczności, przeprowadzone z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Po podaniu długo działających agonistów receptora GLP-1 u szczurów i myszy obserwowano guzy tarczycy. W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach, którym podawano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zwiększoną zapadalność na gruczolaka z komórek C i raka z komórek C po zastosowaniu dawek stanowiących ≥ 2-krotność ekspozycji układowej u ludzi, na podstawie AUC. Znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznane.

Wyniki badań z zastosowaniem eksenatydu u zwierząt nie wskazują na bezpośrednie szkodliwe działanie na płodność. Podawanie dużych dawek eksenatydu wpływało na tworzenie układu szkieletowego oraz powodowało zahamowanie wzrostu płodu oraz potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po uzyskaniu zawiesiny
Zawiesinę należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz (pen) można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C. Pod koniec tego okresu peny powinny zostać zużyte lub zutylizowane.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu uzyskania informacji na temat warunków przechowywania po wymieszaniu produktu leczniczego patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy dwukomorowy wstrzykiwacz (pen) zawiera eksenatyd w postaci proszku oraz rozpuszczalnik w strzykawce ze szkła typu 1, zamkniętej gumowym korkiem (z chromobutylu) i aluminiowym kapslem i gumowym tłokiem (z chromobutylu). Dwie komory są oddzielone drugim gumowym tłokiem (z chromobutylu). Do wstrzykiwacza dołączona jest jedna igła. Każdy kartonik zawiera również jedną igłę zapasową. Należy używać jedynie igieł dostarczonych wraz ze wstrzykiwaczem.

Opakowanie zawiera 4 jednodawkowe, fabrycznie napełnione wstrzykiwacze (peny) a opakowanie zbiorcze zawiera 12 (3 paczki po 4) jednodawkowych, fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (penów).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Napełniony fabrycznie wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki na co najmniej 15 minut przed wstrzyknięciem. Proszek w pierwszej komorze musi zostać wymieszany z rozpuszczalnikiem w drugiej komorze fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza. Należy obejrzeć rozpuszczalnik przed użyciem. Rozpuszczalnika można użyć tylko wtedy, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Po sporządzeniu, zawiesiny, można ją użyć tylko wtedy, gdy jest biała lub biaława i ma mleczny wygląd. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących zawiesiny i sposobu podawania, proszę zapoznać się z Ulotką dołączoną do opakowania i Instrukcją użytkowania.

Należy używać jedynie igieł dostarczanych wraz z wstrzykiwaczem.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy wystrzyknąć podskórnie natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

Nie wolno używać eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, który uległ zamrożeniu.

Należy przekazać pacjentowi instrukcje dotyczące bezpiecznego usuwania strzykawki z przymocowaną igłą po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/003-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza dawkę 2 mg eksenatydu w 0,85 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (BCise).

Biała lub biaława nieprzezroczysta zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bydureon przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wyniki badań odnoszące się do terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz analizowane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.

U pacjentów, którzy stosowali eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych czterech tygodni po rozpoczęciu terapii. Pacjenci zmieniający leczenie pomiędzy produktami zawierającymi eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise) mogą to zrobić i nie przewiduje się istotnego wpływu tej zmiany na stężenie glukozy we krwi

W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4). Leczenie skojarzone z tiazolidynedionem było badane wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że ostatnia dawka została podana przynajmniej trzy doby wcześniej. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jeżeli pominięto dawkę, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe, o ile kolejna zaplanowana dawka wypada za 3 dni lub później. Następnie pacjenci mogą wznowić swój zwykły harmonogram przyjmowania leku raz na tydzień.

Jeśli pominięto dawkę, a kolejna zaplanowana dawka wypada za 1 lub 2 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale wznowić przyjmowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w kolejnym zaplanowanym dniu przyjęcia leku.

Stosowanie tego leku nie wymaga dodatkowej samokontroli. Samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie eksenatydem w postaci o przedłużonym uwalnianiu i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

W przypadku rozpoczęcia przyjmowania innych leków zmniejszających stężenie glukozy po przerwaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie produktu (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów
Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek. Jednak ze względu na to, że czynność nerek osłabia się wraz z wiekiem, należy wziąć pod uwagę wydolność nerek pacjenta (patrz Zaburzenia czynności nerek*)* (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie ma konieczności dostosowania dawki u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania
Podanie podskórne
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdy wstrzykiwacz może być stosowany tylko przez jedną osobę i jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

Przed wdrożeniem leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu zdecydowanie zaleca się, aby pacjenci oraz osoby sprawujące opiekę nad nimi zostali przeszkoleni przez fachowego pracownika służby zdrowia. Należy uważnie przestrzegać „Instrukcji użytkowania” dołączonej do opakowania produktu.

Każdą dawkę należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, udo lub tylną część ramienia, natychmiast po całkowitym zmieszaniu produktu leczniczego.

W przypadku stosowania z insuliną, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i insulina muszą być podawane w dwóch osobnych wstrzyknięciach.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 oraz „Instrukcja użytkowania”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Eksenatyd w postaci o przedłużonym uwalnianiu nie zastępuje insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny (patrz punkt 4.2).

Eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie można podawać we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie podanie pojedynczej dawki eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min).

Podczas stosowania eksenatydu odnotowano niezbyt częste przypadki zmian dotyczących czynności nerek, w tym zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zaburzenia czynności nerek, pogorszenie przebiegu przewlekłej niewydolności nerek i ostrej niewydolności nerek, czasem wymagające zastosowania hemodializy. Część tych zgłoszeń dotyczyła pacjentów, u których występowały dolegliwości mogące wpływać na stopień nawodnienia, w tym nudności, wymioty i (lub) biegunka, i (lub) pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na czynność nerek lub stopień nawodnienia. Do jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych należały: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki moczopędne. Po zastosowaniu leczenia wspomagającego i odstawieniu produktów leczniczych, w tym eksenatydu, będących potencjalną przyczyną, obserwowano przywrócenie czynności nerek.

Ciężkie choroby układu pokarmowego
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z gastroparezą. Stosowanie produktu często powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunkę. Dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki
Ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 związane jest ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych z Bydureon BCise ostre zapalenie trzustki wystąpiło u 0,4% pacjentów. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Obserwowano ustępowanie zapalenia trzustki w wyniku stosowania leczenia podtrzymującego, lecz zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonów. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego;

w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych
Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 i innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane. Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i o natychmiastowym uwalnianiu nie było badane i nie jest zalecane.

Brak skuteczności z powodu wystąpienia przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) u dzieci i młodzieży
Dzieci i młodzież mogą być bardziej narażone na wystąpienie wysokich mian ADA niż osoby dorosłe (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał może występować osłabiona odpowiedź ze strony HbA_{1c}.

Brak komercyjnie dostępnych testów na występowanie przeciwciał przeciwlekowych, jeśli jednak docelowa kontrola glikemii nie zostanie osiągnięta pomimo potwierdzenia, że pacjent stosuje się do zaleceń terapii, niezależnie od przyczyny braku skuteczności lekarz powinien rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcukrzycowego.

Interakcje z warfaryną
Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i eksenatydu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio, INR - Międzynarodowy wskaźnik znormalizowany), niekiedy z towarzyszącym krwawieniem (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia
Ryzyko hipoglikemii było większe, gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu stosowano jednocześnie z pochodną sulfonylomocznika w badaniach klinicznych. Ponadto w badaniach klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano leczenie skojarzone z pochodną sulfonylomocznika stwierdzono większą częstość występowania hipoglikemii niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii spowodowanej stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Nagła utrata masy ciała
U pacjentów leczonych eksenatydem zgłaszano nagłą utratę masy ciała, w tempie > 1,5 kg w ciągu tygodnia. Utrata masy ciała w tym tempie może mieć szkodliwe skutki. Pacjenci, u których następuje szybka utrata masy ciała powinni być pod obserwacją czy nie występują u nich oznaki i objawy kamicy żółciowej.

Przerwanie leczenia
Po przerwaniu leczenia, działanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu może się utrzymywać, ponieważ stężenie eksenatydu w osoczu zmniejsza się przez 10 tygodni. Dobierając rodzaj i dawkę innych produktów leczniczych należy brać pod uwagę, że do czasu spadku stężenia eksenatydu, jego działanie i reakcje niepożądane mogą przynajmniej częściowo się utrzymywać.

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji
U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne sulfonylomocznika
Dostosowanie dawki pochodnej sulfonylomocznika może być konieczne z powodu zwiększonego ryzyka hipoglikemii podczas stosowania leku z tej grupy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Opróżnianie żołądka
Wyniki badania, w którym stosowano paracetamol jako wskaźnik tempa opróżniania żołądka wskazują, że wpływ eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na spowolnienie opróżniania żołądka jest znikomy. Nie należy spodziewać się by opóźnienie opróżniania żołądka wynikające ze stosowania tego produktu mogło spowodować istotne klinicznie zmiany w tempie i zakresie wchłaniania jednocześnie stosowanych doustnych produktów leczniczych. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych wrażliwych na opóźnione opróżnianie żołądka.

Gdy po 14 tygodniach stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podano 1000 mg paracetamolu w postaci tabletek, niezależnie od posiłku, nie obserwowano istotnych zmian w polu pod krzywą (AUC) paracetamolu w porównaniu z okresem kontrolnym. C_{max} paracetamolu zmniejszyło się o 16% (na czczo) i o 5% (po posiłku), a t_{max} wzrósł z około 1 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio 1,4 godziny (na czczo) i 1,3 godziny (po posiłku).

Poniższe badania interakcji zostały przeprowadzone z zastosowaniem 10 µg eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, a nie z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu:

Warfaryna
W przypadku podania warfaryny po 35 minutach od podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu obserwowano opóźnienie t_{max} o około 2 godziny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na C_{max} czy pole pod krzywą (AUC). Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny oraz eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia INR. Należy kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Inhibitory reduktazy HMG CoA (hydroksymetyloglutarylokoenzymu A)
W przypadku podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast t_{max} był wydłużony o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało wyraźnej zmiany profilu lipidów (patrz punkt 5.1). Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy odpowiednio kontrolować profil lipidów.

Digoksyna i lizynopryl
W badaniach interakcji eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i digoksyny oraz lizynoprylu nie występował istotny klinicznie wpływ na C_{max} lub pole pod krzywą AUC. Obserwowano natomiast wydłużenie t_{max} o około 2 godziny.

Etynyloestradiol i lewonorgestrel
Przyjęcie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu) godzinę przed podaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C_{max} lub C_{min} etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjęcie doustnych środków antykoncepcyjnych 35 minut po podaniu eksenatydu nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu o 45% i C_{max} lewonorgestrelu o 27-41%, oraz wydłużenie t_{max} o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne. Nie jest konieczna zmiana dawkowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji lekowych z eksenatydem przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Ze względu na długi okres usuwania z organizmu eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować antykoncepcję w trakcie leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy przerwać stosowanie tego leku co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą.

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas ciąży, w tym okresie zaleca się stosowanie insuliny.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas karmienia piersią.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn. W przypadku jednoczesnego stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi u osób dorosłych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności (8%), które miały tendencję do zanikania w miarę kontynuowania leczenia), ból głowy (4%) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak świąd w miejscu wstrzyknięcia (3%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (2%). Ponadto, bardzo często występowała hipoglikemia podczas leczenia skojarzonego z pochodnymi sulfonylomocznika (patrz Opis wybranych działań niepożądanych niżej). Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 1 poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych produktu Bydureon BCise, które zostały zidentyfikowane podczas badań klinicznych z udziałem osób dorosłych.

Dane zbiorcze z badań klinicznych z produktem Bydureon BCise zawierają dane z dwóch badań III fazy kontrolowanych substancją porównawcza, trwających od 6 do 12 miesięcy u osób dorosłych. Pula danych obejmuje fazy obserwacji i przedłużenia badań. Leczenie towarzyszące obejmowało tylko dietę i ćwiczenia fizyczne lub dietę i ćwiczenia fizyczne ze stosowaniem metforminy, pochodnych sulfonylomocznika, tiazolidynodionów lub skojarzone stosowanie doustnych produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy we krwi. W tabeli 1 wymieniono również działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, ale niewystępujące w badaniach klinicznych z produktem Bydureon BCise.

W badaniach klinicznych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu towarzyszące leczenie obejmowało: dietę i ćwiczenia fizyczne, metforminę, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony

lub skojarzone stosowanie doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi lub insulinę bazową.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane produktu Bydureon BCise obserwowane podczas badań klinicznych oraz uzyskane z raportów spontanicznych u osób dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA - baza danych	**Częstość występowania[1]**					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Małopłytkowość zależna od leku[9]						X
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zapalenie pęcherzyka żółciowego[11]			X			
Kamica żółciowa			X			
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna[2]				X		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonylomocznika)[5,6,7]	X					
Hipoglikemia (bez leczenia skojarzonego z pochodnymi sulfonylomocznika)[5,6,7]			X			
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z insuliną)[3,4,5]		X				
Zmniejszenie apetytu			X			
Odwodnienie			X			
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy		X				
Zawroty głowy		X				
Zaburzenia smaku			X			
Senność[2]			X			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności[5]		X				
Biegunka		X				
Wymioty		X				
Zaparcia		X				
Niestrawność		X				
Refluks żołądkowo-przełykowy		X				
Rozdęcie brzucha		X				

Ból brzucha		X				
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów			X			
Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)			X			
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu[2]			X			
Niedrożność jelit[2]			X			
Opóźnione opróżnianie żołądka[10]			X			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Pokrzywka			X			
Nadmierne pocenie się			X			
Wysypka plamkowa lub grudkowata			X			
Świąd			X			
Łysienie[2]			X			
Obrzęk angioneurotyczny[9]						X
Ropnie i zapalenie tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia[9]						X
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zmiana czynności nerek[8]			X			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Świąd w miejscu wstrzyknięcia[5]		X				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia[5]		X				
Uczucie przemęczenia		X				
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia[5]			X			
Osłabienie			X			
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia[5]			X			
Uczucie roztrzęsienia[2]				X		
Badania						
Zwiększenie współczynnika INR[9] (patrz punkt 4.4)						X

[1]Częstość występowania oparta za zakończonych długoterminowych badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (n=526), jeśli nie wskazano inaczej. Obejmuje okres obserwacji w ciągu siedemdziesięciu dni od przyjęcia ostatniej dawki i okres przedłużenia badania.

[2] Częstość występowania oparta na dwunastu zakończonych długoterminowych badaniach skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, całkowita liczba pacjentów n = 2868.

[3] Na podstawie zdarzeń hipoglikemii, które 1. Powodują utratę przytomności, drgawki lub śpiączkę, ustępujące po podaniu glukagonu lub glukozy LUB 2. Wymagają pomocy osób trzecich z powodu zaburzeń świadomości lub zachowania i które przebiegają ze stężeniem glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) LUB 3. Powodują objawy odpowiadające hipoglikemii przy jednoczesnym stężeniu glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) przed przyjęciem leku.

[4] Częstość występowania zgłaszana w 28-tygodniowym okresie leczenia kontrolowanego w badaniu z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu jako terapii uzupełniającej do insuliny glargine (N=231).

[5] Patrz Opis wybranych działań niepożądanych niżej.

[6] Częstości występowania zgłaszane w danych zbiorczych z okresów leczenia kontrolowanego w dwóch badaniach klinicznych III fazy (n = 410).
[7] Na podstawie zdarzeń hipoglikemii powodujących objawy odpowiadające hipoglikemii przy jednoczesnym stężeniu glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) przed przyjęciem leku.
[8] W tym ostra niewydolność nerek, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Patrz punkt 4.4.
[9] Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu otrzymane ze zgłoszeń spontanicznych (nieznany mianownik).
[10] Odsetek na podstawie szesnastu zakończonych długoterminowych badań skuteczności i bezpieczeństwa eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu n=4086 całkowita liczba pacjentów.
[11] Odsetek na podstawie zakończonych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BYDUREON (n=3560 całkowita liczba pacjentów); obejmuje badania DURATION 7 i DURATION 8.

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość zależna od leku

Małopłytkowość zależną od leku (ang. Drug-induced thrombocytopenia, DITP) z zależnymi od eksenatydu przeciwciałami przeciwpłytkowymi zgłaszano u osób dorosłych po wprowadzeniu do obrotu. DITP jest reakcją immunologiczną, powodowaną przez zależne od leku przeciwciała reagujące z płytkami krwi. Przeciwciała te w obecności leku uczulającego powodują zniszczenie płytek krwi.

Hipoglikemia

Nie odnotowano zdarzeń ciężkiej hipoglikemii po zastosowaniu produktu Bydureon BCise w badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych. Całkowita częstość występowania łagodnej hipoglikemii wyniosła 6,3%. Częstość ta była większa w przypadku jednoczesnego stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodną sulfonylomocznika (26,1%) w porównaniu z brakiem stosowania pochodnej sulfonylomocznika (0,9%) (patrz punkt 4.4). Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii związanej ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był dodawany do insuliny bazowej, dostosowanie początkowej dawki insuliny nie było wymagane. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z insuliną bazową wykazywał brak klinicznie istotnych różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii w porównaniu z insuliną. Nie stwierdzono epizodów ciężkiej hipoglikemii w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną.

Nudności

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym ze strony układ pokarmowego u osób dorosłych były nudności. W okresie leczenia kontrolowanego w badaniu klinicznym porównującym produkt Bydureon BCise z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu nudności były zgłaszane u 9,6% i 20,5% pacjentów z każdej grupy. Ogółem 9,3% pacjentów leczonych produktem Bydureon BCise zgłosiło nudności w okresie leczenia kontrolowanego w obu badaniach klinicznych. Większość epizodów nudności miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, była związana z rozpoczęciem leczenia i zmniejszała się z upływem czasu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W okresie leczenia kontrolowanego w badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano częściej u pacjentów stosujących produkt Bydureon BCise niż u pacjentów otrzymujących komparator (24% w porównaniu z 4% po zastosowaniu eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu). Te reakcje w miejscu wstrzyknięcia były na ogół łagodne i zazwyczaj nie stanowiły powodu do zakończenia leczenia. Pacjenci mogą otrzymywać leki w celu złagodzenia objawów, kontynuując dotychczasową terapię. Kolejne wstrzyknięcie w następnym tygodniu należy wykonać w inne miejsce. W badaniach po wprowadzeniu do obrotu eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, zgłaszano przypadki ropni i zapalenia tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia.

W czasie badań klinicznych bardzo często obserwowano małe guzki podskórne w miejscu wstrzyknięcia, co było następstwem znanych właściwości postaci mikrosferycznych poli

(D,L-laktydo-ko-glikolidu) polimeru. Większość przypadków wystąpienia guzków nie wpływało na udział w badaniu i ustępowało z upływem czasu.

Immunogenność
Zgodnie z potencjalnie immunogennymi właściwościami produktów farmaceutycznych zawierających białka i peptydy, u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu mogą wytworzyć się przeciwciała skierowane przeciwko eksenatydowi.

W badaniach klinicznych u osób dorosłych w dowolnym momencie ich trwania u około 42% pacjentów oznaczono niskie miano przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi, a u 32% pacjentów oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko eksenatydowi. Odsetek tych pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał, a zwłaszcza z wysokim mianem, osiągnął największe wartości po około 8 – 16 tygodniach podawania leku, a następnie zmniejszał się z upływem czasu. W punkcie końcowym badania u około 43% pacjentów oznaczono niskie miano przeciwciał przeciwko eksenatydowi, a u 14% pacjentów oznaczono wysokie miano tych przeciwciał. Ogółem stopień kontroli glikemii (HbA_{1c}) u pacjentów leczonych produktem Bydureon BCise z niskim mianem przeciwciał na ostatniej wizycie (-1,1% do -1,5%) był porównywalny ze stopniem kontroli glikemii u pacjentów z nieoznaczalnym mianem przeciwciał (-1,1% do -1,4%). Podczas, gdy u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał oznaczonym na ostatniej wizycie występowała osłabiona odpowiedź HbA_{1c}, zmniejszenie stężenia HbA_{1c} u tych pacjentów było klinicznie istotne (-0,6% do -0,7%).

Wśród dorosłych pacjentów leczonych produktem Bydureon BCise, u których możliwa była ocena występowania przeciwciał (N = 393), częstość występowania potencjalnie immunogennych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (najczęściej guzka w miejscu wstrzyknięcia) w dwóch badaniach wyniosła około 20%. Reakcje te były rzadziej obserwowane u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał (16%) i u pacjentów z niskim mianem przeciwciał (16%) niż u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał (27%).

Nagła utrata masy ciała
W 30 tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych, u około 3% pacjentów (n=4/148) leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu przynajmniej raz wystąpił okres nagłej utraty masy ciała (odnotowana utrata masy pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami większa niż 1,5 kg/tydzień).

Zwiększenie częstości akcji serca
W okresie leczenia kontrolowanego w badaniach klinicznych z produktem Bydureon BCise u osób dorosłych stwierdzono średnie zwiększenie częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) o 2,4 uderzeń na minutę względem wartości wyjściowej (74 uderzeń na minutę). U 15% pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę; w innych grupach terapeutycznych średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę zaobserwowano u około 5% do 10% pacjentów.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa eksenatydu w badaniu klinicznym z udziałem młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (patrz punkt 5.1) był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży nie wystąpiły zdarzenia ciężkiej hipoglikemii.

Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby u jednego pacjenta (1,7%) z grupy otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i u jednego pacjenta (4,3%) z grupy placebo wystąpiła łagodna hipoglikemia (definiowana jako zdarzenie hipoglikemii o nasileniu innym niż ciężkie, z objawami odpowiadającymi hipoglikemii i wartością glukozy mniejszą niż 3 mmol/L [54 mg/dL] przed podjęciem leczenia tego epizodu). Obaj pacjenci otrzymywali insulinę jako terapię podstawową.

Inne zdarzenia hipoglikemii, epizody niespełniające kryteriów ciężkiej lub łagodnej hipoglikemii zostały zgłoszone przez badacza u 8 pacjentów (13,6%) i u 1 pacjenta (4,3%) odpowiednio w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i w grupie placebo. Spośród tych pacjentów 6 z grupy otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 1 pacjent z grupy placebo otrzymywało insulinę jako terapię podstawową.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży maksymalne miano przeciwciał oznaczane w dowolnym momencie w czasie trwania badania było niskie (<625) u około 29,3% pacjentów i wysokie (≥625) u około 63,8% pacjentów. Odsetek pacjentów z dodatnimi mianami przeciwciał był największy około 12 tygodnia. W miarę postępowania badania do tygodnia 52. odsetek pacjentów z wysokimi mianami przeciwciał zmniejszył się (30,4%), a odsetek pacjentów z niskimi mianami (41,3%) zwiększył się. U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał może występować osłabiona odpowiedź ze strony HbA_{1c} (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania eksenatydu (na podstawie badań klinicznych, w których stosowano eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu) należą: nudności i wymioty o ciężkim przebiegu oraz gwałtowne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące w zależności od występujących u pacjenta objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ01.

Mechanizm działania
Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości przeciwhiperglikemicznych glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Sekwencja aminokwasów w łańcuchu eksenatydu częściowo pokrywa się z sekwencją ludzkiego GLP-1. Wykazano w warunkach *in vitro*, że eksenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go; w jego mechanizmie działania pośredniczy cykliczny AMP i (lub) inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się, wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczas jednoczesnego stosowania eksenatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Może to wynikać z zależnego od poziomu glukozy insulinotropowego mechanizmu działania leku (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Eksenatyd nie zaburza jednak prawidłowej odpowiedzi glukagonu i innych hormonów na hipoglikemię.

Eksenatyd hamuje opróżnianie żołądka i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu.

Wykazano, że stosowanie eksenatydu powodowało ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.

Działanie farmakodynamiczne
Eksenatyd poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprzez stałe obniżanie stężenia cukru po jedzeniu i na czczo. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny dostosowany do podawania raz w tygodniu.

Badanie farmakodynamiczne z zastosowaniem eksenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=13), wykazało przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylne (bolus) podanie glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Poniżej przedstawiono wyniki dwóch badań z produktem Bydureon BCise oraz sześciu długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 1766 dorosłych pacjentów (556 leczonych produktem Bydureon BCise), 53% mężczyzn i 47% kobiet; 304 osoby (17%) w wieku ≥ 65 lat.

Ponadto, do badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo, dotyczącego wpływu leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie EXSCEL) włączono 14 752 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego; w tym badaniu leczenie badane było dołączane do zwykłej, bieżącej terapii stosowanej przez pacjentów.

Kontrola glikemii
Produkt Bydureon BCise

W 28-tygodniowym otwartym badaniu z udziałem osób dorosłych produkt Bydureon BCise porównywano z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów leczonych wyłącznie dietą i programem ćwiczeń fizycznych lub u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne wraz ze stałym schematem dawkowania doustnych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy. W obu grupach terapeutycznych wystąpiło zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Produkt Bydureon BCise wykazywał przewagę nad eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w odniesieniu do redukcji stężenia HbA_{1c} od wartości wyjściowych do tygodnia 28. (Tabela 2). W tym badaniu po 28-tygodniowym okresie leczenia kontrolowanego komparatorem następował 24-tygodniowy okres przedłużenia badania, w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali ten produkt leczniczy. Wpływ na HbA_{1c} utrzymywał się na klinicznie istotnym poziomie przez 52 tygodnie, jednak częściowo zmniejszał się z upływem czasu w grupie pacjentów, którzy początkowo otrzymywali produkt Bydureon BCise.

Zarówno pacjenci otrzymujący produkt Bydureon BCise, jak i pacjenci otrzymujący eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu uzyskali redukcję masy ciała po 28 tygodniach względem wartości wyjściowych (Tabela 2). Różnica pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi nie była istotna. Redukcja masy ciała utrzymywała się w tygodniu 52.

Tabela 2: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania porównującego produkt Bydureon BCise z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu stosujących samą dietę i ćwiczenia fizyczne lub dietę i ćwiczenia fizyczne wraz ze stałym schematem dawkowania doustnych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy we krwi (analiza wyników w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem[1])

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu, 10 µg BID**
N	229	146
Średnie stężenie HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,5
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)[2]	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej w porównaniu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu (95% CI)[2]	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Odsetek pacjentów (%), którzy uzyskali HbA_{1c} <7 %[3]	49	43
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	97
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)[2]	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej w porównaniu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu (95% CI)[2]	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Średnia zmiana wartości glikemii na czczo względem wartości wyjściowej (mmol/l) (± SE)[2]	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej w porównaniu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu (95 % CI)[2]	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = raz na tydzień, BID = dwa razy na dobę, N = liczba pacjentów w grupie terapeutycznej, SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności.
*wartość p < 0,01.
[1] Wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy terapeutycznej, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego.
[2] Średnie najmniejszych kwadratów.
[3] Ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (LOCF, ang. Last Observation Carried Forward (LOCF).

W 28-tygodniowym otwartym (z zaślepieniem leczenia doustnego) badaniu produkt Bydureon BCise porównywano z sitagliptyną i placebo u pacjentów stosujących także metforminę w dawce ≥1500 mg na dobę. Produkt Bydureon BCise wykazywał przewagę zarówno nad sitagliptyną, jak i placebo w zmniejszaniu stężenia HbA_{1c} od wartości początkowej do tygodnia 28. (Tabela 3).

Zarówno pacjenci otrzymujący produkt Bydureon BCise, jak i pacjenci otrzymujący sitagliptynę uzyskali redukcję masy ciała po 28 tygodniach względem wartości wyjściowych (Tabela 3). Różnica pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi nie była istotna.

Tabela 3. Wyniki jednego 28-tygodniowego badania porównującego produkt Bydureon BCise z sitagliptyną i placebo w skojarzeniu z metforminą (analiza wyników w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem[1])

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Sitagliptyna 100 mg QD**	**Placebo QD**
N	181	122	61
Średnie stężenie HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8.4	8,5	8,5

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Sitagliptyna 100 mg QD**	**Placebo QD**
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)[2]	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej w porównaniu z sitagliptyną (95% CI)[2]	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (95% CI)[2]	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Odsetek pacjentów (%), którzy uzyskali HbA_{1c} <7 %[3]	43*	32	25
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	89	88	89
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)[2]	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej w porównaniu z sitagliptyną (95% CI)[2]	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (95% CI)[2]	-1,27# (-2,34, -0,20)		
Średnia zmiana wartości glikemii na czczo względem wartości wyjściowej (mmol/l) (± SE)[2]	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej w porównaniu z sitagliptyną (95% CI)[2]	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (95 %CI)[2]	-1,71§ (-2,59, -0,83)		

QW = raz na tydzień, QD = raz na dobę, N = liczba pacjentów w grupie terapeutycznej, SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności.
*wartość p <0,05, **wartość p < 0,01, #nominalna wartość p <0,05, §nominalna wartość p <0,001.
[1] Wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy terapeutycznej, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego.
[2] Średnie najmniejszych kwadratów.
[3] Ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (LOCF).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu
W dwóch badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 µg dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 10 µg dwa razy na dobę. Pierwsze badanie trwało 24 tygodnie (n=252), drugie 30 tygodni (n=295) i następnie zostało przedłużone. Podczas otwartego rozszerzenia badania wszyscy pacjenci otrzymywali eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz w tygodniu przez kolejne 7 lat (n=258). W obu badaniach, zmniejszenie HbA_{1c} było widoczne w obu leczonych grupach już po pierwszym pomiarze HbA_{1c} (w 4 lub 6 tygodniu).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu spowodowało u pacjentów statystycznie istotne zmniejszenie HbA_{1c} w porównaniu z pacjentami otrzymującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu (Tabela 4).

W obu badaniach bez względu na rodzaj towarzyszącej terapii przeciwcukrzycowej, zarówno u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, obserwowano istotny klinicznie wpływ na HbA_{1c}.

W obu badaniach klinicznie i istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu uzyskało redukcję HbA_{1c} do ≤ 7% lub < 7% (odpowiednio $p < 0,05$ i $p \leq 0,0001$) w porównaniu z pacjentami stosującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu.

W obu grupach, tj. u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, pacjenci uzyskali spadek masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi, chociaż różnica pomiędzy dwiema grupami nie była istotna.

W fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji, u pacjentów, u których po 30 tygodniu trwania badania zamieniono eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (n=121), uzyskano w 52 tygodniu taką samą poprawę wartości HbA1c o -2,0% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak u pacjentów leczonych od początku badania za pomocą eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.
U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji trwającej 7 lat (n=122 z 258 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej obserwacji), wartość HbA1c stopniowo zwiększała się od 52 tygodnia, ale była ciągle niższa po 7 latach w porównaniu do wartości wyjściowych (-1,5%). Utrata masy ciała utrzymywała się u tych pacjentów przez 7 lat.

Tabela 4: Zestawienie wyników dwóch badań, w których porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, w połączeniu z samą dietą i ćwiczeniami fizycznymi, metforminą i (lub) pochodnymi sulfonylomocznika oraz metforminą i (lub) tiazolidynodionami (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie trwające 24 tygodnie	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg**	**Eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu 10 µg 2 razy na dobę**
N	129	123
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,4
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c < 7%	58	30
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	94
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Badanie trwające 30 tygodni		
N	148	147

Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c ≤7%	73	57
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	102	102
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p <0,05; **p <0,0001

Przeprowadzono trwające 26 tygodni badanie u osób dorosłych, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg z insuliną glargine raz na dobę. W porównaniu z insuliną glargine eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał bardziej korzystną zmianę HbA_{1c}, znaczące zmniejszenie średniej masy ciała i mniejszą ilość incydentów hipoglikemicznych (Tabela 5).

Tabela 5: Zestawienie wyników 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną glargine, w skojarzeniu z samą metforminą lub z metformina i pochodnymi sulfonylomocznika (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	**Insulina glargine**[1]
N	233	223
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA1c ≤ 7%	62	54
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91	91
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p < 0,05

[1] Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy od 4,0 do 5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). U pacjentów leczonych insuliną glargine, średnia dawka tej insuliny na początku leczenia, wynosiła od 10,1 j.m. na dobę do 31,1 j.m. na dobę.

Wyniki uzyskane po 156 tygodniach były spójne z wynikami opublikowanymi wcześniej w raporcie pośrednim po 26 tygodniach. Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezmiennie istotnie polepszało kontrolę glikemii oraz kontrolę masy ciała w porównaniu z leczeniem insuliną glargine. Również dane i obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne po 156 tygodniach leczenia były zgodne z tymi opublikowanymi po 26 tygodniach leczenia.

W trwającym 26 tygodni podwójnie zaślepionym badaniu, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu porównywano z maksymalnymi dawkami sitagliptyny i pioglitazonu u dorosłych pacjentów przyjmujących metforminę. We wszystkich leczonych grupach uzyskano znaczącą redukcję HbA_{1c} względem wartości wyjściowych. Wykazano przewagę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nad sitagliptyną i pioglitazonem w odniesieniu do zmiany HbA_{1c} względem wartości wyjściowych.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu powodował istotnie większą redukcję masy ciała u pacjentów w porównaniu z sitagliptyną. U pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zwiększenie masy ciała (Tabela 6).

Tabela 6: Wyniki 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z sitagliptyną oraz pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	**Sitagliptyna 100 mg**	**Pioglitazon 45 mg**
N	160	166	165
Średnia wartość HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8,6	8,5	8,5
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości $HbA1_c \leq 7\%$	62	36	49
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	89	87	88
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia	-1,54 (-2,35; -0,72)*;		

względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-5,10 (-5,91; -4,28)**

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p < 0,05; **p < 0,0001

W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem osób dorosłych porównano zastosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu łącznie z dapagliflozyną do zastosowania samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i samej dapagliflozyny u osób leczonych metforminą. We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA_1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny powodowało większą redukcję stężenia HbA_1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i samą dapagliflozyną (Tabela 7).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 7).

Tabela 7: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie efektów dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny do leczenia metforminą z dodaniem samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu lub samej dapagliflozyny do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
Średnia HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe	9,3	9,3	9,3
Zmiany od wartości wyjściowych (±SE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Odsetek pacjentów (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Średnia różnica wartości glikemii na czczo względem wartości wyjściowe (mmol/l) (±SE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej, pomiędzy		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	**Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW**
terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)			
Średnia zmiana wartości glikemii 2 godziny po posiłku względem wartości wyjściowej (mmol/l) (±SE) [a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	92	89	91
Zmiana od wartości wyjściowej (±SE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=raz w tygodniu, QD=raz na dobę, SE= błąd standardowy, CI=przedział ufności, N= liczba pacjentów
[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥ 9,0%), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.
*p <0.01, **p <0.001.
Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

W 28-tygodniowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u osób dorosłych eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu dodany do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą był porównywany z placebo dodanego do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą. Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo w przedziale od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał przewagę nad placebo w zakresie zmniejszania stężenia HbA_{1c} od wartości początkowych do tygodnia 28 (Tabela 8).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu miał przewagę nad placebo w zmniejszaniu masy ciała w tygodniu 28 (Tabela 8).

Tabela 8: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania porównującego eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z placebo w skojarzeniu z insuliną glargine stosowaną w monoterapii lub z metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg + insulina glargine[a]	**Placebo + insulina glargine**[a]
N	230	228
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,5
Zmiana od wartości wyjściowej (± SE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Odsetek pacjentów (%), którzy uzyskali HbA_{1c} ≤7%[c]	33*	7
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	94	94
Zmiana od wartości wyjściowej (± SE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Zmiana wartości glikemii 2 godziny po posiłku względem wartości wyjściowej (mmol/l) (± SE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=liczba pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, SE = błąd standardowy, CI= przedział ufności, *wartość p <0,001 (skorygowana względem wielokrotnych porównań).

a. Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) w średniej dobowej dawce insuliny wyniosła 1,6 jednostki w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 3,5 jednostki w grupie placebo.

b. Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnica(e) pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA_{1c} (<9,0% lub ≥ 9,0%), wyjściowego stosowania pochodnych sulfonylomocznika (tak lub nie), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna. Bezwzględna zmiana w stężeniu glukozy po 2 godzinach od posiłku w tygodniu 28. jest modelowana podobnie za pomocą analizy ANCOVA.

c. Wszystkich pacjentów z brakującymi danymi dotyczącymi punktu końcowego uznaje się za osoby bez odpowiedzi na leczenie.

d. Po przeprowadzeniu standardowego testu tolerancji posiłku.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia lekiem badanym.

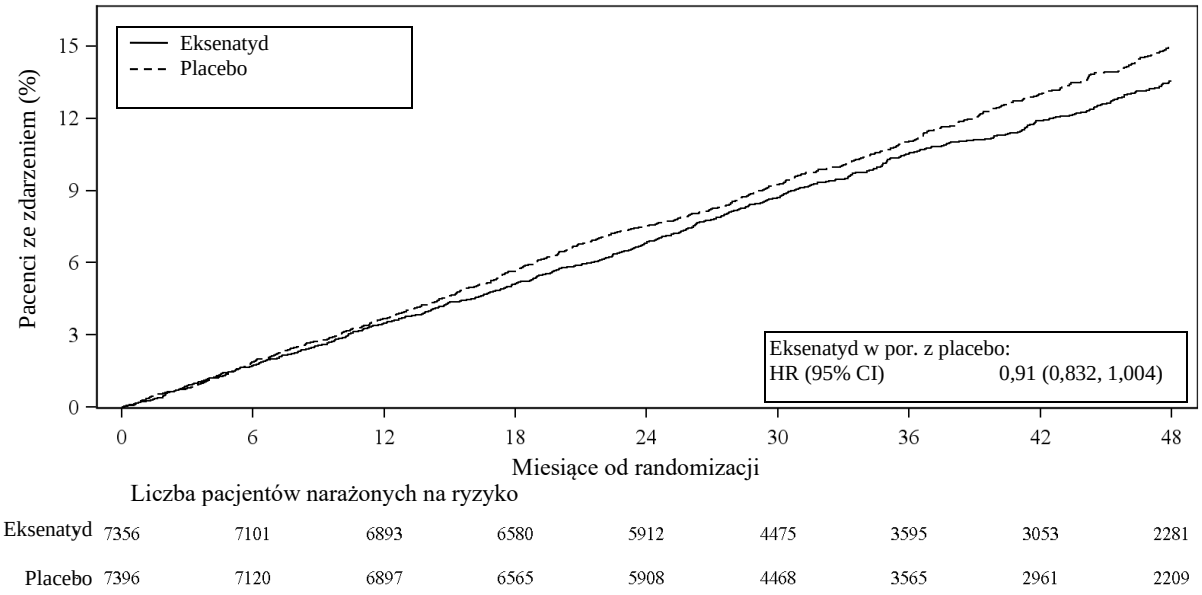
Ocena układu sercowo-naczyniowego

Badanie EXSCEL było pragmatycznym badaniem z sercowo-naczyniowymi (CV) punktami końcowymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka CV. Łącznie 14 752 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo; badane leczenie było dołączone do terapii obecnie stosowanej przez pacjenta, która mogła obejmować inhibitory SGLT2. Obserwację pacjentów prowadzono w ramach rutynowej praktyki klinicznej przez medianę 38,7 miesiąca, a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,8 miesiąca. Informacja o tym, czy pacjent nadal żyje pod

koniec badania była dostępna w odniesieniu do 98,9% i 98,8% pacjentów odpowiednio z grupy leczonej eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i placebo. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia badania wynosił 62 lata (8,5% pacjentów było w wieku ≥75 lat). Około 62% pacjentów stanowili mężczyźni. Średnia wartość BMI wyniosła 32,7 kg/m^2 pc., a średni czas trwania cukrzycy wyniósł 13,1 roku. Średnia wartość HbA_{1c} wyniosła 8,1%. U około 49,3% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥60 do ≤89 ml/min/1,73m^2 pc.), a u 21,6% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek w stopniu umiarkowanym (eGFR ≥30 do ≤59 ml/min/1,73 m^2 pc.). Ogółem u 26,9% pacjentów nie występowało wcześniej żadne zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego, a u 73,1% występowało wcześniej przynajmniej jedno zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

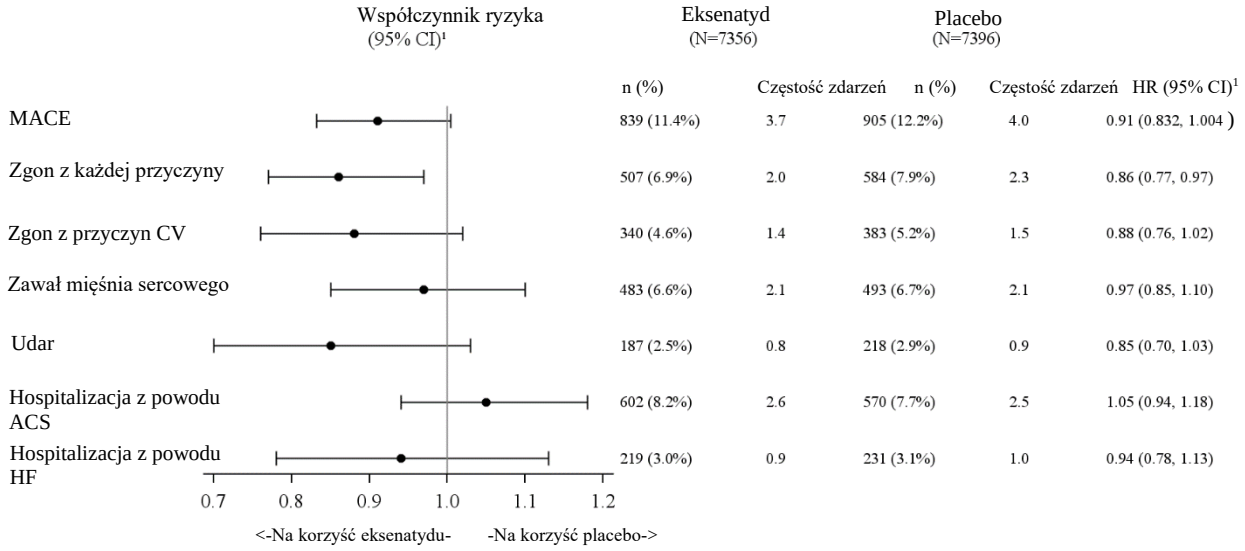
W badaniu EXSCEL pierwszorzędowym puntem końcowym oceny bezpieczeństwa (interwencja daje nie gorsze wyniki) i skuteczności (interwencja daje lepsze wyniki) był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego serca (MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawał mięśnia sercowego (MI) niepowodujący zgonu lub udar niepowodujący zgonu. Śmiertelność z każdej przyczyny była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym jako pierwszy.
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększył ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy leczenie dołączano do zwykłej bieżącej terapii pacjentów (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; p<0,001 dla badania wykazującego, że interwencja daje nie gorsze wyniki), patrz Rycina 1. We wcześniej określonej analizie podgrup w badaniu EXSCEL, współczynnik ryzyka dla MACE wyniósł 0,86 (95 % CI: 0,77-0,97) u pacjentów z wyjściową wartością eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 oraz 1.01 (95% CI: 0,86–1,19) u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2. Wyniki pierwszorzędowego złożonego i drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego zostały przedstawione na Rycinie 2.

Rycina 1: Czas do pierwszego potwierdzonego MACE (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



HR=współczynnik ryzyka, CI=przedział ufności

Rycina 2: Wykres typu forest plot: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



Potrzeba przyjmowania dodatkowych leków antyhiperglikemicznych była zmniejszona o 33% w grupie przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 10,5 na 100 pacjento-lat) w porównaniu z grupą placebo (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 15,7 na 100 pacjento-lat). W trakcie badania obserwowano zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, przy czym całkowita różnica pomiędzy grupami leczenia wyniosła -0,53% (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w por. z placebo).

Masa ciała

Redukcja masy ciała względem wartości wyjściowych była obserwowana w badaniach z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Tę redukcję masy ciała obserwowano niezależnie od występowania nudności, chociaż większą redukcję masy ciała odnotowano w grupie, u której występowały nudności (średnia redukcja masy ciała od -1,9 kg do -5,2 kg u pacjentów, u których wystąpiły nudności w porównaniu z -1,0 kg do -2,9 kg u pacjentów bez nudności).

Stężenie glukozy w osoczu lub surowicy

Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znaczące obniżenie stężenia glukozy w osoczu lub surowicy na czczo, obniżenie to było obserwowane już po 4 tygodniach. W badaniu z insuliną glargine kontrolowanym placebo zmiana w stężeniu glukozy w osoczu na czczo od wartości początkowej do tygodnia 28. wyniosła -0,7 mmol/l w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,1 mmol/l w grupie placebo. Obserwowano także dodatkowe obniżenie stężenia poposiłkowego.
Poprawa stężenia glukozy w osoczu na czczo utrzymywała się przez 52 tygodnie w przypadku obu postaci eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

Czynność komórek β

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu wskazują na poprawę czynności komórek β trzustki w oparciu o wykorzystanie takich środków jak ocena czynności komórek w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B). Wpływ na komórki β utrzymywał się przez 52 tygodnie.

Ciśnienie krwi
W badaniach z zastosowaniem postaci eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (od 0,8 mmHg do 4,7 mmHg). W trwającym 30 tygodni badaniu z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jako komparatora, zarówno eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, jak i eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu w sposób istotny obniżały skurczowe ciśnienie krwi względem wartości wyjściowych (odpowiednio 4,7±1,1 mmHg i 3,4±1,1 mmHg); różnica pomiędzy grupami leczenia nie była istotna. Poprawa wartości ciśnienia krwi utrzymywała się przez 52 tygodnie.

W badaniu kontrolowanym placebo z insuliną glargine zmiana w skurczowym ciśnieniu krwi od wartości wyjściowych do tygodnia 28. wyniosła -2,6 mmHg w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,7 mmHg w grupie placebo.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą średnią redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu o- 4,3±0,8 mmHg w porównaniu do samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu: - 1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$) lub samej dapagliflozyny: -1,8±0,8 mmHg ($p <0,05$).

Poziom lipidów na czczo
Wykazano, że postaci eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wpływają negatywnie na parametry lipidowe.

Dzieci i młodzież
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 leczonych tylko dietą i ćwiczeniami fizycznymi lub dietą i ćwiczeniami fizycznymi w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi podawanymi w stałej dawce i (lub) insuliną. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był lepszy od placebo w zmniejszaniu stężenia HbA_{1c} po 24 tygodniach (Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki jednego 24-tygodniowego badania z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	**Placebo QW**
Populacja zgodna z zamiarem leczenia (N)	58	24
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe	8,11	8,22
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/L)		
Wartości wyjściowe	9,24	9,08
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	**Placebo QW**
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Średnia masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe	100,33	96,96
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (95% CI)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) i różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych na każdej wizycie są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wizyty, zależności grupy leczenia od wizyty, wartości wyjściowej HbA_{1c} i zależności wartości wyjściowej HbA_{1c} od wizyty określanych jako czynniki stałe, przy zastosowaniu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji.

[b] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) i różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych na każdej wizycie są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wizyty, zależności grupy leczenia od wizyty, wartości wyjściowej, wartości HbA_{1c} podczas przesiewu (<9,0% lub ≥ 9,0%) i zależności wartości wyjściowej od wizyty określanych jako czynniki stałe przy zastosowaniu nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie eksenatydu wynika z formulacji eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu powodującej przedłużenie uwalniania eksenatydu. Po przeniknięciu do krwioobiegu, eksenatyd jest dystrybuowany i wydalany zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi (jak opisano w tym punkcie).

Wchłanianie

Podczas podawania produktu Bydureon BCise w dawce 2 mg raz na tydzień, średnie stężenie eksenatydu przekroczyło minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksenatydu w osoczu zwiększało się stopniowo do tygodnia 8. Następnie, stężenie eksenatydu wynoszące około 153-208 pg/ml utrzymywało się, co wskazywało na osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stężenie eksenatydu w stanie stacjonarnym utrzymywało się podczas tygodniowej przerwy pomiędzy podaniem dawek, z minimalnym odchyleniem od średniego stężenia terapeutycznego.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji eksenatydu po podskórnym podaniu jednorazowej dawki wynosi 28 l.

Metabolizm i eliminacja

W badaniach nieklinicznych wykazano, że eksenatyd wydalany jest głównie w wyniku filtracji kłębkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego. Średni pozorny klirens eksenatydu wynosi 9 l/h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są niezależne od dawki. Około 10 tygodni po

zaprzestaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, średnie stężenie eksenatydu w osoczu spadło poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Szczególne populacje
Zaburzenia czynności nerek
Nie obserwowano klinicznie znaczących różnic w stężeniu eksenatydu w stanie stacjonarnym lub w tolerancji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (eGFR 30 do 89 ml/min/1,73m^2) otrzymujących produkt Bydureon BCise w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność wątroby
Nie badano farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością wątroby. Eksenatyd jest wydalany głównie przez nerki, dlatego nie należy oczekiwać, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na stężenie eksenatydu we krwi.

Płeć, rasa i masa ciała
Płeć, rasa i masa ciała pacjentów nie wpływają w istotny klinicznie sposób na farmakokinetykę eksenatydu.

Osoby w podeszłym wieku
Dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone, ale wskazują, że nie ma znaczących zmian w ekspozycji na eksenatyd wraz ze wzrostem wieku do około 75 lat.

W badaniach oceniających farmakokinetykę eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 2, podawanie eksenatydu (10 μg) spowodowało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC eksenatydu o 36% u 15 pacjentów w podeszłym wieku od 75 do 85 lat, w porównaniu z 15 pacjentami w wieku od 45 do 65 lat. Prawdopodobnie jest to związane ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).
Dzieci i młodzież
Analiza farmakokinetyki populacyjnej u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z niskim mianem ADA i cukrzycą typu 2 wykazała, że podawanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (2 mg) skutkowało ekspozycją podobną do ekspozycji obserwowanej u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po wielokrotnym podaniu lub genotoksyczności, przeprowadzone z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu lub postaci o przedłużonym uwalnianiu, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Po podaniu długo działających agonistów receptora GLP-1 u szczurów i myszy obserwowano guzy tarczycy. W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach, którym podawano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zwiększoną zapadalność na gruczolaka z komórek C i raka z komórek C po zastosowaniu dawek stanowiących ≥2-krotność ekspozycji układowej u ludzi, na podstawie AUC. Znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznane.

Wyniki badań z zastosowaniem eksenatydu u zwierząt nie wskazują na szkodliwe działanie na płodność. Podawanie dużych dawek eksenatydu wpływało na tworzenie układu szkieletowego oraz powodowało zahamowanie wzrostu płodu oraz potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Podłoże
Trójglicerydy średniołańcuchowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Wstrzykiwacz musi być przechowywany w położeniu na płasko.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zawiesina znajduje się we wkładzie o pojemności 2 ml wykonanym ze szkła typu 1, który z jednej strony posiada zamknięcie będące połączeniem gumowego korka (z bromobutylu) i kapsla, a z drugiej strony gumowym tłokiem (z bromobutylu). Gotowy produkt leczniczy zawiera wkład wypełniony zawiesiną połączony z wstrzykiwaczem. Wstrzykiwacz zawiera wbudowaną igłę.

Opakowanie zawierające 4 jednodawkowe fabrycznie napełnione wstrzykiwacze (BCise) i opakowanie zbiorcze „multipack" zawierające 12 (3 paczki po 4) jednodawkowych fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (BCise).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Pacjenci oraz osoby sprawujące opiekę nad nimi powinni zostać przeszkoleni przez fachowego pracownika służby zdrowia.

Wstrzykiwacz BCise należy wyjąć z lodówki i położyć na płaskiej powierzchni na co najmniej 15 minut przed wstrzyknięciem. Zawiesinę należy wymieszać przez mocne potrząsanie przed co najmniej 15 sekund. Należy obejrzeć zawiesinę przed użyciem. Zawiesiny można użyć tylko w sytuacji, gdy jest ona równomiernie wymieszana, ma kolor od białego do białawego, mleczny wygląd, a po bokach, na dole i na górze okienka wstrzykiwacza nie widać leku w kolorze białym. Po całkowitym wymieszaniu zawiesiny należy natychmiast wykonać przygotowanie do wstrzyknięcia, a następnie wstrzyknąć zawiesinę podskórnie. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących zawiesiny i sposobu podawania, proszę zapoznać się z Ulotką dołączoną do opakowania i „Instrukcją użytkowania".

Należy przekazać pacjentowi instrukcje dotyczące bezpiecznego usuwania wstrzykiwacza po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/005-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO zawierające 4 jednodawkowe zestawy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Każde pudełko zawiera 4 jednodawkowe zestawy:
1 jednodawkowy zestaw zawierający:
1 fiolkę z 2 mg eksenatydu
1 fabrycznie napełnioną strzykawkę z 0,65 ml rozpuszczalnika
1 łącznik fiolki
2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.
Podanie podskórne.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.
Raz w tygodniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO, OPAKOWANIE ZBIORCZE zawierające 3 x 4 jednodawkowe zestawy – bez „Blue box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Część opakowania zbiorczego zawierającego 3 x 4 jednodawkowe zestawy. Nie sprzedawać oddzielnie.
Każde pudełko zawiera 4 jednodawkowe zestawy:
1 jednodawkowy zestaw zawierający:
1 fiolkę z 2 mg eksenatydu
1 fabrycznie napełnioną strzykawkę zawierającą 0,65 ml rozpuszczalnika
1 łącznik fiolki
2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.
Podanie podskórne
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.
Raz w tygodniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

KARTON ZEWNĘTRZNY, OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 x (4 JEDNODAWKOWE ZESTAWY) – Z „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Opakowanie zbiorcze zawiera 3 x 4 jednodawkowe zestawy. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.
Podanie podskórne
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.
Raz w tygodniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGOMIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Bydureon 2 mg, proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
eksenatyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 mg

6. INNE

AstraZeneca AB

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA ROZPUSZCZALNIKU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla leku Bydureon

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,65 ml

6. INNE

AstraZeneca AB

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (OPAKOWANIE ZAWIERA 4 JEDNODAWKOWE, FABRYCZNIE NAPEŁNIONE WSTRZYKIWACZE (PENY))

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg eksenatydu.
Po sporządzeniu zawiesiny, dostarczona dawka to 2 mg/0,65 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
4 jednodawkowe wstrzykiwacze
1 zapasowa igła do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użycia.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu.
Raz w tygodniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem fabrycznie napełniony wstrzykiwacz można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

KARTON WEWNĘTRZNY, OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 x (4 JEDNODAWKOWE WSTRZYKIWACZE) – BEZ „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg eksenatydu. Po sporządzeniu zawiesiny, dostarczona dawka to 2 mg/0,65 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
4 jednodawkowe wstrzykiwacze. Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.
1 zapasowa igła do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użycia.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu.
Raz w tygodniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacze mogą być przechowywane do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY, OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 x (4 JEDNODAWKOWE WSTRZYKIWACZE) – Z „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy wstrzykiwacz zawiera 2 mg eksenatydu. Po sporządzeniu zawiesiny, dostarczona dawka to 2 mg/0,65 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik:
karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Opakowanie zbiorcze: 12 (3 paczki po 4) jednodawkowych wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użycia.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu.
Raz w tygodniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacze mogą być przechowywane do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Bydureon 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
eksenatyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 mg

6. INNE

AstraZeneca AB

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (OPAKOWANIE ZAWIERA 4 JEDNODAWKOWE FABRYCZNIE NAPEŁNIONE WSTRZYKIWACZE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza dawkę 2 mg eksenatydu w 0,85 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Podłoże
Trójglicerydy średniołańcuchowe (MCT)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
4 jednodawkowe wstrzykiwacze (BCise)
BCise

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z instrukcją użytkowania.
Do jednorazowego użycia
Raz w tygodniu
Wstrząsnąć dobrze przed użyciem.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu i przygotowaniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przed użyciem fabrycznie napełniony wstrzykiwacz może być przechowywany do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz powinien być przechowywany w położeniu na płasko.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon bcise

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

KARTON WEWNĘTRZYNY, OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 x (4 JEDNODAWKOWE WSTRZYKIWACZE) – BEZ „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza dawkę 2 mg eksenatydu w 0,85 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Podłoże
Trójglicerydy średniołańcuchowe (MCT)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
4 jednodawkowe wstrzykiwacze (BCise). Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.
BCise

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z instrukcją użytkowania.
Do jednorazowego użycia
Raz w tygodniu
Wstrząsnąć dobrze przed użyciem.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu i przygotowaniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przed użyciem fabrycznie napełniony wstrzykiwacz może być przechowywany do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz powinien być przechowywany w położeniu na płasko.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon bcise

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY, OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 x (4 JEDNODAWKOWE WSTRZYKIWACZE) – Z „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza dawkę 2 mg eksenatydu w 0,85 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Proszek
poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Podłoże
Trójglicerydy średniołańcuchowe (MCT)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Opakowanie zbiorcze: 12 (3 paczki po 4) jednodawkowych wstrzykiwaczy (BCise)
BCise

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z instrukcją użytkowania.
Do jednorazowego użycia
Raz w tygodniu
Wstrząsnąć dobrze przed użyciem.
Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu i przygotowaniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przed użyciem fabrycznie napełniony wstrzykiwacz może być przechowywany do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz powinien być przechowywany w położeniu na płasko.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

bydureon bcise

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FABRYCZNIE NAPEŁNIONYM WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Bydureon 2 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
eksenatyd
sc.
BCise

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 mg

6. INNE

AstraZeneca AB

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
eksenatyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce z poradni cukrzycowej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Bydureon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon
3. Jak stosować Bydureon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Bydureon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Bydureon i w jakim celu się go stosuje

Bydureon zawiera substancję czynną: eksenatyd. Jest to lek w postaci wstrzykiwań stosowany w celu poprawienia kontroli stężenia cukru we krwi u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2.

Lek ten jest stosowany jednocześnie z następującymi lekami przeciwcukrzycowymi: metformina, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony (leczenie skojarzone z tiazolidynedionem było badane tylko u dorosłych pacjentów), inhibitory SGLT2 i (lub) długo działająca insulina. Lekarz przepisuje ten lek jako dodatkowy lek pomagający kontrolować stężenie cukru we krwi. Należy przestrzegać diety i planu ćwiczeń fizycznych.

Cukrzyca występuje, jeśli organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny, aby kontrolować poziom glukozy we krwi lub organizm nie może wykorzystać insuliny w prawidłowy sposób. Ten lek pomaga organizmowi zwiększyć wytwarzanie insuliny, kiedy stężenie cukru we krwi jest wysokie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon

Kiedy nie stosować leku Bydureon:
- jeśli pacjent ma uczulenie na eksenatyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (podanych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania Bydureon należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej:
- Jeśli pacjent stosuje ten lek z pochodnymi sulfonylomocznika, ponieważ może to spowodować zmniejszenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemię). Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. W przypadku wątpliwości czy inne przyjmowane leki zawierają

pochodne sulfonylomocznika należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.
- U pacjentów z cukrzycą typu 1 lub kwasicą ketonową, nie należy stosować tego leku.
- Sposób wstrzykiwania tego leku – lek należy wstrzykiwać podskórnie, nie podawać dożylnie czy domięśniowo.
- W przypadku ciężkich zaburzeń opróżniania żołądka (w tym gastroparezą) lub ciężkich zaburzeń trawienia pokarmów – w takich przypadkach nie zaleca się stosowania tego leku. Substancja czynna zawarta w tym leku hamuje opróżnianie żołądka, co powoduje, że pokarm wolniej przechodzi przez żołądek.
- Jeśli kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta zapalenie trzustki (pancreatitis) (patrz punkt 4).
- Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień); może to powodować problemy zdrowotne, takie jak kamica żółciowa.
- U pacjentów z ciężką chorobą nerek lub leczonych dializami nie należy stosować tego leku.
- Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek Bydureon.

Lek Bydureon nie jest insuliną i dlatego nie należy go stosować jako zamiennika insuliny.

Dzieci i młodzież
Bydureon może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tego leku u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Bydureon a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności:
- o innych lekach stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, takich jak leki, które działają podobnie jak Bydureon (na przykład: liraglutyd lub inne produkty zawierające eksenatyd), ponieważ przyjmowanie tych leków z lekiem Bydureon nie jest zalecane.
- o lekach stosowanych w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (leków przeciwzakrzepowych), np. warfarynie, ponieważ na początku leczenia tym lekiem konieczne będzie u pacjenta dodatkowe monitorowanie zmian INR (parametru określającego krzepliwość krwi).
- o leku zawierającym pochodną sulfonylomocznika, ponieważ jego stosowanie w skojarzeniu z lekiem Bydureon może spowodować zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemię).
- jeśli pacjent stosuje insulinę; lekarz prowadzący powie, jak zmniejszyć dawkę insuliny i zaleci częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, aby uniknąć hiperglikemii (duże stężenie glukozy we krwi) i cukrzycowej kwasicy ketonowej (powikłanie cukrzycy występujące, gdy organizm nie może rozkładać glukozy z powodu niedostatecznej ilości insuliny).

Ciąża i karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ten lek może spowodować uszkodzenie płodu i dlatego nie należy stosować tego leku podczas ciąży oraz przez co najmniej 3 miesiące przed planowanym poczęciem dziecka.

Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka matki. Nie należy stosować leku Bydureon podczas karmienia piersią.

Jeżeli kobieta jest w ciąży lub karmi piersią, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna poprosić swojego lekarza lub farmaceutę o poradę przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli istnieje możliwość zajścia pacjentki w ciążę w okresie leczenia tym lekiem, pacjentka powinna stosować metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
W przypadku jednoczesnego stosowania tego leku i pochodnych sulfonylomocznika może wystąpić hipoglikemia (niskie stężenie cukru we krwi). Hipoglikemia może spowodować osłabienie zdolności koncentracji. Należy pamiętać o tym we wszystkich sytuacjach, w których można narazić siebie i innych na niebezpieczeństwo (np. prowadząc samochód lub obsługując maszyny).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bydureon
Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.
Bydureon zawiera polisorbaty
Ten lek zawiera 0,67 mg polisorbatu 20 (E432) w jednej dawce.
Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach występujących u dorosłego lub dziecka.

3. Jak stosować Bydureon

Należy zawsze stosować ten lek zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.

Należy wstrzykiwać ten lek raz w tygodniu, niezależnie od pory dnia, podczas posiłku lub między posiłkami.

Należy wstrzykiwać ten lek podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w okolice żołądka (brzuch), górną część nogi (udo) lub tylną część ramienia. Nie należy wstrzykiwać leku w żyłę lub w mięsień.

W każdym tygodniu można wykonywać wstrzyknięcia w tą samą część ciała. Należy pamiętać, aby w obrębie tej części ciała wybierać różne miejsca wstrzyknięcia.

Nie należy nigdy podawać insuliny i leku Bydureon jednocześnie w tym samym wstrzyknięciu. Jeśli pacjent musi podać sobie oba te leki jednocześnie, powinien wykonać dwa osobne wstrzyknięcia. Można podać oba wstrzyknięcia w tę samą okolicę ciała (np. w okolicę brzucha), ale nie należy podawać wstrzyknięć w miejsca tuż obok siebie.
Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania pochodnych sulfonylomocznika.

Należy postępować zgodnie z „Instrukcją użytkowania" dołączoną do opakowania, która zawiera wskazówki dotyczące wstrzykiwania leku Bydureon

Przed pierwszym zastosowaniem leku lekarz lub pielęgniarka diabetologiczna powinni poinstruować pacjenta jak należy wstrzykiwać ten lek.

Przed wstrzyknięciem należy upewnić się, że płyn w strzykawce jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Po zmieszaniu, zawiesinę można używać tylko wtedy, gdy jest biała lub biaława i ma mleczny wygląd. Jeśli można dostrzec grudki lub suchy proszek przylegający do ścianek lub dna fiolki, to znaczy, że lek NIE został prawidłowo wymieszany. Należy mocno wstrząsnąć fiolką, aż do pełnego wymieszania.

Lek ten należy wstrzykiwać natychmiast po zmieszaniu proszku z rozpuszczalnikiem.

Do każdego wstrzyknięcia należy stosować nową igłę, a po każdym wstrzyknięciu, należy bezpiecznie pozbyć się igły zgodnie z zaleceniami otrzymanymi od lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bydureon
W przypadku podania zbyt dużej dawki tego leku należy najpierw skonsultować się z lekarzem, ponieważ może być konieczna pomoc medyczna. Podanie zbyt dużej dawki tego leku może spowodować nudności, wymioty, zawroty głowy lub objawy niskiego stężenia cukru we krwi (patrz punkt 4).

Pominięcie zastosowania leku Bydureon
Pacjent może wybrać dzień, w którym zawsze chciałby wstrzykiwać lek Bydureon.

Jeśli pacjent pominie dawkę leku, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 3 dni lub dłużej, należy przyjąć kolejną dawkę leku w możliwie najszybszym terminie. Przy kolejnym podaniu leku pacjenci mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku.
Jeśli pacjent pominie dawkę leku, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostał tylko 1 dzień lub 2 dni, należy pominąć zapomnianą dawkę leku, a kolejną dawkę przyjąć w zwykłym terminie, we wcześniej wybranym dniu wstrzyknięcia leku. Można również zmienić wybrany wcześniej dzień wstrzyknięcia, o ile ostatnia dawka została przyjęta 3 lub więcej dni wcześniej.

Nie należy przyjmować dwóch dawek leku Bydureon w ciągu 3 kolejnych dni.

Brak pewności czy zastosowano pełną dawkę leku Bydureon
Jeżeli pacjent nie jest pewien czy zastosował pełną dawkę tego leku, pacjent nie powinien przyjmować kolejnej dawki leku. W tym przypadku należy przyjąć kolejną dawkę w następnym tygodniu zgodnie z planem.

Przerwanie stosowania leku Bydureon
W przypadku wrażenia, że należy przerwać stosowanie tego leku, należy skontaktować się z lekarzem. Przerwanie stosowania tego leku może spowodować zmianę stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Rzadko zgłaszano **ciężkie reakcje alergiczne** (anafilaksję) (mogą występować z częstością do 1 na 1 000 osób).

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:
- obrzęk twarzy, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- nadwrażliwość (wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, ust lub gardła)
- trudności w połykaniu
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

U pacjentów stosujących ten lek niezbyt często zgłaszano **przypadki zapalenia trzustki** (może wystąpić z częstością do 1 na 100 osób). Zapalenie trzustki może być ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem chorobowym.

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono zapalenie trzustki, kamienie żółciowe, uzależnienie od alkoholu lub bardzo duże stężenie trójglicerydów we krwi, gdyż może to zwiększyć ryzyko wystąpienia lub nawrotu zapalenia trzustki, niezależnie czy rozpoczęto stosowanie tego leku.
- ZAPRZESTAĆ przyjmowania tego leku oraz niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpi **silny i utrzymujący się** ból brzucha z wymiotami lub bez wymiotów, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie trzustki *(pancreatitis)*.

Bardzo często występujące działania niepożądane (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- nudności (nudności występują najczęściej w początkowym okresie stosowania tego leku, ale u większości pacjentów ich nasilenie zmniejsza się z upływem czasu)
- biegunka

- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas stosowania z lekiem zawierającym **pochodną sulfonylomocznika.**

W przypadku stosowania tego leku jednocześnie z lekami zawierającymi **pochodne sulfonylomocznika** może wystąpić obniżenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia, zazwyczaj łagodna lub umiarkowana). Podczas stosowania tego leku może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, senność, osłabienie, zawroty głowy, stan splątania, drażliwość, uczucie głodu, szybkie bicie serca, pocenie się i uczucie roztrzęsienia. Lekarz udzieli informacji dotyczących postępowania w przypadku obniżenia stężenia cukru we krwi.

Często występujące działania niepożądane (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób)
- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas jednoczesnego stosowania z insuliną
- zawroty głowy
- ból głowy
- wymioty
- utrata energii i siły
- zmęczenie (znużenie)
- zaparcia
- ból w okolicy żołądka
- wzdęcia
- niestrawność
- wzdęcia (z oddawaniem gazów)
- zgaga
- zmniejszenie apetytu

Lek ten może spowodować zmniejszenie apetytu, ilości spożywanych pokarmów i masy ciała. Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień), gdyż może to powodować choroby, takie jak kamica żółciowa.
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie skóry, wysypka lub swędzenie) można zapytać lekarza o lek, który pomoże złagodzić te objawy. Po wstrzyknięciu może być widoczny lub wyczuwalny mały guzek pod skórą. Guzek powinien zniknąć w ciągu 4 do 8 tygodni. Nie należy przerywać leczenia z tego powodu.

Działania niepożądane występujące niezbyt często
- osłabienie czynności nerek
- odwodnienie, czasami ze osłabieniem czynności nerek
- niedrożność jelita (blokada w jelicie)
- odbijanie się
- zaburzenia smaku
- zwiększone pocenie się
- wypadanie włosów
- senność
- opóźnienie opróżniania żołądka
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- kamienie żółciowe

Rzadko występujące działania niepożądane
- uczucie roztrzęsienia

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Dodatkowo były zgłaszane **inne działania niepożądane**
- krwawienie lub powstawanie siniaków łatwiej niż zazwyczaj w związku z niskim poziomem płytek krwi.

- podczas jednoczesnego stosowania warfaryny zgłaszano zmiany wskaźnika INR (miara rozrzedzenia krwi).
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia po podaniu eksenatydu. W tym: jama ropna (ropień) i obrzęk, zaczerwieniona skóra z uczuciem gorąca i tkliwości (zapalenie tkanki łącznej podskórnej).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce z poradni cukrzycowej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Bydureon

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Zestaw Bydureon, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Bydureon
- Substancją czynną leku jest eksenatyd. Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.
  Ponadto lek zawiera:
- W proszku: poli (D,L-laktydo-ko-glikolid) i sacharozę.
- W rozpuszczalniku: karmelozę sodową, chlorek sodu, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda Bydureon i co zawiera opakowanie

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Proszek jest biały lub białawy, a rozpuszczalnik jest przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy.

Każdy jednodawkowy zestaw zawiera: jedną fiolkę z 2 mg eksenatydu w postaci proszku, jedną fabrycznie napełnioną strzykawkę z 0,65 ml rozpuszczalnika, jeden łącznik fiolki, dwie igły do wstrzykiwań. Jedna igła jest zapasowa.

Lek ten jest dostępny w opakowaniu zawierającym 4 jednodawkowe zestawy oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 opakowania, w których są po 4 zestawy.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu we wstrzykiwaczu
eksenatyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce z poradni cukrzycowej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Bydureon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon
3. Jak stosować Bydureon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Bydureon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Bydureon i w jakim celu się go stosuje

Bydureon zawiera substancję czynną: eksenatyd. Jest to lek w postaci wstrzykiwań stosowany w celu poprawienia kontroli stężenia cukru we krwi u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2.

Lek ten jest stosowany jednocześnie z następującymi lekami przeciwcukrzycowymi: metformina, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony (leczenie skojarzone z tiazolidynedionem było badane tylko u dorosłych pacjentów), inhibitory SGLT2 i (lub) długo działającą insuliną. Lekarz przepisuje ten lek jako dodatkowy lek pomagający kontrolować stężenie cukru we krwi. Należy przestrzegać diety i planu ćwiczeń fizycznych.

Cukrzyca występuje, jeśli organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny, aby kontrolować poziom glukozy we krwi lub organizm nie może wykorzystać insuliny w prawidłowy sposób. Ten lek pomaga organizmowi zwiększyć wytwarzanie insuliny, kiedy stężenie cukru we krwi jest wysokie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon

Kiedy nie stosować leku Bydureon:
- jeśli pacjent ma uczulenie na eksenatyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (podanych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania Bydureon należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej:
- Jeśli pacjent stosuje ten lek z pochodnymi sulfonylomocznika, ponieważ może to spowodować zmniejszenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemię). Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. W przypadku wątpliwości czy inne przyjmowane leki zawierają

pochodne sulfonylomocznika należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.
- U pacjentów z cukrzycą typu 1 lub kwasicą ketonową, nie należy stosować tego leku.
- Sposób wstrzykiwania tego leku – lek należy wstrzykiwać podskórnie, nie podawać dożylnie czy domięśniowo.
- W przypadku ciężkich zaburzeń opróżniania żołądka (w tym gastroparezą) lub ciężkich zaburzeń trawienia pokarmów – w takich przypadkach nie zaleca się stosowania tego leku. Substancja czynna zawarta w tym leku hamuje opróżnianie żołądka, co powoduje, że pokarm wolniej przechodzi przez żołądek.
- Jeśli kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta zapalenie trzustki (pancreatitis) (patrz punkt 4).
- Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień); może to powodować problemy zdrowotne, takie jak kamica żółciowa.
- U pacjentów z ciężką chorobą nerek lub leczonych dializami nie należy stosować tego leku.
- Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek Bydureon.

Lek Bydureon nie jest insuliną i dlatego nie należy go stosować jako zamiennika insuliny.

Dzieci i młodzież
Bydureon może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tego leku u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Bydureon a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności:
- o innych lekach stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, takich jak leki, które działają podobnie jak Bydureon (na przykład: liraglutyd lub inne produkty zawierające eksenatyd), ponieważ przyjmowanie tych leków z lekiem Bydureon nie jest zalecane.
- o lekach stosowanych w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (leków przeciwzakrzepowych), np. warfarynie, ponieważ na początku leczenia tym lekiem konieczne będzie u pacjenta dodatkowe monitorowanie zmian INR (parametru określającego krzepliwość krwi).
- o leku zawierającym pochodną sulfonylomocznika, ponieważ jego stosowanie w skojarzeniu z lekiem Bydureon może spowodować zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemię).
- jeśli pacjent stosuje insulinę; lekarz prowadzący powie, jak zmniejszyć dawkę insuliny i zaleci częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, aby uniknąć hiperglikemii (duże stężenie glukozy we krwi) i cukrzycowej kwasicy ketonowej (powikłanie cukrzycy występujące, gdy organizm nie może rozkładać glukozy z powodu niedostatecznej ilości insuliny).

Ciąża i karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ten lek może spowodować uszkodzenie płodu i dlatego nie należy stosować tego leku podczas ciąży oraz przez co najmniej 3 miesiące przed planowanym poczęciem dziecka.

Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka matki. Nie należy stosować leku Bydureon podczas karmienia piersią.

Jeżeli kobieta jest w ciąży lub karmi piersią, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna poprosić swojego lekarza lub farmaceutę o poradę przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli istnieje możliwość zajścia pacjentki w ciążę w okresie leczenia tym lekiem, pacjentka powinna stosować metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
W przypadku jednoczesnego stosowania tego leku i pochodnych sulfonylomocznika może wystąpić hipoglikemia (niskie stężenie cukru we krwi). Hipoglikemia może spowodować osłabienie zdolności koncentracji. Należy pamiętać o tym we wszystkich sytuacjach, w których można narazić siebie i innych na niebezpieczeństwo (np. prowadząc samochód lub obsługując maszyny).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bydureon
Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.
Bydureon zawiera polisorbaty
Ten lek zawiera 0,67 mg polisorbatu 20 (E432) w jednej dawce.
Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach występujących u dorosłego lub dziecka.

3. Jak stosować Bydureon

Należy zawsze stosować ten lek zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.

Należy wstrzykiwać ten lek raz w tygodniu, niezależnie od pory dnia, podczas posiłku lub między posiłkami.

Należy wstrzykiwać ten lek podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w okolice żołądka (brzuch), górną część nogi (udo) lub tylną część ramienia. Nie należy wstrzykiwać leku w żyłę lub w mięsień.

W każdym tygodniu można wykonywać wstrzyknięcia w tą samą część ciała. Należy pamiętać, aby w obrębie tej części ciała wybierać różne miejsca wstrzyknięcia.

Nie należy nigdy podawać insuliny i leku Bydureon jednocześnie w tym samym wstrzyknięciu. Jeśli pacjent musi podać sobie oba te leki jednocześnie, powinien wykonać dwa osobne wstrzyknięcia. Można podać oba wstrzyknięcia w tę samą okolicę ciała (np. w okolicę brzucha), ale nie należy podawać wstrzyknięć w miejsca tuż obok siebie.

Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania pochodnych sulfonylomocznika.

Należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania dołączoną do opakowania, która zawiera wskazówki dotyczące wstrzykiwania leku Bydureon

Przed pierwszym zastosowaniem leku lekarz lub pielęgniarka diabetologiczna powinni poinstruować pacjenta jak należy wstrzykiwać ten lek.

Wyjąć jeden pen z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 15 minut. Przed wstrzyknięciem należy upewnić się, że płyn we wstrzykiwaczu (penie) jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Po zmieszaniu rozpuszczalnika z proszkiem, zawiesinę można używać tylko wtedy, gdy jest biała lub biaława i ma mleczny wygląd. Jeśli można dostrzec grudki lub suchy proszek przylegający do ścianek wstrzykiwacza, to znaczy, że lek NIE został prawidłowo wymieszany. Należy mocno uderzać wstrzykiwaczem, aż do pełnego wymieszania.

Lek ten należy wstrzykiwać natychmiast po zmieszaniu proszku z rozpuszczalnikiem.

Do każdego wstrzyknięcia należy stosować nowy wstrzykiwacz (pen). Użytego wstrzykiwacza (pena) należy pozbyć się w bezpieczny sposób, z nadal dołączoną igłą, zgodnie z zaleceniami otrzymanymi od lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bydureon
W przypadku podania zbyt dużej dawki tego leku należy najpierw skonsultować się z lekarzem, ponieważ może być konieczna pomoc medyczna. Podanie zbyt dużej dawki tego leku może

spowodować nudności, wymioty, zawroty głowy lub objawy niskiego stężenia cukru we krwi (patrz punkt 4).

Pominięcie zastosowania leku Bydureon
Pacjent może wybrać dzień, w którym zawsze chciałby wstrzykiwać lek Bydureon.

Jeśli pacjent pominie dawkę leku, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 3 dni lub dłużej, należy przyjąć kolejną dawkę leku w możliwie najszybszym terminie. Przy kolejnym podaniu leku pacjenci mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku.
Jeśli pacjent pominie dawkę leku, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostał tylko 1 dzień lub 2 dni, należy pominąć zapomnianą dawkę leku, a kolejną dawkę przyjąć w zwykłym terminie, we wcześniej wybranym dniu wstrzyknięcia leku. Można również zmienić wybrany wcześniej dzień wstrzyknięcia, o ile ostatnia dawka została przyjęta 3 lub więcej dni wcześniej.

Nie należy przyjmować dwóch dawek leku Bydureon w ciągu 3 kolejnych dni.

Brak pewności czy zastosowano pełną dawkę leku Bydureon
Jeżeli pacjent nie jest pewien czy zastosował pełną dawkę tego leku, pacjent nie powinien przyjmować kolejnej dawki leku. W tym przypadku należy przyjąć kolejną dawkę w następnym tygodniu zgodnie z planem.

Przerwanie stosowania leku Bydureon
W przypadku wrażenia, że należy przerwać stosowanie tego leku, należy skontaktować się z lekarzem. Przerwanie stosowania tego leku może spowodować zmianę stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Rzadko zgłaszano **ciężkie reakcje alergiczne** (anafilaksję) (mogą występować z częstością do 1 na 1 000 osób).

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:
- obrzęk twarzy, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- nadwrażliwość (wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, ust lub gardła)
- trudności w połykaniu
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

U pacjentów stosujących ten lek niezbyt często zgłaszano **przypadki zapalenia trzustki** (może wystąpić z częstością do 1 na 100 osób). Zapalenie trzustki może być ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem chorobowym.
- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono zapalenie trzustki, kamienie żółciowe, uzależnienie od alkoholu lub bardzo duże stężenie trójglicerydów we krwi, gdyż może to zwiększyć ryzyko wystąpienia lub nawrotu zapalenia trzustki, niezależnie czy rozpoczęto stosowanie tego leku.
- ZAPRZESTAĆ przyjmowania tego leku oraz niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpi **silny i utrzymujący się** ból brzucha z wymiotami lub bez wymiotów, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie trzustki *(pancreatitis).*

Bardzo często występujące działania niepożądane (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- nudności (nudności występują najczęściej w początkowym okresie stosowania tego leku, ale u większości pacjentów ich nasilenie zmniejsza się z upływem czasu)

- biegunka
- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas stosowania z lekiem zawierającym **pochodną sulfonylomocznika**

W przypadku stosowania tego leku jednocześnie z lekami zawierającymi **pochodne sulfonylomocznika** może wystąpić obniżenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia, zazwyczaj łagodna lub umiarkowana). Podczas stosowania tego leku może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, senność, osłabienie, zawroty głowy, stan splątania, drażliwość, uczucie głodu, szybkie bicie serca, pocenie się i uczucie roztrzęsienia. Lekarz udzieli informacji dotyczących postępowania w przypadku obniżenia stężenia cukru we krwi.

Często występujące działania niepożądane (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób)

- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas jednoczesnego stosowania z insuliną
- zawroty głowy
- ból głowy
- wymioty
- utrata energii i siły
- zmęczenie (znużenie)
- zaparcia
- ból w okolicy żołądka
- wzdęcia
- niestrawność
- wzdęcia (z oddawaniem gazów)
- zgaga
- zmniejszenie apetytu

Lek ten może spowodować zmniejszenie apetytu, ilości spożywanych pokarmów i masy ciała. Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień), gdyż może to powodować choroby, takie jak kamica żółciowa.

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie skóry, wysypka lub swędzenie) można zapytać lekarza o lek, który pomoże złagodzić te objawy. Po wstrzyknięciu może być widoczny lub wyczuwalny mały guzek pod skórą. Guzek powinien zniknąć w ciągu 4 do 8 tygodni. Nie należy przerywać leczenia z tego powodu.

Działania niepożądane występujące niezbyt często

- osłabienie czynności nerek
- odwodnienie, czasami z osłabieniem czynności nerek
- niedrożność jelita (blokada w jelicie)
- odbijanie się
- zaburzenia smaku
- zwiększone pocenie się
- wypadanie włosów
- senność
- opóźnienie opróżniania żołądka
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- kamienie żółciowe

Rzadko występujące działania niepożądane

- uczucie roztrzęsienia

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Dodatkowo były zgłaszane **inne działania niepożądane**

- krwawienie lub powstawanie siniaków łatwiej niż zazwyczaj w związku z niskim poziomem płytek krwi.

- podczas jednoczesnego stosowania warfaryny zgłaszano zmiany wskaźnika INR (miara rozrzedzenia krwi)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W tym: jama ropna (ropień) i obrzęk, zaczerwieniona skóra z uczuciem gorąca i tkliwości (zapalenie tkanki łącznej podskórnej).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce z poradni cukrzycowej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Bydureon

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.
Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz (pen) można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Wstrzykiwacz (pen) Bydureon, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Bydureon
- Substancją czynną leku jest eksenatyd. Każdy wstrzykiwacz (pen) zawiera 2 mg eksenatydu. Po sporządzeniu zawiesiny, dostarczona dawka to 2 mg/0,65 ml.
  Ponadto lek zawiera:
- W proszku: poli (D,L-laktydo-ko-glikolid) i sacharozę.
- W rozpuszczalniku: karmelozę sodową, chlorek sodu, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny, wodę do wstrzykiwań i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH).

Jak wygląda Bydureon i co zawiera opakowanie

Lek ten składa się z proszku i rozpuszczalnika (płynu) do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (penie). Proszek (2 mg) w jednej komorze, jest biały lub białawy a rozpuszczalnik (0,65 ml) w drugiej komorze jest przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy. Każdy jednodawkowy, fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (pen) ma dołączoną jedną igłę. Każdy kartonik zawiera także jedną zapasową igłę.

Lek ten jest dostępny w opakowaniu zawierającym 4 jednodawkowe, fabrycznie napełnione wstrzykiwacze (peny) oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 12 opakowań (3 opakowania po 4) jednodawkowych, fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (penów). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Bydureon 2 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu we wstrzykiwaczu
eksenatyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce z poradni cukrzycowej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Bydureon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon
3. Jak stosować Bydureon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Bydureon
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Bydureon i w jakim celu się go stosuje

Bydureon zawiera substancję czynną: eksenatyd. Jest to lek w postaci wstrzykiwań stosowany w celu poprawienia kontroli stężenia cukru we krwi u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych osób z cukrzycą typu 2.

Lek ten jest stosowany jednocześnie z następującymi lekami przeciwcukrzycowymi: metformina, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony (leczenie skojarzone z tiazolidynedionem było badane tylko u dorosłych pacjentów), inhibitory SGLT2 i (lub) długo działająca insulina. Lekarz przepisuje ten lek jako dodatkowy lek pomagający kontrolować stężenie cukru we krwi. Należy przestrzegać diety i planu ćwiczeń fizycznych.

Cukrzyca występuje, jeśli organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny, aby kontrolować poziom glukozy we krwi lub organizm nie może wykorzystać insuliny w prawidłowy sposób. Ten lek pomaga organizmowi zwiększyć wytwarzanie insuliny, kiedy stężenie cukru we krwi jest wysokie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon

Kiedy nie stosować leku Bydureon:
- jeśli pacjent ma uczulenie na eksenatyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (podanych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania Bydureon należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej:
- Jeśli pacjent stosuje ten lek z pochodnymi sulfonylomocznika, ponieważ może to spowodować zmniejszenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemię). Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. W przypadku wątpliwości czy inne przyjmowane leki zawierają

pochodne sulfonylomocznika należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.
- U pacjentów z cukrzycą typu 1 lub kwasicą ketonową, nie należy stosować tego leku.
- Sposób wstrzykiwania tego leku – lek należy wstrzykiwać podskórnie, nie podawać dożylnie czy domięśniowo.
- W przypadku ciężkich zaburzeń opróżniania żołądka (w tym gastroparezą) lub ciężkich zaburzeń trawienia pokarmów – w takich przypadkach nie zaleca się stosowania tego leku. Substancja czynna zawarta w tym leku hamuje opróżnianie żołądka, co powoduje, że pokarm wolniej przechodzi przez żołądek.
- Jeśli kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta zapalenie trzustki (pancreatitis) (patrz punkt 4).
- Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień); może to powodować problemy zdrowotne, takie jak kamica żółciowa.
- U pacjentów z ciężką chorobą nerek lub leczonych dializami nie należy stosować tego leku.
- Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek Bydureon.

Lek Bydureon nie jest insuliną i dlatego nie należy go stosować jako zamiennika insuliny.

Dzieci i młodzież
Bydureon może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tego leku u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Bydureon a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności:
- o innych lekach stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, takich jak leki, które działają podobnie jak Bydureon (na przykład: liraglutyd lub inne produkty zawierające eksenatyd), ponieważ przyjmowanie tych leków z lekiem Bydureon nie jest zalecane.
- o lekach stosowanych w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (leków przeciwzakrzepowych), np. warfarynie, ponieważ na początku leczenia tym lekiem konieczne będzie u pacjenta dodatkowe monitorowanie zmian INR (parametru określającego krzepliwość krwi).
- o leku zawierającym pochodną sulfonylomocznika, ponieważ jego stosowanie w skojarzeniu z lekiem Bydureon może spowodować zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemię).
- jeśli pacjent stosuje insulinę; lekarz prowadzący powie, jak zmniejszyć dawkę insuliny i zaleci częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, aby uniknąć hiperglikemii (duże stężenie glukozy we krwi) i cukrzycowej kwasicy ketonowej (powikłanie cukrzycy występujące, gdy organizm nie może rozkładać glukozy z powodu niedostatecznej ilości insuliny).

Ciąża i karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ten lek może spowodować uszkodzenie płodu i dlatego nie należy stosować tego leku podczas ciąży oraz przez co najmniej 3 miesiące przed planowanym poczęciem dziecka.

Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka matki. Nie należy stosować tego leku podczas karmienia piersią.

Jeżeli kobieta jest w ciąży lub karmi piersią, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna poprosić swojego lekarza lub farmaceutę o poradę przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli istnieje możliwość zajścia pacjentki w ciążę w okresie leczenia tym lekiem, pacjentka powinna stosować metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
W przypadku jednoczesnego stosowania tego leku i pochodnych sulfonylomocznika może wystąpić hipoglikemia (niskie stężenie cukru we krwi). Hipoglikemia może spowodować osłabienie zdolności koncentracji. Należy pamiętać o tym we wszystkich sytuacjach, w których można narazić siebie i innych na niebezpieczeństwo (np. prowadząc samochód lub obsługując maszyny).

3. Jak stosować Bydureon

BCise jest nazwą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza używanego do wstrzykiwania leku Bydureon.

Należy zawsze stosować ten lek zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.

Należy wstrzykiwać ten lek raz w tygodniu, niezależnie od pory dnia, podczas posiłku lub między posiłkami.

Należy wstrzykiwać ten lek podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w okolice żołądka (brzuch), górną część nogi (udo) lub tylną część ramienia. Nie należy wstrzykiwać leku w żyłę lub w mięsień.

W każdym tygodniu można wykonywać wstrzyknięcia w tą samą część ciała. Należy pamiętać, aby w obrębie tej części ciała wybierać różne miejsca wstrzyknięcia.

Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania pochodnych sulfonylomocznika.

Należy postępować zgodnie z „Instrukcją użytkowania" dołączoną do opakowania, która zawiera wskazówki dotyczące wstrzykiwania leku Bydureon BCise

Przed pierwszym zastosowaniem leku lekarz lub pielęgniarka diabetologiczna powinni poinstruować pacjenta jak należy wstrzykiwać ten lek.

Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki i położyć na płaskiej powierzchni na co najmniej 15 minut. Zawiesinę należy wymieszać przez mocne potrząsanie przez co najmniej 15 sekund. Zawiesiny można użyć tylko w sytuacji, gdy jest ona równomiernie wymieszana, ma kolor od białego do białawego i mleczny wygląd. Jeśli po bokach, na dole i na górze okienka autowstrzykiwacza widoczny jest lek w kolorze białym, oznacza to, że lek NIE został prawidłowo wymieszany. Należy ponownie mocno potrząsać wstrzykiwaczem aż do całkowitego wymieszania leku.

Lek należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu zawiesiny.

Do każdego wstrzyknięcia należy stosować nowy wstrzykiwacz. Po każdym wstrzyknięciu wstrzykiwacz należy bezpiecznie wyrzucić zgodnie z zaleceniami otrzymanymi od lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bydureon
W przypadku podania zbyt dużej dawki tego leku należy najpierw skonsultować się z lekarzem, ponieważ może być konieczna pomoc medyczna. Podanie zbyt dużej dawki tego leku może spowodować nudności, wymioty, zawroty głowy lub objawy niskiego stężenia cukru we krwi (patrz punkt 4).

Pominięcie zastosowania leku Bydureon
Pacjent może wybrać dzień, w którym zawsze chciałby wstrzykiwać lek Bydureon.

Jeśli pacjent pominie dawkę leku, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 3 dni lub dłużej, należy przyjąć kolejną dawkę leku w możliwie najszybszym terminie. Przy kolejnym podaniu leku pacjenci mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku.
Jeśli pacjent pominie dawkę leku, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostał tylko 1 dzień lub 2 dni, należy pominąć zapomnianą dawkę leku, a kolejną dawkę przyjąć w zwykłym terminie, we wcześniej

wybranym dniu wstrzyknięcia leku. Można również zmienić wybrany wcześniej dzień wstrzyknięcia, o ile ostatnia dawka została przyjęta 3 lub więcej dni wcześniej.

Nie należy przyjmować dwóch dawek leku Bydureon w ciągu 3 kolejnych dni.

Brak pewności czy zastosowano pełną dawkę leku Bydureon
Jeżeli pacjent nie jest pewien czy zastosował pełną dawkę tego leku, pacjent nie powinien przyjmować kolejnej dawki leku. W tym przypadku należy przyjąć kolejną dawkę w następnym tygodniu zgodnie z planem.

Przerwanie stosowania leku Bydureon
W przypadku wrażenia, że należy przerwać stosowanie tego leku, należy skontaktować się z lekarzem. Przerwanie stosowania tego leku może spowodować zmianę stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki z poradni cukrzycowej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Rzadko zgłaszano **ciężkie reakcje alergiczne** (anafilaksję) (mogą występować z częstością do 1 na 1 000 osób).

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:
- obrzęk twarzy, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- nadwrażliwość (wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, ust lub gardła)
- trudności w połykaniu
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

U pacjentów stosujących ten lek niezbyt często zgłaszano **przypadki zapalenia trzustki** (mogą wystąpić z częstością do 1 na 100 osób). Zapalenie trzustki może być ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem chorobowym.

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono zapalenie trzustki, kamienie żółciowe, uzależnienie od alkoholu lub bardzo duże stężenie trójglicerydów we krwi, gdyż może to zwiększyć ryzyko wystąpienia lub nawrotu zapalenia trzustki, niezależnie czy rozpoczęto stosowanie tego leku.
- ZAPRZESTAĆ przyjmowania tego leku oraz niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpi **silny i utrzymujący się** ból brzucha z wymiotami lub bez wymiotów, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie trzustki *(pancreatitis).*

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas stosowania z lekiem zawierającym **pochodną sulfonylomocznika.**

W przypadku stosowania tego leku jednocześnie z lekami zawierającymi **pochodne sulfonylomocznika** może wystąpić obniżenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia, zazwyczaj łagodna lub umiarkowana). Podczas stosowania tego leku może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, senność, osłabienie, zawroty głowy, stan splątania, drażliwość, uczucie głodu, szybkie bicie serca, pocenie się i uczucie roztrzęsienia. Lekarz udzieli informacji dotyczących postępowania w przypadku obniżenia stężenia cukru we krwi.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić z częstością do 1 na 10 osób)

- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas jednoczesnego stosowania z insuliną
- ból głowy
- zawroty głowy
- nudności (nudności występują najczęściej na początku leczenia tym lekiem i u większości pacjentów zmniejszają się w miarę upływu czasu)
- biegunka
- wymioty
- zaparcie
- niestrawność
- zgaga
- wzdęcia
- ból w okolicy żołądka
- swędzenie lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie zmęczenia

Niezbyt często występujące działania niepożądane
- hipoglikemia (małe stężenie cukru we krwi) podczas jednoczesnego stosowania tego leku z lekiem niezawierającym pochodnej sulfonylomocznika
- zmniejszony apetyt

Lek ten może spowodować zmniejszenie apetytu, ilości spożywanych pokarmów i masy ciała. Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień), gdyż może to powodować choroby, takie jak kamica żółciowa.
- odwodnienie
- zaburzenia smaku
- senność
- wzdęcia (z oddawaniem gazów)
- odbijanie się
- niedrożność jelita (blokada w jelicie)
- pokrzywka
- zwiększone pocenie się
- wysypka, swędzenie
- wypadanie włosów
- osłabienie czynności nerek
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie skóry, wysypka lub swędzenie) można zapytać lekarza o lek, który pomoże złagodzić te objawy. Po wstrzyknięciu może być widoczny lub wyczuwalny mały guzek pod skórą. Guzek powinien zniknąć w ciągu 4 do 8 tygodni. Nie należy przerywać leczenia z tego powodu.
- utrata energii i siły
- opóźnienie opróżniania żołądka
- kamienie żółciowe
- zapalenie pęcherzyka żółciowego

Rzadko występujące działania niepożądane
- uczucie roztrzęsienia

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Dodatkowo były zgłaszane **inne działania niepożądane**
- krwawienie lub powstawanie siniaków łatwiej niż zazwyczaj w związku z niskim poziomem płytek krwi.
- reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia po podaniu eksenatydu. Obejmują one: jamę ropną (ropień) i obrzęk, zaczerwienioną skórę z uczuciem gorąca i tkliwości (zapalenie tkanki łącznej podskórnej).

- podczas jednoczesnego stosowania warfaryny zgłaszano zmiany wskaźnika INR (miara rozrzedzenia krwi).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce z poradni cukrzycowej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Bydureon

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Wstrzykiwacz Bydureon BCise należy przechowywać w następujący sposób:
- Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C).
- Przed użyciem wstrzykiwacz można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Wstrzykiwacz należy przechowywać w położeniu na płasko.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera wstrzykiwacz Bydureon BCise
- Substancją czynną leku jest eksenatyd. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg eksenatydu.
- Ponadto lek zawiera: poli (D,L-laktydo-ko-glikolid), sacharozę i trójglicerydy średniołańcuchowe.

Jak wygląda Bydureon i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (BCise).

Biała lub biaława, nieprzezroczysta zawiesina.

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza 2 mg eksenatydu w objętości 0,85 ml.

Lek ten jest dostępny w opakowaniu zawierającym 4 jednodawkowe fabrycznie napełnione wstrzykiwacze (BCise) i w opakowaniu zbiorczym zawierającym 12 (3 opakowania po 4) jednodawkowych, fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (BCise). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Przewodnik użytkowania krok po kroku

Bydureon 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

W przypadku pytań dotyczących stosowania leku Bydureon

- Należy zapoznać się z informacjami w punkcie **Często zadawane pytania i odpowiedzi**.

Pomocne wskazówki

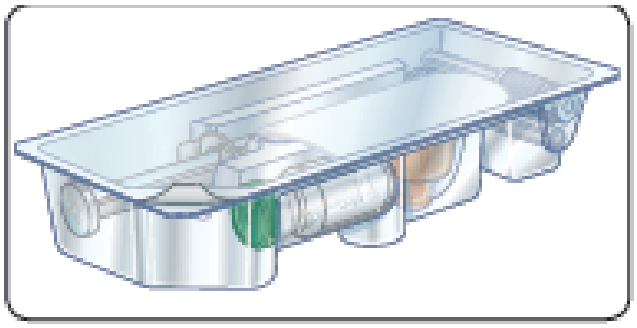
- Nie należy się śpieszyć.
- Należy postępować zgodnie z instrukcją, wykonując kolejno krok po kroku.
- Należy zarezerwować odpowiednią ilość czasu, aby wykonać wszystkie kroki bez przerywania.
- Po przyzwyczajeniu się do wykonywania wstrzykiwań, czas potrzebny do podania leku prawdopodobnie się skróci.

WAŻNE:

***Przed każdym* podaniem leku Bydureon należy przeczytać i uważnie wykonać każdy krok opisany w instrukcji. Nie wolno pomijać żadnego kroku. Należy także zapoznać się z *Ulotką dla pacjenta* dołączoną do opakowania.**

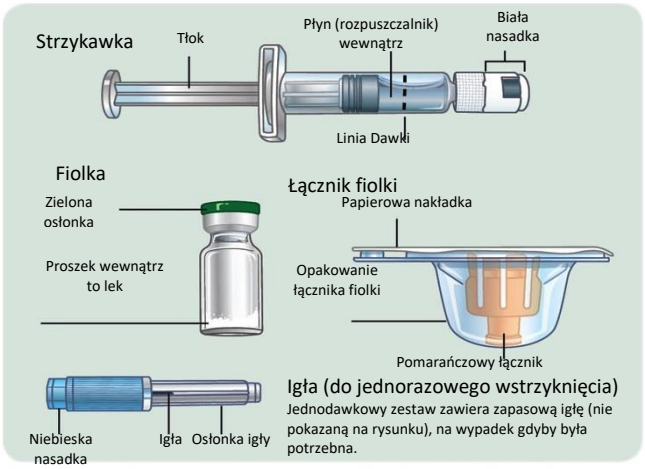
Opis elementów zestawu

- **Zestaw jednodawkowy**



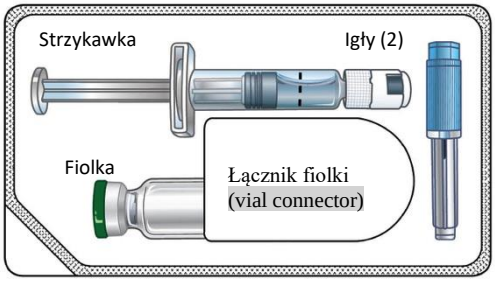
Podnieść tutaj, aby lepiej przyjrzeć się elementom zestawu.

Należy pozostawić odgiętą folię, tak żeby móc pod nią zajrzeć podczas zapoznawania się z instrukcją.



Opis elementów zestawu

Jednodawkowy zestaw



Zawartość

Aby podać właściwą dawkę, należy zapoznać się z <u>każdym</u> punktem i wykonać kolejno <u>każdy</u> krok.

Instrukcja jest podzielona na następujące punkty:

1 Przygotowanie
2 Łączenie elementów
3 Mieszanie leku i napełnianie strzykawki
4 Wstrzykiwanie leku

Często zadawane pytania i odpowiedzi

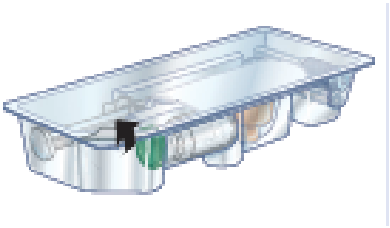
1. Przygotowanie

1a Należy wyjąć jednodawkowy zestaw z lodówki.

Należy przygotować się do bezpiecznego usunięcia użytych igieł i strzykawek. Należy przygotować wszystko co będzie potrzebne, aby w bezpieczny sposób usunąć zużyte igły i strzykawki.

1b Należy umyć dłonie.

1c



Aby otworzyć, należy oderwać folię.

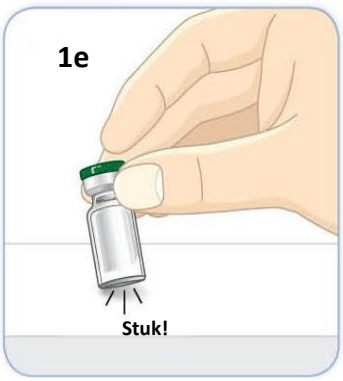
Należy wyjąć strzykawkę. Płyn w strzykawce powinien być przezroczysty i nie zawierać cząstek stałych. Wewnątrz mogą znajdować się pęcherzyki powietrza.

Igłę, opakowanie z łącznikiem fiolki, fiolkę i strzykawkę należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.

Należy wziąć igłę i <u>odkręcić</u> niebieską nasadkę.

Należy odłożyć zabezpieczoną igłę. Igła została przygotowana i będzie potrzebna później.

W opakowaniu znajduje się zapasowa igła.



Należy wziąć fiolkę.

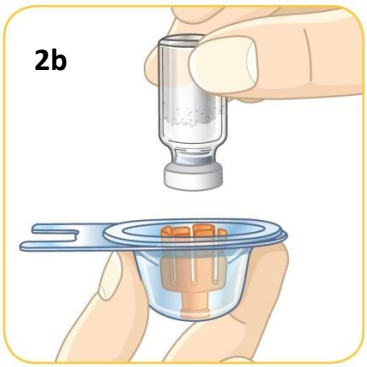
Należy kilkakrotnie postukać fiolką o twardą powierzchnię, aby przywrócić sypką postać proszku.

Używając kciuka należy zdjąć zieloną osłonkę.

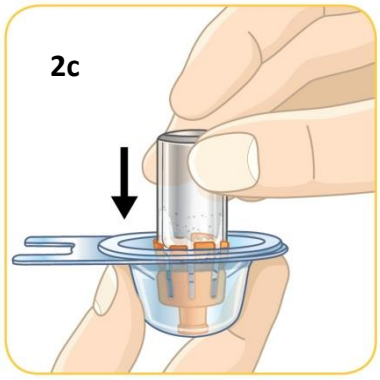
Należy odłożyć fiolkę.

2. Łączenie elementów

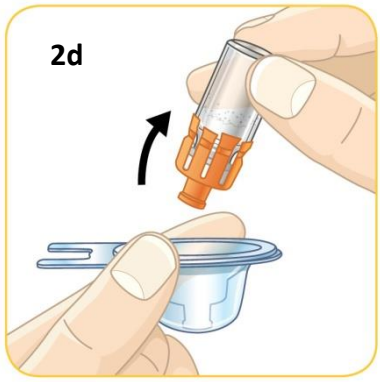
Należy wziąć opakowanie łącznika fiolki i oderwać papierową nakładkę. Nie należy dotykać pomarańczowego łącznika wewnątrz.



Należy przytrzymać opakowanie łącznika.
W drugiej ręce należy przytrzymać fiolkę.



Należy mocno docisnąć górę fiolki do pomarańczowego łącznika.



Następnie należy wyjąć z opakowania fiolkę z dołączonym pomarańczowym łącznikiem.

Fiolka powinna wyglądać jak na rysunku.

Należy ją odłożyć na później.

Należy wziąć strzykawkę.

Drugą ręką należy mocno przytrzymać 2 szare kwadraty na białej nasadce.

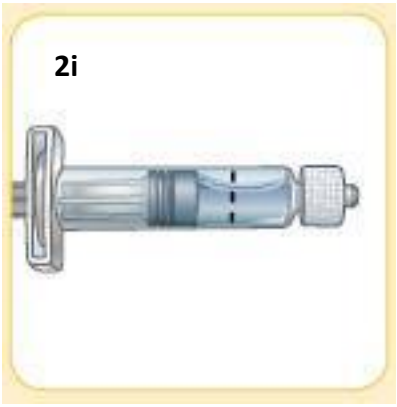
<u>Należy odłamać nasadkę.</u>

Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoka.

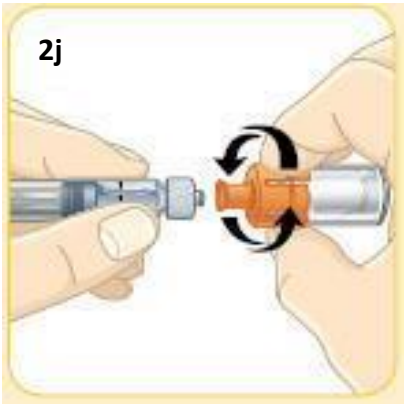
Należy odłamać nasadkę, podobnie jak łamie się patyk.

Odłamana nasadka powinna wyglądać jak na rysunku.

Nasadka nie będzie już potrzebna, można ją wyrzucić.

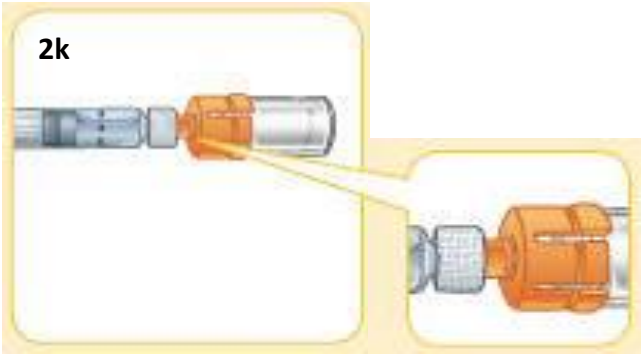


Strzykawka powinna wyglądać tak jak na rysunku.



Następnie należy wziąć fiolkę z dołączonym pomarańczowym łącznikiem.

Należy <u>przykręcić pomarańczowy łącznik</u> do strzykawki, aż do momentu dopasowania. Podczas przykręcania należy trzymać za pomarańczowy łącznik. Nie należy zbyt mocno dokręcać. Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoka.



Elementy po połączeniu powinny wyglądać jak na rysunku.

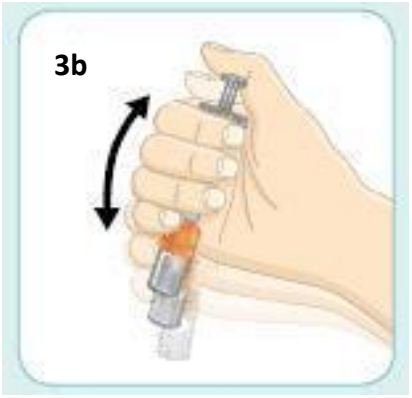
3. Mieszanie leku i napełnianie strzykawki

WAŻNE:

Podczas następnych kroków nastąpi wymieszanie leku i napełnienie strzykawki. Po wymieszaniu leku należy go natychmiast wstrzyknąć. <u>Nie wolno pozostawiać wymieszanego leku, żeby go wstrzyknąć później.</u>

Należy wcisnąć kciukiem tłok do momentu zatrzymania i przytrzymać kciukiem.

Może wydawać się, że tłok się trochę cofa.



Należy przytrzymać kciukiem wciśnięty tłok i <u>mocno potrząsać</u>. Należy potrząsać do momentu całkowitego wymieszania płynu z proszkiem.

Nie należy obawiać się, że fiolka się odłączy. Pomarańczowy łącznik utrzymuje połączenie fiolki ze strzykawką.

Należy <u>mocno potrząsać,</u> tak jak butelką z sosem do sałatek z oliwy i octu.

Po poprawnym wymieszaniu, lek powinien mieć mleczny wygląd.

Jeśli można dostrzec grudki suchego proszku przylegające do ścianek lub dna fiolki, to znaczy, że lek NIE został prawidłowo wymieszany.

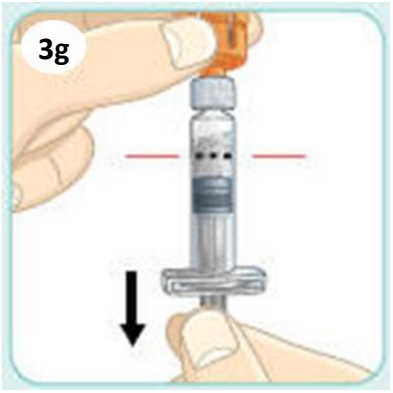
Należy ponownie mocno potrząsać do prawidłowego wymieszania.

Podczas potrząsania należy przytrzymać kciukiem wciśnięty tłok.

Następnie należy przytrzymać fiolkę ze strzykawką skierowaną ku górze. Należy nacisnąć kciukiem na tłok aż się zatrzyma i przytrzymać w takiej pozycji.

Drugą ręką należy delikatnie ostukać fiolkę. Należy kontynuować wciskanie tłoka kciukiem, aby utrzymać go w tej pozycji.

Ostukiwanie umożliwi spłynięcie leku po ściankach fiolki. Mogą pojawić się pęcherzyki powietrza.

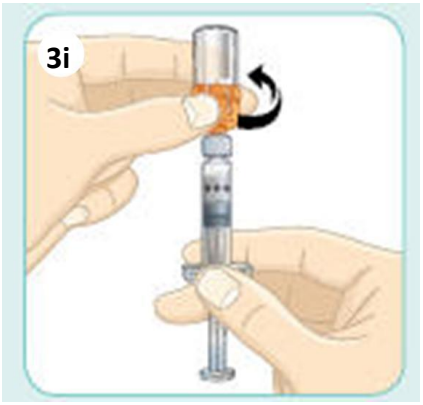


Następnie należy odciągnąć tłok do dołu poniżej czarnej, przerywanej Linii dawki.

Spowoduje to pobranie leku z fiolki do strzykawki. Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.

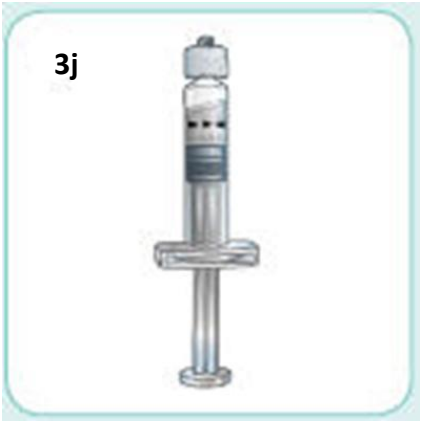
Trochę płynu może zostać na ściankach fiolki. Jest to normalne zjawisko.

Jedną ręką należy przytrzymać tłok w miejscu, aby się nie poruszał.



Drugą ręką należy <u>odkręcić</u> <u>pomarańczowy łącznik</u>, aby go usunąć.

Po usunięciu łącznika należy uważać, żeby nie wcisnąć tłoka.

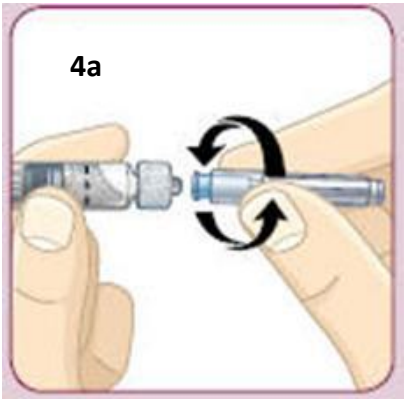


Strzykawka powinna wyglądać jak na rysunku.

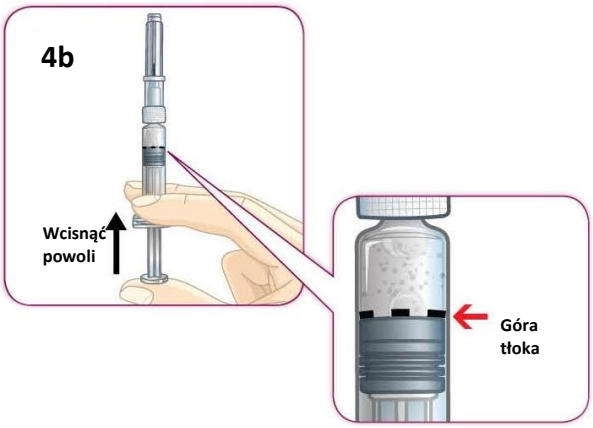
4. Wstrzykiwanie leku

WAŻNE:

Należy uważnie przeczytać następne kroki i przyjrzeć się dokładnie rysunkom. Pomoże to podać prawidłową dawkę leku.

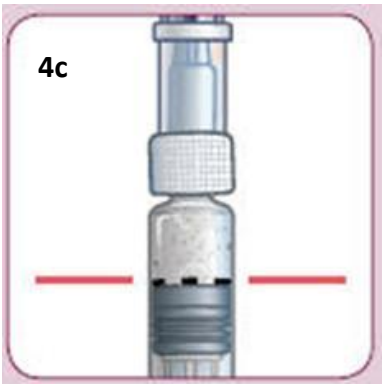


Należy <u>przykręcić</u> igłę do strzykawki, aż do momentu dopasowania. Nie należy jeszcze zdejmować osłonki igły. Należy uważać, żeby nie wcisnąć tłoka.



Należy <u>powoli</u> wcisnąć tłok tak, aby góra tłoka zrównała się z czarną przerywaną Linią dawki. Następnie należy zdjąć kciuk z tłoka.

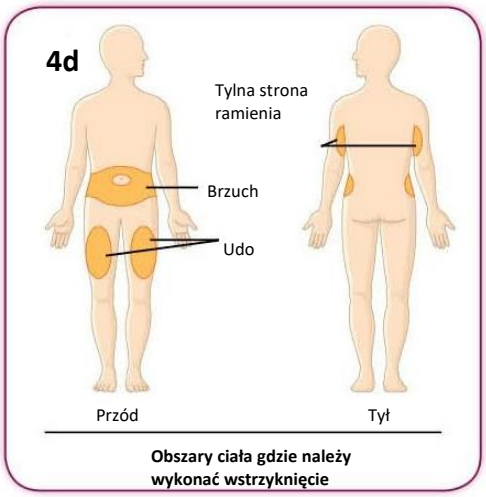
<u>Ważne, aby przestać wciskać w tym momencie, ponieważ w przeciwnym razie można zmarnować lek i podać nieprawidłową dawkę.</u>



Góra tłoka musi pozostać zrównana z czarną, przerywaną Linią dawki zanim rozpocznie się wykonywanie następnych kroków. Pozwoli to na podanie prawidłowej dawki leku.

WAŻNE:

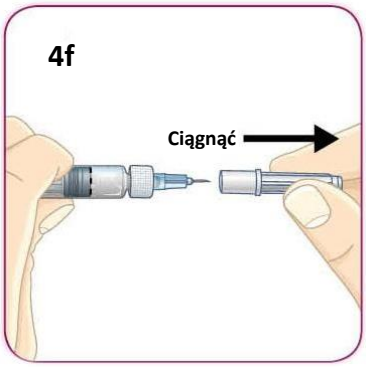
Obecność kilku pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.
Pęcherzyki powietrza nie zaszkodzą ani nie wpłyną na dawkę leku.



Dawkę leku można wstrzykiwać w okolice żołądka (brzuch), udo lub tylną część ramienia.

W każdym tygodniu można wykonywać wstrzyknięcia w tą samą część ciała. Należy pamiętać, aby w obrębie tej części ciała wybierać różne miejsca wstrzyknięcia.

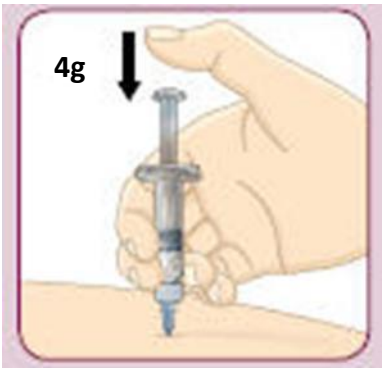
Należy trzymać strzykawkę w pobliżu czarnej, przerywanej Linii dawki.



<u>Należy prosto pociągnąć osłonkę igły.</u>
Nie przekręcać.

Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoka.

Po zdjęciu osłonki mogą pojawić się 1 lub 2 krople płynu. Jest to normalne zjawisko.



Należy upewnić się, że używa się techniki iniekcji zaleconej przez lekarza lub pielęgniarkę diabetologiczną.
Należy pamiętać: po wymieszaniu leku Bydureon należy go natychmiast wstrzyknąć.

Należy wbić igłę pod skórę (podskórnie). Aby podać pełną dawkę należy wcisnąć kciukiem tłok do momentu zatrzymania.

Należy wyjąć igłę.

Jeżeli nie ma się pewności, czy podano pełną dawkę, należy przeczytać ulotkę dla pacjenta (punkt 3).

4h. Należy usunąć strzykawkę z nałożoną igłą zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej. NIE WOLNO próbować ponownego założenia osłonki na igłę lub ponownego wykorzystania igły.
Nie trzeba zachowywać żadnych elementów. Każdy jednodawkowy zestaw zawiera wszystko, co jest potrzebne do podania tygodniowej dawki leku Bydureon.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Kiedy przyjdzie czas na podanie następnej tygodniowej dawki, należy ponownie rozpocząć od kroku 1.

Często zadawane pytania i odpowiedzi

Jeżeli pytanie dotyczy:	*Patrz pytanie numer*:
Jak szybko wykonać wstrzyknięcie po wymieszaniu leku	**1**
Mieszanie leku	**2**
Pęcherzyki w strzykawce	**3**
Dołączanie igły	**4**
Zdejmowanie osłonki igły	**5**
Tłok nie jest zrównany z czarną przerywaną Linią dawki	**6**
Trudności z wciśnięciem tłoka podczas wstrzykiwania	**7**

Często zadawane pytania i odpowiedzi

1. Jak długo można odczekać po wymieszaniu leku, aby wykonać wstrzyknięcie?

Lek Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu. Jeżeli lek Bydureon nie zostanie wstrzyknięty natychmiast, zaczną się tworzyć małe grudki w strzykawce. Te grudki mogą zatkać igłę podczas wykonywania wstrzyknięcia (patrz pytanie 7).

2. Skąd wiadomo, że lek jest dobrze wymieszany?

Po dokładnym wymieszaniu lek ma mleczny wygląd. Na ściankach lub dnie fiolki nie powinno być suchego proszku. Jeżeli widoczny jest suchy proszek, należy mocno potrząsać jednocześnie przytrzymując tłok kciukiem. (To pytanie dotyczy kroków pokazanych w punktach od 3a do 3d).

3. Co należy zrobić, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, a w strzykawce są pęcherzyki powietrza?

Pęcherzyki powietrza w strzykawce to normalne zjawisko, nie zaszkodzą pacjentowi ani nie wpłyną na dawkę leku. Bydureon wstrzykuje się pod skórę (podskórnie). Nie należy się martwić pęcherzykami powietrza podczas tego typu wstrzyknięcia.

4. Co należy zrobić, jeżeli występują trudności z dołączeniem igły?

Najpierw należy się upewnić, że zdjęto niebieską nasadkę. Należy przykręcić igłę do strzykawki, aż do momentu dopasowania. Aby uniknąć utraty leku, nie należy wciskać tłoka podczas dołączania igły. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących technik wykonywania wstrzykiwań należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
(To pytanie dotyczy kroku 4a)

5. Co należy zrobić, jeżeli występują trudności z usunięciem osłonki igły?

Należy jedną ręką przytrzymać strzykawkę w pobliżu czarnej przerywanej Linii dawki. Drugą ręką należy przytrzymać osłonkę igły. Należy prosto odciągnąć osłonkę igły. Nie przekręcać. (To pytanie dotyczy kroku 4f)

6. Co należy zrobić, jeżeli podczas wykonywania kroku 4c góra tłoka wysunie się poza czarną przerywaną Linię dawki?

Czarna przerywana Linia dawki oznacza prawidłową dawkę. Jeżeli góra tłoka została przesunięta poza linię należy kontynuować czynności od kroku 4d i wykonać wstrzyknięcie. Przed następnym wstrzyknięciem za tydzień, należy dokładnie przeczytać instrukcję zwłaszcza kroki od 3a do 4h.

7. Co należy zrobić, jeżeli podczas wstrzyknięcia nie można wcisnąć do końca tłoka?

Oznacza to, że igła jest zatkana. Należy usunąć igłę i wymienić ją na igłę zapasową z zestawu. Następnie należy wybrać inne miejsce i dokończyć wstrzyknięcie.

Aby przeczytać jak:
- Usunąć niebieską nasadkę igły, patrz krok 1d
- Dołączyć igłę, patrz krok 4a
- Usunąć osłonkę igły i wykonać wstrzyknięcie, patrz kroki od 4e do 4g

Jeżeli nadal nie można wcisnąć do końca tłoka, należy wyjąć igłę. Należy przeczytać ulotkę dla pacjenta (punkt 3), aby dowiedzieć się, co należy zrobić, jeżeli nie ma się pewności, czy podano całą dawkę.

Aby zapobiec zatkaniu igły, należy zawsze bardzo dobrze wymieszać lek i natychmiast go wstrzyknąć.

Bydureon należy podawać tylko raz na tydzień.

Należy zapisać, kiedy podano Bydureon i zaznaczyć w kalendarzu datę kolejnego wstrzyknięcia.

Gdzie można uzyskać więcej informacji o leku Bydureon

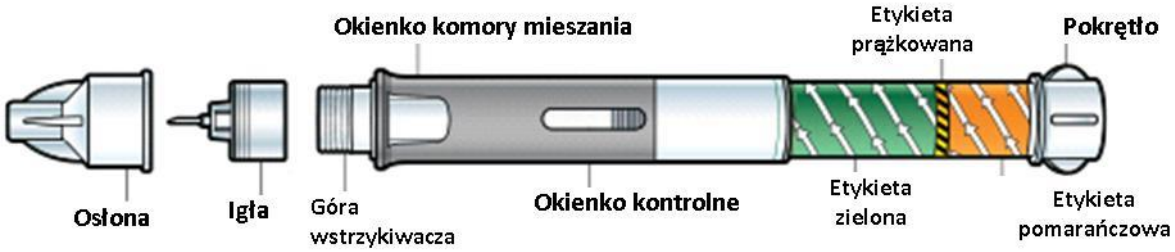
- **Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką diabetologiczną.**
- **Należy uważnie przeczytać Ulotkę dla pacjenta.**

INSTRUKCJA DLA UŻYTKOWNIKA

Należy uważnie przeczytać instrukcję przed zastosowaniem leku

Bydureon 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Jak należy używać lek Bydureon, fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (pen)



Przed użyciem wstrzykiwacza (pena), zalecane jest przeszkolenie pacjenta w zakresie prawidłowego posługiwania się nim przez lekarza lub pielęgniarkę diabetologiczną.

Stosowanie tego leku nie jest zalecane u osób niewidomych lub niedowidzących, jeżeli nie jest dostępna przeszkolona osoba, która może pomóc w wykonaniu wstrzyknięcia.

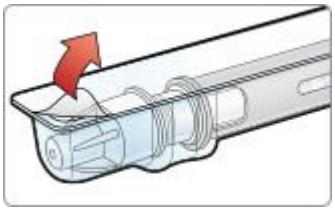
Krok 1.: Przygotowanie wstrzykiwacza (pena)

A. Należy odczekać do ogrzania się wstrzykiwacza i jego zawartości.

Wyjąć jeden pen z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej do ogrzania przez co najmniej 15 minut. **NIE UŻYWAĆ** wstrzykiwacza po upłynięciu jego terminu ważności.

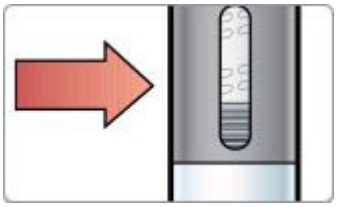
W czasie ogrzewania się pena umyć ręce.

B. Otworzyć tackę z penem,



pociągając narożnik odklejanego zamknięcia. Następnie wyjąć pen i igłę z opakowania. **NIE UŻYWAĆ** wstrzykiwacza lub igły, jeżeli którejkolwiek części brakuje lub jest uszkodzona.

C. Skontrolować wygląd płynu



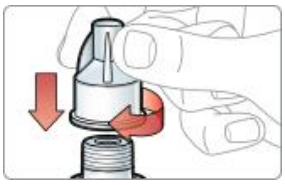
w okienku kontrolnym. Płyn powinien być klarowny i wolny od cząstek. Obecność pęcherzyków powietrza w płynie jest rzeczą normalną.

D. Oderwać papierową zaślepkę

z osłony igły.

E. Przymocować igłę do wstrzykiwacza

przez wciśnięcie i ciasne nakręcenie na górną część pena. **NIE ZDEJMOWAĆ** jeszcze osłony igły.

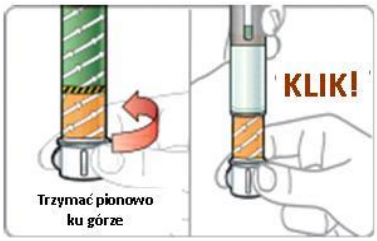


NIE PRZECHODZIĆ DO NASTĘPNEJ CZYNNOŚCI, jeżeli igła nie jest przymocowana.

Krok 2.: Wymieszać dawkę leku

A. Połączyć składniki leku.

Trzymając pen prosto ku górze, **powoli** przekręcić pokrętło. **ZATRZYMAĆ** obrót w momencie usłyszenia kliknięcia i zniknięcia zielonej etykiety w korpusie wstrzykiwacza.

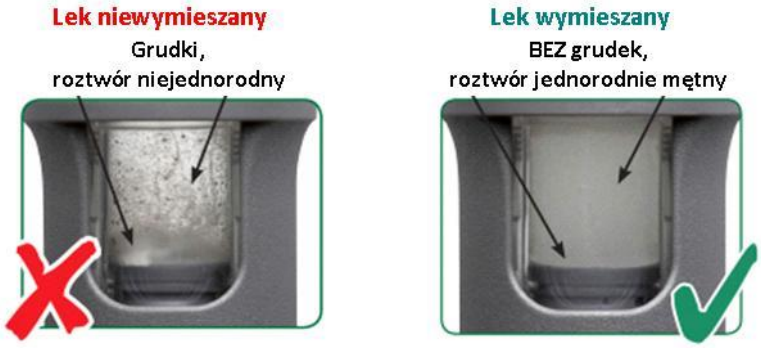


B. Energicznie uderzać penem w celu wymieszania zawartości.

- Trzymać pen jedną ręką za dolny koniec z pomarańczową etykietą i **uderzać nim mocno o wewnętrzną powierzchnię drugiej dłoni.**
- **BEZ PRZEKRĘCANIA** pokrętła, **OBRACAĆ** pen w dłoni co kilka uderzeń.
- Mocno uderzać fabrycznie napełnionym penem aż do uzyskania jednolicie mętnej zawiesiny bez grudek.
- Może być konieczne wykonanie 80 lub więcej uderzeń.

C. Skontrolować zawiesinę.

Trzymając wstrzykiwacz pod światło, spojrzeć z obu stron przez okienka komory mieszania. Roztwór powinien być **BEZ GRUDEK** i jednolicie mętny.



Warunkiem przyjęcia pełnej dawki leku jest jego właściwe wymieszanie.

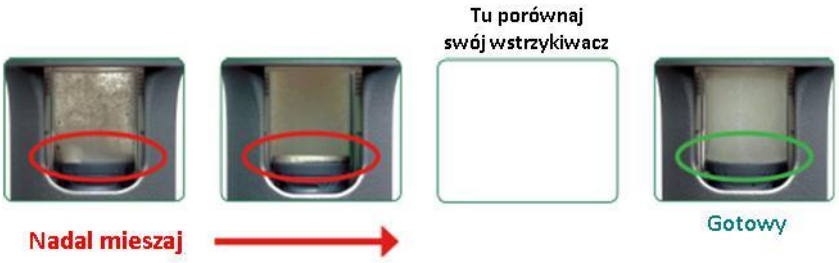
Jeżeli lek nie jest dobrze wymieszany, należy uderzać penem dłużej i bardziej energicznie.

NIE PRZECHODZIĆ DO NASTĘPNEJ CZYNNOŚCI, jeżeli lek nie jest dobrze wymieszany.

Warunkiem przyjęcia pełnej dawki leku jest jego właściwe wymieszanie. Jeżeli lek nie jest dobrze wymieszany, należy uderzać penem dłużej i bardziej energicznie. Obecność pęcherzyków powietrza w płynie jest rzeczą normalną i nie spowodują one żadnej szkody.

D. Porównać obie strony komory mieszania ze zdjęciami poniżej

trzymając pen przed kartką w pustym okienku poniżej. Należy zwrócić uwagę na **powierzchnię na dole.** Jeżeli **nie są widoczne grudki**, lek jest gotowy do wstrzyknięcia.

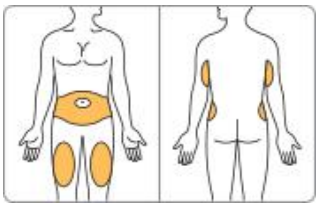


Krok 3.: Wstrzyknięcie dawki

WAŻNE! Po dokładnym wymieszaniu leku wstrzyknięcie leku musi zostać wykonane niezwłocznie. Nie jest dozwolone zostawienie leku do podania później.

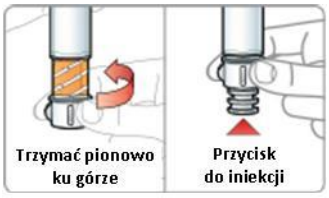
A. Wybrać miejsce iniekcji,

w brzuch, udo lub tylną część ramienia. W każdym tygodniu można podawać lek w tej samej okolicy/części ciała, lecz za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia. **Delikatnie oczyścić miejsce podania** mydłem i wodą lub wacikiem nasączonym alkoholem.



B. Przekręcić pokrętło, aby zwolnić przycisk do iniekcji.

Trzymając **pen pionowo ku górze**, przekręcić pokrętło do zniknięcia pomarańczowej etykiety i zwolnienia przycisku do iniekcji. **NIE NACISKAĆ** jeszcze przycisku do wstrzyknięcia.



C. Zdjąć osłonę igły

przez pociągnięcie jej prostym ruchem. **NIE PRZEKRĘCAĆ OSŁONY**. Możliwe, że na igle lub na wewnętrznej powierzchni osłony będzie kilka kropel płynu.

D. Wstrzyknąć lek.

Wbić igłę w skórę. Kciukiem wcisnąć przycisk do iniekcji aż do kliknięcia. **Przytrzymać przez 10 sekund,** aby na pewno podana została pełna dawka.

E. Prawidłowo pozbyć się wstrzykiwacza,

wyrzucając go razem z igłą przyłączoną, do pojemnika odpornego na przebicie. **NIE WOLNO** próbować ponownie zakładać osłonę lub ponownie używać igły.

Często zadawane pytania i odpowiedzi na nie

1. Po czym poznam, że lek jest prawidłowo wymieszany?

Lek jest prawidłowo wymieszany, gdy płyn ma jednolicie mętny wygląd z obu stron komory mieszania. W płynie nie powinno być jakichkolwiek grudek. Pomocne w ocenie może być ustawienie wstrzykiwacza pod światło, by płyn w komorze był lepiej widoczny. Jeżeli w płynie widoczne są jakiejkolwiek wielkości grudki, należy nadal energicznie uderzać penem w drugą dłoń aż do wymieszania jego zawartości.

2. Mam kłopot z wymieszaniem mojej dawki leku. Co mam zrobić?

Należy pamiętać, aby przed przygotowaniem dawki do podania pozostawić wstrzykiwacz (pen) poza lodówką na co najmniej 15 minut. Dzięki temu zawartość wstrzykiwacza ogrzeje się do temperatury pokojowej. Wymieszanie leku jest łatwiejsze, gdy ma on temperaturę pokojową.

Należy koniecznie trzymać wstrzykiwacz za jego dolny koniec z pokrętłem i pomarańczową etykietą. Ułatwia to mocny chwyt i bardziej energiczne uderzanie penem o drugą dłoń.

Pomocne może być również uderzanie obiema stronami komory mieszania o drugą dłoń. Jeżeli będą widoczne jakiekolwiek grudki, należy kontynuować uderzanie.

3. Po wymieszaniu leku, ile mam czasu do przyjęcia leku?

Konieczne jest przyjęcie leku natychmiast po jego wymieszaniu. Jeżeli dawka nie zostanie podana od razu, we wstrzykiwaczu (penie) mogą utworzyć się małe grudki leku i jest możliwe, że nie zostanie przyjęta pełna dawka leku.

4. Jestem gotowy/gotowa na wstrzyknięcie dawki. Co mam zrobić, jeżeli we wstrzykiwaczu widzę pęcherzyki powietrza?

Obecność pęcherzyków powietrza w penie jest rzeczą normalną. Ten lek jest wstrzykiwany w skórę (takie wstrzyknięcie nazywamy podaniem podskórnym). Przy podaniu tą drogą pęcherzyki powietrza nie spowodują u pacjenta żadnych niekorzystnych efektów ani nie będą miały wpływu na wielkość podanej dawki leku.

5. Co mam zrobić, jeżeli nie mogę całkiem wcisnąć przycisku do iniekcji podczas próby wstrzyknięcia dawki leku?

Należy sprawdzić, czy igła wstrzykiwacza (pena) została całkowicie nakręcona. Należy również upewnić się, czy pokrętło zostało przekręcone do końcowej pozycji, w której pomarańczowa etykieta znika, a przycisk do wstrzyknięcia ulega zwolnieniu.

Jeżeli wciśnięcie przycisku nadal nie jest możliwe, może to oznaczać, że igła uległa zapchaniu. Wycofać igłę ze skóry i wymienić ją na igłę zapasową dostarczoną w opakowaniu leku. Sprawdzić ponownie instrukcję przyłączenia igły do wstrzykiwacza. Następnie wybrać inne miejsce wstrzyknięcia i przyjąć zastrzyk do końca.

Jeżeli pełne wciśnięcie przycisku nadal nie jest możliwe, wycofać igłę ze skóry. Wyrzucić pen z przyłączoną igłą do pojemnika odpornego na przebicie.

6. Po czym poznam, że wstrzyknąłem/wstrzyknęłam sobie pełną dawkę leku?

Aby mieć pewność, że przyjęło się pełną dawkę leku, należy wcisnąć przycisk do wstrzyknięcia aż do kliknięcia. Po kliknięciu należy pozostawić igłę w skórze przez 10 sekund. Jest to czas wystarczający na przedostanie się całej dawki leku z pena pod skórę.

7. W jaki sposób mam pozbyć się pena po leku Bydureon?

Konieczne jest posiadanie pojemnika odpornego na przebicie, który jest wystarczająco duży, aby pomieścił cały wstrzykiwacz z przyłączoną igłą. Pojemnik musi być z pokrywką. Można wykorzystać do tego celu pojemnik na niebezpieczne odpady medyczne, innego rodzaju pojemnik plastikowy lub pojemnik metalowy. Pojemnik nie jest dostarczany w opakowaniu leku.

W celu uzyskania informacji o właściwym sposobie pozbycia się pojemnika ze zużytymi wstrzykiwaczami i igłami należy skonsultować się ze swoim farmaceutą. Nie należy wyrzucać pojemnika do zwykłych śmieci domowych.

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA
Należy uważnie przeczytać instrukcję przed użyciem leku
Należy także zapoznać się z Ulotką dla pacjenta dołączoną do opakowania

Bydureon 2 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
eksenatyd

Do podawania raz na tydzień
Produkt wyłącznie do podawania podskórnego
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawierający jedną dawkę
BCise jest nazwą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza używanego do wstrzykiwania leku Bydureon.

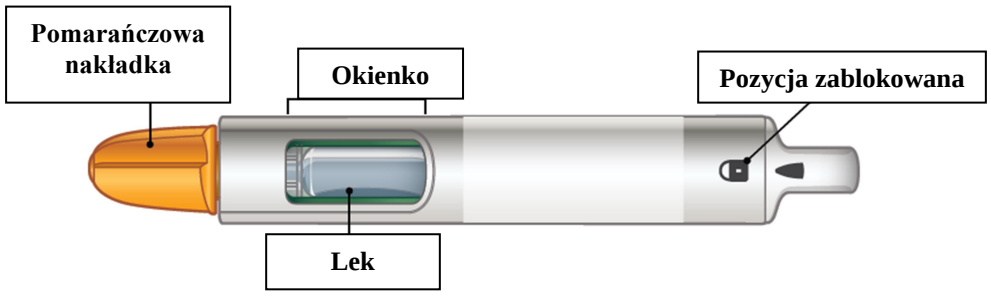
Przeczytać przed rozpoczęciem czynności związanych ze wstrzyknięciem leku

Wstrzykiwacz Bydureon BCise:
- To jednorazowe urządzenie zawierające pojedynczą dawkę leku, które automatycznie wykonuje wstrzyknięcie leku.
- Jest zablokowany przed użyciem. Nie należy odblokowywać wstrzykiwacza aż do chwili, gdy pacjent jest gotowy do wstrzyknięcia leku.
- Igła jest ukryta. Nie widać jej przed użyciem wstrzykiwacza, w trakcie jego użycia i po jego użyciu.

- **Nie należy** używać wstrzykiwacza, jeśli którakolwiek z jego części wygląda na zepsutą lub uszkodzoną.
- Przechowywać w położeniu na płasko, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Bydureon BCise **nie** powinien być używany przez osoby niewidome lub słabowidzące, chyba, że mogą otrzymać pomoc innej osoby przeszkolonej w obsłudze tego urządzenia.
- Wstrzykiwacz i wszystkie leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Przed użyciem

Lekarz prowadzący lub pielęgniarka diabetologiczna powinni pokazać pacjentowi jak wstrzykiwać ten lek przed jego pierwszym użyciem



Rysunek A

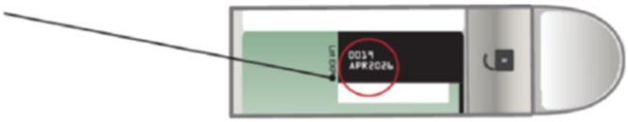
Materiały niezbędne do wykonania wstrzyknięcia:
• Wstrzykiwacz Bydureon BCise • Wacik nasączony alkoholem • Czysta, płaska powierzchnia • Pojemnik odporny na przebicia (patrz wskazówki dotyczące usuwania na końcu tej instrukcji)

KROK 1: Przygotowanie wstrzyknięcia

A. **Odczekać aż wstrzykiwacz osiągnie temperaturę pokojową.** Wyjąć 1 wstrzykiwacz z lodówki i położyć go na płasko na 15 minut. Bydureon BCise wstrzykiwacz może być przechowywany w temperaturze pokojowej maksymalnie przez 4 tygodnie.

Rysunek B

B. **Sprawdzić termin ważności (oznaczony skrótem EXP) podany na etykiecie wstrzykiwacza.** Nie używać wstrzykiwacza po upływie terminu ważności.



Rysunek C

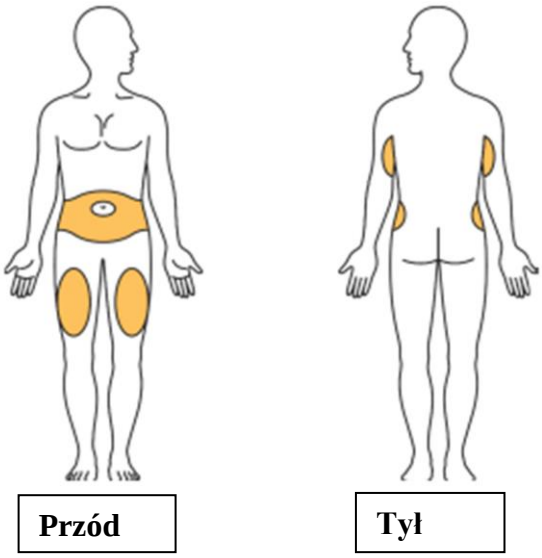
C. **Umyć ręce.**

D. **Wybrać miejsce wstrzyknięcia leku.**

W brzuch, udo lub tylną powierzchnię górnej części ramienia, patrz Rysunek D.

Można co tydzień wstrzykiwać lek w ten sam obszar na skórze, jednak należy wybierać inne miejsce wkłucia igły.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

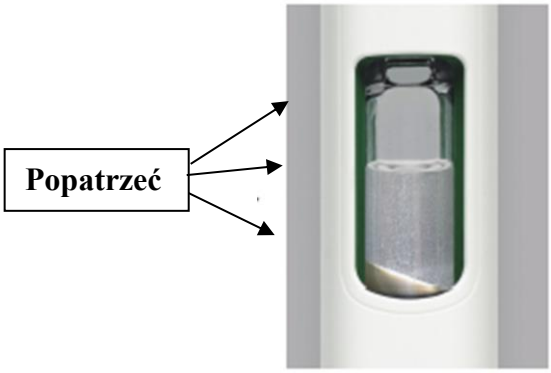


Rysunek D

KROK 2: Wymieszać lek

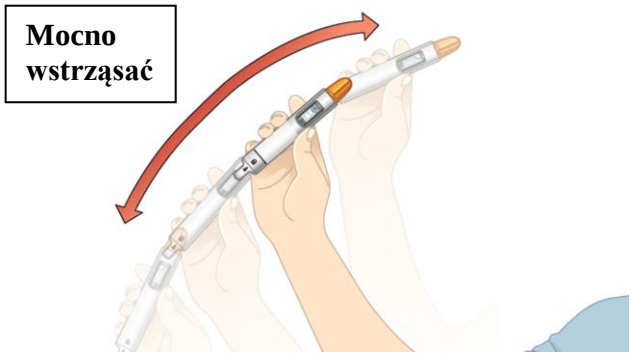
A. Popatrzeć w okienko wstrzykiwacza.

Widać biały lek wzdłuż bocznego, dolnego lub górnego brzegu okienka. Oznacza to, że lek nie został równomiernie wymieszany.



Rysunek E

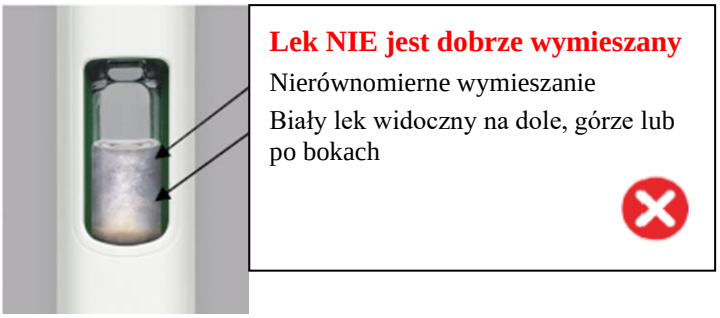
B. Energicznie wstrząsnąć wstrzykiwaczem, wykonując ruch góra-dół aż do czasu, gdy lek zostanie równomiernie wymieszany i nie będzie widać białego leku po bokach, na dole i na górze okienka. Należy wstrząsać przez co najmniej 15 sekund.



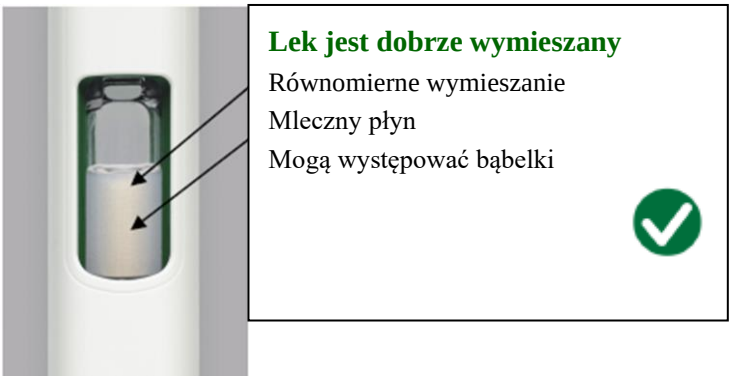
Rysunek F

C. Sprawdzić mieszaninę.

Przytrzymać wstrzykiwacz pod światło i obejrzeć obie strony i dolną część okienka. Jeśli lek nie został dobrze wymieszany należy powtórzyć Krok 2 i sprawdzić ponownie.



Rysunek G



Rysunek H

Nie przechodzić do następnego kroku, jeśli lek nie został dobrze wymieszany. Aby otrzymać pełną dawkę leku, musi on być dobrze wymieszany i mieć mleczny wygląd.

Jeśli lek nie jest dobrze wymieszany należy dalej energicznie potrząsać wstrzykiwaczem.

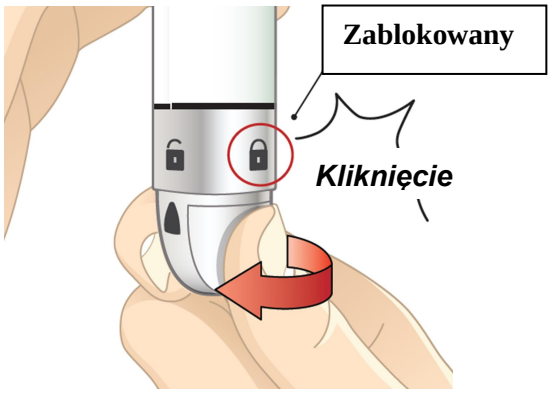
KROK 3: Przygotować wstrzykiwacz

Uwaga: Po całkowitym wymieszaniu leku należy **natychmiast** przejść do kroków opisujących przygotowanie do wstrzyknięcia, a następnie wstrzyknąć lek, aby otrzymać pełną dawkę. Nie zachowywać leku do późniejszego użycia.

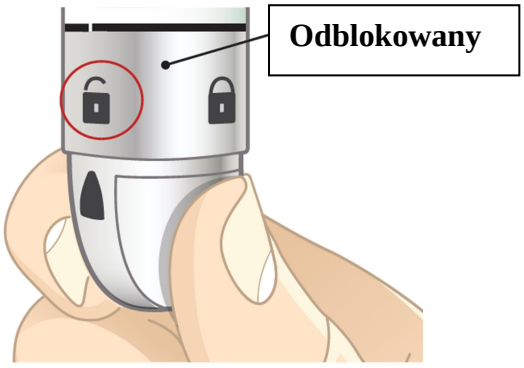
Odblokować wstrzykiwacz dopiero w chwili, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

A. Odblokować wstrzykiwacz.

Trzymać wstrzykiwacz w pozycji pionowej z pomarańczową nakładką skierowaną do góry. Przekręcić pokrętło z pozycji „zablokowany" do pozycji „odblokowany"; pacjent usłyszy kliknięcie.



Rysunek I



Rysunek J

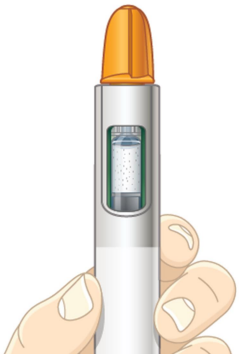
B. Trzymając nadal wstrzykiwacz w pozycji pionowej zdecydowanym ruchem odkręcić pomarańczową nakładkę.

- Zanim nakładka poluzuje się może wymagać kilkukrotnego przekręcenia (jeśli będzie słyszalne kliknięcie oznacza to, że pacjent przekręca nakładkę w niewłaściwym kierunku).
- Nadal trzymać wstrzykiwacz w pozycji pionowej, co zapobiegnie przypadkowemu wyciekowi leku.
- Po zdjęciu nakładki wysunie się zielona osłona. Zielona osłona zabezpiecza igłę.

Obecność kilku kropli płynu wewnątrz nakładki jest widokiem normalnym. **Nie** zakładać ponownie nakładki na wstrzykiwacz.

Wyrzucić nakładkę.

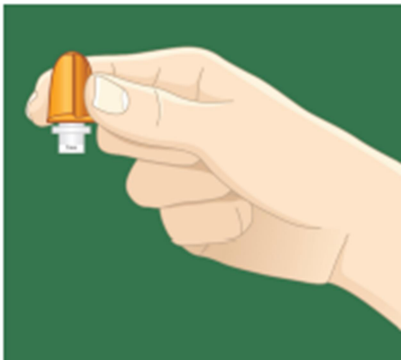
Trzymać **pionowo i energicznie** odkręcić



Rysunek K

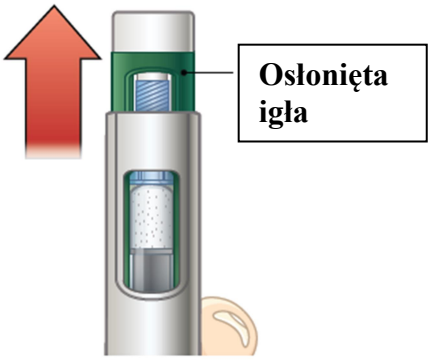
Rysunek L

Zdjęta nakładka



Rysunek M

Zielona osłona **wysuwa się**



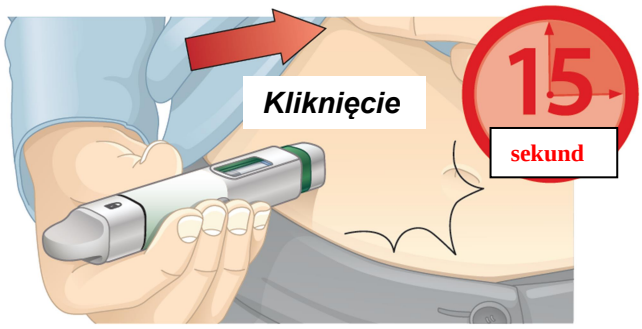
Rysunek N

KROK 4: Wstrzyknąć dawkę

A. Wstrzyknąć i przytrzymać:

- Docisnąć wstrzykiwacz do skóry. W chwili rozpoczęcia wstrzykiwania leku pacjent usłyszy „kliknięcie”.
- Przytrzymać wstrzykiwacz dociśnięty do skóry przez 15 sekund. Ma to zapewnić podanie pełnej dawki.

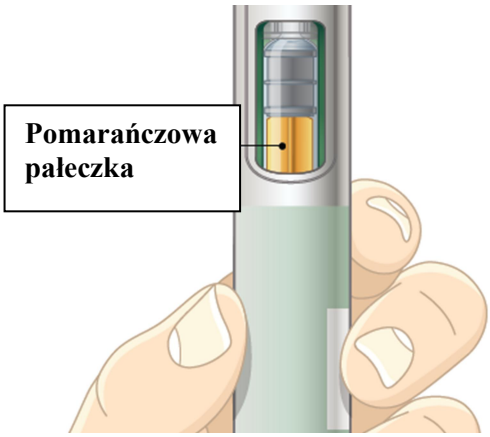
DOCISNĄĆ I PRZYTRZYMAĆ



Rysunek O

B. Upewnić się, że podano pełną dawkę leku.

Po wykonaniu wstrzyknięcia w okienku pojawi się pomarańczowa pałeczka. Po uniesieniu wstrzykiwacza zielona osłona nasunie się z powrotem zakrywając igłę. Aby dowiedzieć się, co zrobić, jeśli po wykonaniu wstrzyknięcia w okienku nie pojawi się pomarańczowa pałeczka, patrz Często zadawane pytania i odpowiedzi.



Rysunek P

C. Usuwanie.

Bezpośrednio po użyciu odpowiednio usunąć wstrzykiwacz, zgodnie ze wskazówkami podanymi przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę diabetologiczną.
Do tego celu będzie potrzebny pojemnik odporny na przebicia, który:

- jest wystarczająco duży, by pomieścić cały wstrzykiwacz,
- posiada pokrywkę,
- jest szczelny,
- jest odpowiednio oznakowany informując o niebezpiecznych odpadach znajdujących się wewnątrz pojemnika.

Rysunek Q

Można użyć pojemnika na niebezpieczne odpady biologiczne, innego pojemnika wykonanego z twardego plastiku lub pojemnika metalowego.

Często zadawane pytania i odpowiedzi

1. Gdzie znajduje się igła?
Igła jest połączona ze wstrzykiwaczem i jest zakryta pomarańczową nakładką.
Po odkręceniu pomarańczowej nakładki igła jest ukryta zieloną osłoną aż do chwili wykonania wstrzyknięcia.
Aby uzyskać więcej informacji, patrz Rysunek N Krok 3B w Instrukcji użytkowania.

2. Skąd wiadomo, że lek jest dokładnie wymieszany?
Po wstrząśnięciu wstrzykiwaczem należy zajrzeć przez okienko z obu stron. Biały lek wzdłuż dolnej, górnej i bocznej krawędzi okienka nie powinien być widoczny. Jeśli biały lek jest widoczny, oznacza to, że nie został on wymieszany. Aby wymieszać lek należy energicznie wstrząsać wstrzykiwaczem do czasu, gdy wzdłuż dolnej, górnej i bocznej krawędzi okienka nie będzie już widać białego leku. Lek powinien mieć jednolity wygląd na całej powierzchni (patrz obrazy na Rysunku G i na Rysunku H, Krok 2C).

3. Dlaczego trzeba trzymać wstrzykiwacz pionowo podczas zdejmowania pomarańczowej nakładki?
Trzymanie wstrzykiwacza pomarańczową nakładką do góry zapobiega wyciekowi leku z autowstrzykiwacza. Obecność kilku kropli leku wewnątrz pomarańczowej nakładki po jej odkręceniu jest widokiem normalnym.

4. Dlaczego należy wstrzykiwać lek bezpośrednio po jego wymieszaniu?
Jeśli lek nie zostanie wstrzyknięty bezpośrednio po wymieszaniu, może się rozwarstwić i pacjent nie otrzyma pełnej dawki. Można ponownie wymieszać lek, jeśli wstrzykiwacz jest zablokowany. Jednak po odblokowaniu autowstrzykiwacza należy konieczne od razu wykonać czynności przygotowawcze i wstrzyknąć lek, aby otrzymać pełną dawkę. Nie można przechowywać leku do późniejszego użycia.

5. Skąd wiadomo, że doszło do wstrzyknięcia pełnej dawki leku?
Aby mieć pewność, że zostanie podana pełna dawka leku, należy docisnąć wstrzykiwacz do skóry i przytrzymać go w tym położeniu.
Pacjent poczuje ukłucie igły na skórze. Należy przytrzymać igłę w skórze przez około 15 sekund. To wystarczający czas na podanie całego leku ze wstrzykiwacza pod skórę. Po wyjęciu igły należy sprawdzić, czy w okienku widoczna jest pomarańczowa pałeczka, co oznacza, że dawka leku została podana. Jeśli pomarańczowa pałeczka nie pojawia się, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego (wykaz danych kontaktowych w poszczególnych krajach, patrz punkt 6 Ulotki dołączonej do opakowania).

6. Dlaczego wstrzykiwacz powinien być ułożony na płasko w lodówce?
Lek we wstrzykiwaczach przechowywanych pionowo (z igłą skierowaną do góry lub do dołu) jest trudniejszy do wymieszania. W takiej sytuacji lek można nadal dobrze wymieszać, jednak wymaga to więcej wysiłku i czasu.

7. Jak usunąć wstrzykiwacz Bydureon BCise?

Nie należy wrzucać wstrzykiwaczy do domowych pojemników na odpadki. Potrzebny będzie pojemnik odporny na przekłucia o wystarczających wymiarach, by pomieścić cały wstrzykiwacz. Pojemnik musi mieć pokrywkę. Można użyć pojemnika na niebezpieczne odpady biologiczne, innego pojemnika wykonanego z twardego plastiku lub pojemnika metalowego. Pojemnik nie jest dołączony do opakowania z lekiem.

Nie należy ponownie używać pojemnika ze zużytymi wstrzykiwaczami. Należy zapytać farmaceutę jak bezpiecznie go usunąć. Nie należy wrzucać pojemnika do domowego kosza na odpadki.

8. Co zrobić, jeśli urządzenie nieprawidłowo działa i nie można go odblokować?
Należy przeczytać Krok 3 w Instrukcji użytkowania, upewniając się co do kolejności działań, a następnie skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego (wykaz danych kontaktowych w poszczególnych krajach, patrz punkt 6 Ulotki dołączonej do opakowania). Nie należy używać siły ani żadnych narzędzi do odblokowania autowstrzykiwacza.

9. Co zrobić, jeśli urządzenie nieprawidłowo działa i nie można zdjąć pomarańczowej nakładki?
Należy przeczytać Krok 3 w Instrukcji użytkowania, upewniając się co do kolejności działań, a także sprawdzić, czy pokrętło jest w pełni przekręcone w pozycję odblokowania; następnie skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego (wykaz danych kontaktowych w poszczególnych krajach, patrz punkt 6 Ulotki dołączonej do opakowania). Nie należy używać żadnych narzędzi ani znacznej siły do zdjęcia nakładki.

10. Gdzie można znaleźć więcej informacji o wstrzykiwaczu Bydureon BCise

- **Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką diabetologiczną**
- **Należy uważnie przeczytać Ulotkę dołączoną do opakowania.**

Jak przechowywać wstrzykiwacz Bydureon BCise
- Przechowywać w położeniu na płasko, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Każdy wstrzykiwacz można przechowywać w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 30°C przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, jeśli jest taka potrzeba.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem aż do czasu przygotowania i wstrzyknięcia dawki leku.
- Nie używać po terminie ważności. Termin ważności oznaczono skrótem EXP.
- Utrzymywać wstrzykiwacz w czystości i przechowywać w miejscu nienarażonym na zalanie płynami.