

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 2 mg eksenatīda (*exenatide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

Pulveris: balts līdz pelēkbalts pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bydureon ir indicēts pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai kombinācijā ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem, tai skaitā bazālo insulīnu, kad lietotā terapija kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, un pētīto populāciju skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2 mg eksenatīda vienu reizi nedēļā.

Pacientiem, kuriem tūlītējās darbības eksenatīds (Byetta) tiek aizstāts ar ilgstošās darbības (Bydureon vai Bydureon BCise) eksenatīdu, var īslaicīgi paaugstināties glikozes līmenis asinīs, taču tas parasti izzūd pirmo divu nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem viens ilgstošās darbības eksenatīdu saturošs līdzeklis tiek aizstāts ar otru (Bydureon vai Bydureon BCise), nozīmīga ietekme uz glikozes koncentrāciju asinīs nav sagaidāma.

Ja ilgstošās darbības eksenatīds tiek pievienots terapijai ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, var turpināt jau līdz šim lietoto metformīna un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekļa devu. Pievienojot terapijai ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekli, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kombinēta terapija, vienlaikus lietojot tiazolidīndionu, ir pēfīta tikai pieaugušiem pacientiem.

Ilgstošās darbības eksenatīds jāievada vienu reizi nedēļā katru nedēļu vienā un tajā pašā dienā. Nepieciešamības gadījumā nedēļas dienu, kurā zāles tiek injicētas, var mainīt, ja iepriekšējā deva tika ievadīta vismaz trīs dienas pirms tam. Ilgstošās darbības eksenatīdu var lietot jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja kāda deva tiek izlaista, tā jāievada, tiklīdz tas faktiski iespējams, ar nosacījumu, ka nākamā shēmā paredzētā deva būs jāievada ne agrāk kā pēc 3 dienām. Pēc tam pacienti var atsākt ierasto dozēšanas shēmu, zāles ievadot vienu reizi nedēļā.

Ja kāda deva tiek izlaista un nākamā shēmā paredzētā deva būs jāievada pēc 1 vai 2 dienām, pacientam nav jāievada izlaistā deva, bet jāatsāk ilgstošās darbības eksenatīda lietošana nākamajā shēmā paredzētajā zāļu ievadīšanas dienā.

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas laikā papildu paškontrolē nav nepieciešama. Glikozes līmeņa paškontrolē asinīs ir nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sākta eksenatīda lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

Ja pēc ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas pārtraukšanas tiek sākta citu glikozi pazeminošo līdzekļu lietošana, jāņem vērā zāļu ilgstošā izdalīšanās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana atkarībā no vecuma nav nepieciešama. Taču, tā kā palielinoties vecumam nieru darbība parasti kļūst vājāka, jāņem vērā pacienta nieru darbība (skatīt “Nieru darbības traucējumi”) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] < 30 ml/min) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma deva nav jāpielāgo. Dati par bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai

Ilgstošās darbības eksenatīdu ir paredzēts pacientam ievadīt pašam sev. Katru komplektu drīkst lietot tikai viena persona un vienu reizi.

Pirms ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas uzsākšanas ļoti ieteicams veselības aprūpes profesionāļiem veikt savu pacientu un to aprūpētāju apmācību. Rūpīgi jāievēro iepakojumam pievienotie “Norādījumi zāļu lietotājam”.

Devu subkutānas injekcijas veidā jāievada vēderā, augšstilbā vai augšdelma mugurējā virsmā uzreiz pēc pulvera suspendēšanas šķīdinātājā.

Lietojot vienlaicīgi ar insulīnu, ilgstošās darbības eksenatīds un insulīns ir jāievada divu atsevišķu injekciju veidā.

Norādījumus par zāļu suspendēšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā un “Norādījumi zāļu lietotājam”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, kā arī diabētiskas ketoacidozes ārstēšanai.

Ar ilgstošās darbības eksenatīdu nevar aizstāt insulīnu. No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst ievadīt intravenozas vai intramuskulāras injekcijas veidā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kad tiek veikta dialīze, atsevišķas tūlītējās darbības eksenatīda devas palielināja kuņģa un zarnu trakta blakusparādību biežumu un smaguma pakāpi, tādēļ ilgstošās darbības eksenatīda lietošana nav ieteicama pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 30$ ml/min).

Eksenatīda lietošanas gadījumā retāk saņemti ziņojumi par nieru darbības pārmaiņām, tai skaitā paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā, nieru darbības traucējumiem, hroniskas nieru mazspējas pastiprināšanos un akūtu nieru mazspēju, kuras gadījumā dažkārt bijusi nepieciešama hemodialīze. Daži no šiem gadījumiem bija pacientiem, kuriem bija hidratāciju ietekmējošas blakusparādības, tai skaitā slikta dūša, vemšana un/vai caureja, un/vai kuri bija lietojuši zāles, kas ietekmē nieru darbības/hidratācijas pakāpi. Vienlaikus lietotās zāles bija angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, angiotensīna II antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi un diurētiskie līdzekļi. Pēc balstterapijas un zāļu, kuras var izraisīt problēmas, tai skaitā eksenatīda, lietošanas pārtraukšanas nieru darbības pārmaiņas bijušas atgriezeniskas.

Smaga kuņģa un zarnu trakta slimība

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar smagām kuņģa un zarnu trakta slimībām, tai skaitā gastroparēzi, nav tikusi pētīta. Tā lietošana bieži ir saistīta ar blakusparādībām kuņģa un zarnu traktā, tai skaitā sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Tādēļ ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar smagu kuņģa un zarnu trakta slimību nav ieteicama.

Akūts pankreatīts

GLP-1 receptoru agonistu lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Klīniskajos pētījumos par ilgstošās darbības eksenatīdu akūts pankreatīts attīstījās 0,3% pacientu. Saņemti spontānie ziņojumi par akūta pankreatīta gadījumiem, lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu. Veicot uzturošu ārstēšanu, novērota pankreatīta izzušana, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu vai hemorāģisku pankreatītu un/vai nāves gadījumiem. Pacienti jāinformē par raksturīgo akūta pankreatīta simptomu – pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Ja rodas aizdomas par pankreatītu, ilgstošās darbības eksenatīda lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu nedrīkst atsākt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts.

Vienlaikus lietotas zāles

Ilgstošās darbības eksenatīdalietošana vienlaikus ar D-fenilalanīna atvasinājumiem (meglitinīda grupas līdzekļiem), alfa-glikozidāzes inhibitoriem, dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem un citiem GLP-1 receptoru agonistiem nav pētīta. Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana vienlaikus ar tūlītējās darbības eksenatīdu nav tikusi pētīta un nav ieteicama.

Zāļu antivielu (ZA) izraisīts efektivitātes trūkums pediatriiskajiem pacientiem

Iespējams, ka salīdzinājumā ar pieaugušajiem pediatriiskajiem pacientiem ir lielāka nosliece uz augsta ZA titra rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar augstāku antivielu titru var būt vājāka HbA1c atbildes reakcija.

Zāļu antivielu noteikšana nav komerciāli pieejama, tomēr tad, ja vēlamā glikēmijas kontrole nav sasniegta, lai gan ir apstiprināta pacienta līdzestība, ārstiem neatkarīgi no efektivitātes trūkuma iemesla jāapsver citu pretdiabēta līdzekļu lietošana.

Mijiedarbība ar varfarīnu

Varfarīnu lietojot vienlaikus ar eksenatīdu, spontāni ziņots par gadījumiem, kad palielinājies INR (starptautiskais standartizētais koeficients), un tas bijis saistīts ar asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija

Klīniskos pētījumos ilgstošās darbības eksenatīdu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, palielinājies hipoglikēmijas risks. Bez tam klīniskajos pētījumos pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kas lietoja kombinētu terapiju ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmija radās biežāk nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Ar sulfonilurīnvielas atvasinājuma lietošanu saistītā hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver tā devas samazināšana.

Strauja ķermeņa masas samazināšanās

Pacientiem, kas saņēmuši terapiju ar eksenatīdu, ziņots par strauju ķermeņa masas samazināšanos ar ātrumu > 1,5 kg nedēļā. Tik straujai ķermeņa masas samazināšanai var būt kaitīgas sekas. Pacientiem ar strauju ķermeņa masas samazināšanos jānovēro žultsakmeņu pazīmes un simptomi.

Terapijas pārtraukšana

Pēc terapijas pārtraukšanas ilgstošās darbības eksenatīda iedarbība var turpināties, jo eksenatīda līmenis plazmā pazeminās 10 nedēļu laikā. Atbilstoši jāapsver citu zāļu un devu izvēle, jo nevēlamās blakusparādības var turpināties un efekts var vismaz daļēji pastāvēt, līdz eksenatīda līmenis samazinās.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, -būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas pielāgošana, jo ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu terapiju saistīts palielināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa iztukšošanās

Pētījumā, kurā paracetamols tika izmantots par kuņģa iztukšošanās indikatoru, iegūtie rezultāti liecina, ka ilgstošās darbības eksenatīda iedarbība uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu ir neliela un nav sagaidāms, ka tas varētu klīniski nozīmīgi samazināt vienlaikus lietoto perorālo zāļu uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Tādēļ nav nepieciešama zāļu, kuras ietekmē kavēta kuņģa tukšošanās, devu mainīšana.

Ja 14 nedēļas pēc ilgstošās darbības eksenatīda terapijas tika lietotas 1000 mg paracetamola tabletes neatkarīgi no maltītes, netika novērotas nozīmīgas paracetamola AUC pārmaiņas, salīdzinot ar kontroles periodu. Paracetamola C_{max} samazinājās par 16% (tukšā dūšā) un 5% (pēc maltītes), bet t_{max} palielinājās no aptuveni 1 stundas kontroles periodā līdz 1,4 stundām (tukšā dūšā) un 1,3 stundām (pēc maltītes).

Turpmāk raksturotie mijiedarbības pētījumi veikti ar 10 μg tūlītējās darbības eksenatīdu, nevis ilgstošās darbības eksenatīdu.

Varfarīns

Varfarīnu lietojot 35 minūtes pēc tūlītējās darbības eksenatīda, tika novērota t_{max} aizkavēšanās par aptuveni 2 h. Netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un AUC. Varfarīna un ilgstošās darbības eksenatīda vienlaikus lietošanas gadījumā spontāni ziņots par INR palielināšanos. Sākot ilgstošās darbības terapiju pacientiem, kas lieto varfarīnu un/vai kumarīna atvasinājumus, jākontrolē INR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hidroksimetilglutarilkoenzīma A reduktāzes inhibitori

Salīdzinot ar lovastatīna monoterapiju, tūlītējās iedarbības eksenatīdu lietojot vienlaikus ar vienu lovastatīna devu (40 mg), lovastatīna AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi aptuveni 40% un 28%, bet t_{max} pagarinājās par 4 stundām. 30 nedēļas ilgos, ar placebo kontrolētos tūlītējās iedarbības eksenatīda klīniskos pētījumos, eksenatīda lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem nebija saistīta ar pastāvīgām lipīdu līmeņa pārmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav nepieciešama noteikta devas pielāgošana jau iepriekš; taču lipīdu līmenis adekvāti jākontrolē.

Digoksīns un lizinoprils

Mijiedarbības pētījumos par tūlītējās iedarbības eksenatīda ietekmi uz digoksīnu un lizinoprilu netika atklāta klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un AUC, taču tika novērota t_{max} aizkavēšanās par aptuveni 2 h.

Etinilestradiols un levonorgestrels

Kombinētā perorālā kontraceptīvā līdzekļa (30 µg etinilestradiola un 150 µg levonorgestrela) lietošana vienu stundu pirms tūlītējās iedarbības eksenatīda neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela AUC, C_{max} vai C_{min} . Perorālā kontraceptīvā līdzekļa lietošana 35 minūtes pēc eksenatīda neietekmēja AUC, taču izraisīja etinilestradiola C_{max} samazināšanos par 45% un levonorgestrela C_{max} samazināšanos par 27-41%, kā arī aizkavēja t_{max} par 2-4 h kuņģa iztukšošanās aizkavēšanās dēļ. C_{max} samazinājumam ir ierobežota klīniska nozīme, un perorālā kontraceptīvā līdzekļa deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Eksenatīda mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sakarā ar ilgstošo izdalīšanās periodu, ilgstošās darbības eksenatīda terapijas laikā sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Šo zāļu lietošana jāpārtrauc vismaz 3 mēnešus pirms ieplānotās grūtniecības.

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ir ieteicama insulīna lietošana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eksenatīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot barošanas ar krūti perioda laikā.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ilgstošās darbības eksenatīdam nav nozīmīgas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja ilgstošās darbības eksenatīds tiek lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, pacientiem jāieteic ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Pieaugušajiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija galvenokārt saistītas ar kuņģa un zarnu traktu (slikta dūša, par kuru tika ziņots visbiežāk, bija saistīta ar terapijas sākšanu un laika gaitā mazinājās, un vemšana). Bez tam radās arī reakcijas injekcijas vietā (nieze, mezgliņi, eritēma),

hipoglikēmija (kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu) un galvassāpes. Vairums ar ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu saistīto blakusparādību pēc smaguma pakāpes bija vieglas vai vidēji smagas.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novēroto un spontānos ziņojumos par pieaugušajiem (nav novērots klīniskajos pētījumos, biežums nav zināms) minēto ilgstošās darbības eksenatīda blakusparādību biežums ir apkopots 1. tabulā.

Ilgstošās darbības eksenatīda klīniskajos pētījumos par pieaugušajiem vispārējās terapijas metodes bija diēta un fiziskā slodze, metformīns, sulfonilurīnvielas grupas līdzeklis, tiazolidīndiona grupas līdzeklis, perorālo glikozi pazeminošo zāļu kombinācija vai bazālais insulīns.

Blakusparādības tālāk norādītas, izmantojot MedDRA ieteikto apzīmējumu, un ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu grupas un absolūtā biežuma. Biežuma grupas noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ un $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos pieaugušajiem identificētās ilgstošās darbības eksenatīda blakusparādības

Zāļu blakusparādības un orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Zāļu inducēta trombocitopēnija						X ⁴
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						
Holecistīts			X ⁶			
Holelitiāze			X ⁶			
Imūnās sistēmas traucējumi						
Anafilaktiska reakcija				X ¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Hipoglikēmija (kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu)	X ¹					
Samazināta ēstgriba		X ¹				
Hipoglikēmija (kopā ar insulīnu)		X ^{2,3}				
Organisma dehidratācija			X ¹			
Nervu sistēmas traucējumi						
Galvassāpes		X ¹				
Reibonis		X ¹				
Disgeizija			X ¹			
Miegainība			X ¹			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi						
Zarnu obstrukcija			X ¹			
Akūts pankreatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).			X ¹			
Slikta dūša	X ¹					
Vemšana		X ¹				
Caureja	X ¹					
Dispepsija		X ¹				
Sāpes vēderā		X ¹				
Gastroezofageāla atvīļņa slimība		X ¹				
Vēdera uzpūšanās		X ¹				
Atraugāšanās			X ¹			
Aizcietējums		X ¹				
Meteorisms		X ¹				
Aizkavēta kuņģa iztukšošana			X ⁵			
Ādas un zemādas audu bojājumi						

Zāļu blakusparādības un orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Makulozi vai papulozi izsitumi						X ⁴
Nieze un/vai nātrene		X ¹				
Angioedēma						X ⁴
Abscess un celulīts injekcijas vietā						X ⁴
Hiperhidroze			X ¹			
Alopēcija			X ¹			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi						
Nieru darbības pārmaiņas, tai skaitā akūta nieru mazspēja, hroniskas nieru mazspējas pastiprināšanās, nieru darbības traucējumi, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).			X ¹			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā						
Nieze injekcijas vietā		X ¹				
Nespēks		X ¹				
Eritēma injekcijas vietā		X ¹				
Izsitumi injekcijas vietā			X ¹			
Astēnija		X ¹				
Nervozitātes sajūta				X ¹		
Izmeklējumi						
Paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients (skatīt 4.4. apakšpunktu)						X ⁴

¹ Biežums pamatots ar divpadsmit ilgstošās darbības eksenatīda pabeigtiem ilgtermiņa efektivitātes un drošuma pētījumiem. n= 2868, kopā (n= 1002, pacienti, kuri saņēma sulfonilurīnvielas grupas atvasinājumu).

² Pamatots ar hipoglikēmijas epizodēm, kuru gadījumā: 1. iestājas samaņas zudums, krampji vai koma, ko novērš glikagona vai glikozes ievadīšana, VAI 2. ir nepieciešama trešās personas iejaukšanās, lai tās novērstu, jo slimniekam ir traucēta apziņa vai uzvedība, un glikozes līmenis ir < 54 mg/dl (3 mmol/l), VAI 3. rezultāts ir simptomi, kas atbilst hipoglikēmijai, ar glikozes līmeni < 54 mg/dl (3 mmol/l) pirms ārstēšanas.

³ Biežums novērots pētījumā, kurā ilgstošās darbības eksenatīdu lietoja papildus glargīna insulīnam (N=231), 28 nedēļas ilgajā kontrolētās terapijas periodā.

⁴ Biežums pamatots ar ilgstošās darbības eksenatīda spontāno ziņojumu datiem (nezināms denominators).

⁵ Biežums pamatots ar sešpadsmit ilgstošās darbības eksenatīda pabeigtiem ilgtermiņa efektivitātes un drošuma pētījumiem. n=4086, kopā.

⁶ Biežums, pamatojoties uz BYDUREON pabeigtajiem drošuma un efektivitātes pētījumiem (n=3560 kopā); ietver DURATION 7 un DURATION 8 pētījumus.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Zāļu inducēta trombocitopēnija

Pēcregistrācijas periodā ziņots par pieaugušajiem novērotu zāļu inducētu trombocitopēniju (ZITP) ar eksenatīda atkarīgām antivielām pret trombocītiem. ZITP ir imūnmediēta reakcija, ko izraisa zāļu

atkarīgās antivielas pret trombocītiem. Šīs antivielas izraisa trombocītu destrukciju sensibilizējošo zāļu klātbūtnē.

Hipoglikēmija

Hipoglikēmijas rašanās biežums palielinājās, ja ilgstošās darbības eksenatīds pieaugušajiem tika lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (24,0%, salīdzinot ar 5,4%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai mazinātu ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekļa lietošanu saistīto hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas mazināšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ilgstošās darbības eksenatīdam bija saistīts ar nozīmīgi mazāku hipoglikēmijas epizožu rašanās biežumu nekā bazālā insulīna gadījumā pacientiem, kas lietoja arī metformīnu (3%, salīdzinot ar 19%), un pacientiem, kas lietoja arī metformīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekli (20%, salīdzinot ar 42%).

Visos 12 ilgstošās darbības eksenatīda pētījumos vairums hipoglikēmijas epizožu (99,9%, n=649) bija vieglas un izzuda pēc iekšķīgas ogļhidrāta lietošanas. Vienam pacientam tika ziņots par nopietnu hipoglikēmiju, jo viņam bija ļoti zems glikozes līmenis asinīs (2,2 mmol/l) un bija nepieciešama palīdzība iekšķīgai ogļhidrātu uzņemšanai, kas kupēja hipoglikēmijas lēkmi.

Kad ilgstošās darbības eksenatīds tika pievienots bazālajam insulīnam, insulīna devas sākotnējā pielāgošana nebija nepieciešama. Lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu kombinācijā ar bazālo insulīnu, klīniski būtiskas hipoglikēmijas epizožu sastopamības atšķirības, salīdzinot ar insulīna lietošanu, netika novērotas. Grupā, kurā ilgstošās darbības eksenatīdu lietoja kopā ar insulīnu, nopietnas hipoglikēmijas epizožu nebija.

Slikta dūša

Blakusparādība, par kuru tika ziņots visbiežāk pieaugušajiem, bija slikta dūša. 20% ilgstošās darbības eksenatīda pacientu terapijas grupā ziņoja par vismaz vienu sliktas dūšas epizodi, salīdzinot ar 34% tūlītējās darbības eksenatīda pacientu grupā. Vairums sliktas dūšas epizožu bija vieglas vai vidēji smagas. Turpinot terapiju, vairumam pacientu, kuram slikta dūša radās terapijas sākumā, tās biežums mazinājās.

Izstāšanās biežums blakusparādību dēļ 30 nedēļas ilgā kontrolētā pētījumā bija 6% ilgstošās darbības eksenatīda terapijas grupā un 5% tūlītējās darbības eksenatīda grupā. Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ abu terapijas grupu pacienti izstājās no pētījuma, bija slikta dūša un vemšana. Izstāšanās biežums no klīniskā pētījuma sliktas dūšas un vemšanas dēļ bija < 1% ilgstošās darbības eksenatīda grupā un 1% tūlītējās darbības eksenatīda grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

Pētījumos 6 mēnešu kontrolētās fāzes laikā reakcijas injekcijas vietā pieaugušiem pacientiem ilgstošās darbības eksenatīda terapijas grupā tika novērotas biežāk nekā pacientiem salīdzināmās terapijas grupā (16%, salīdzinot ar 2-7%). Šīs reakcijas injekcijas vietā parasti bija vieglas, un to dēļ pacienti parasti no pētījuma neizstājās. Pacientiem var atvieglot simptomus, nepārtraucot ārstēšanu. Turpmākās injekcijas katru nedēļu jāveic dažādās vietās.

Mazi mezgliņi subkutānās injekcijas vietā klīniskajos pētījumos tika novēroti ļoti bieži, un tas atbilst zināmajam poli (D,L-laktīda koglekolīda) polimēra mikrosfēru preparāta īpašībām. Vairums atsevišķo mezgliņu bija asimptomātiski, neietekmēja piedalīšanos pētījumā un izzuda 4 līdz 8 nedēļu laikā.

Imunogenitāte

Pēc terapijas ar ilgstošās darbības eksenatīdu pacientiem var rasties antivielas pret eksenatīdu, kas atbilst proteīnu un peptīdu farmaceitisko preparātu potenciāli imunogēniskajām īpašībām. Vairumam pacientu, kuriem radušās antivielas, to titrs ar laiku mazinās.

Antivielas (ar lielu vai mazu titru) nav glikēmijas kontroles prognozes faktors konkrētam pacientam.

Ilgstošās darbības eksenatīda klīniskajos pētījumos aptuveni 45% pieaugušo pacientu pētījuma beigās mazā titrā bija antivielas pret eksenatīdu. Kopumā to pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija pierādītas antivielas, klīniskos pētījumos nemainījās. Kopumā glikēmijas kontroles pakāpe (HbA_{1c}) bija līdzīga ar pacientiem, kuriem antivielu titrs nebija. Trešās fāzes pētījumos apmēram 12% pacientu antivielu titrs bija lielāks. Daļai šo pacientu pētījumu kontrolētā perioda beigās nebija glikēmijas reakcija pret ilgstošās darbības eksenatīdu; glikozes līmeņa uzlabošanās nebija 2,6% pacientu ar antivielām lielākā titrā un 1,6% pacientu ar negatīvu antivielu izmeklējuma rezultātu.

Pastāvēja tendence, ka pacientiem ar antivielām pret eksenatīdu biežāk radās reakcijas injekcijas vietā (piemēram, ādas apsārtums un nieze), taču pārējo blakusparādību rašanās biežums un veids bija tāds pats, kā pacientiem bez antivielām pret eksenatīdu.

30 nedēļas un divos 26 nedēļas ilgos pētījumos pieaugušiem pacientiem ilgstošās darbības eksenatīdu grupā biežums, ar kādu radās iespējami imunogēnas reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk nieze ar eritēmu vai bez tās), bija 9%. Pacientiem, kuriem nebija antivielu, šīs reakcijas radās retāk (4%) nekā pacientiem ar antivielām (13%), un lielāks rašanās biežums bija pacientiem, kuram antivielu titrs bija lielāks.

Antivielas saturošu paraugu izpētē netika atklāta nozīmīga krusteniska reaktivitāte pret līdzīgiem endogēnajiem peptīdiem (glikagons vai GLP-1).

Strauja ķermeņa masas samazināšanās

30 nedēļas ilgā pētījumā aptuveni 3% (n=4/148) pieaugušo pacientu ilgstošās darbības eksenatīda grupā bija vismaz viens straujas ķermeņa masas samazināšanās laika posms (divos secīgos pētījuma apmeklējumos reģistrētā ķermeņa masas starpība bija lielāka par 1,5 kg/nedēļā).

Paātrināta sirdsdarbība

Ilgstošās darbības eksenatīda klīnisko pētījumu apvienotie rezultāti par pieaugušiem pacientiem liecina, ka salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (74 sitieni minūtē), sirdsdarbības ātrums (*heart rate-HR*) palielinājās vidēji par 2,6 sitieniem minūtē. 15% ar ilgstošās darbības eksenatīdu ārstēto pacientu *HR* palielinājās vidēji par ≥ 10 sitieniem minūtē; aptuveni 5% līdz 10% pacientu no citām terapijas grupām *HR* palielinājās vidēji par ≥ 10 sitieniem minūtē.

Pediātriskā populācija

Klīniskajā pētījumā pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērotais eksenatīda drošumaprofils bija līdzīgs tam, kāds novērots pētījumos ar pieaugušajiem.

Pediātriskajā pētījumā netika novēroti smagas hipoglikēmijas gadījumi.

24 nedēļas ilgajā dubultmaskētās ārstēšanas periodā vienam ilgstošās darbības eksenatīda grupas pacientam (1,7%) un vienam placebo grupas pacientam (4,3%) bija viegla hipoglikēmija (definēta kā nenozīmīgs hipoglikēmijas notikums ar hipoglikēmijai atbilstošiem simptomiem un glikozes līmeni zem 3 mmol/l [54 mg/dl] pirms gadījuma novēršanas). Abi pacienti kā fona terapiju saņēma insulīnu.

Saskaņā ar pētnieku ziņojumiem citi hipoglikēmijas gadījumi, epizodes, kas neatbilda ne smagas, ne vieglas hipoglikēmijas kritērijiem, ir bijuši attiecīgi astoņiem pacientiem (13,6%) un vienam pacientam (4,3%) ilgstošās darbības eksenatīda un placebo grupā. No šiem pacientiem seši ilgstošās darbības eksenatīda grupas pacienti un viens placebo grupas pacients kā fona terapiju saņēma insulīnu.

Pediātriskajā pētījumā maksimālais jebkurā pētījuma posmā novērotais antivielu titrs bija zems (< 625) aptuveni 29,3% pacientu un augsts (≥ 625) aptuveni 63,8% pacientu. To pacientu procentuālā daļa, kuriem bija pozitīvs antivielu titrs, maksimumu sasniedza aptuveni 12. nedēļā. Pētījumam turpinoties līdz 52. nedēļai, pacientu ar augstu titru procentuālā daļa bija samazinājusies (30,4%), un palielinājās to pacientu procentuālā daļa (41,3%), kuriem bija zems titrs. Pacientiem ar augstāku antivielu titru var būt vajāka HbA_{1c} atbildes reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Eksenatīda pārdozēšanas iedarbība (pamatojoties uz tūlītējās darbības eksenatīda klīniskajiem pētījumiem) bija slikta dūša smagā pakāpē, smaga vemšana un strauja glikozes koncentrācijas samazināšanās asinīs. Pārdozēšanas gadījumā jāsāk atbilstoša balstterapija atkarībā no pacienta klīniskajām izpausmēm un simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ01

Darbības mehānisms

Eksenatīds ir glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptora agonists, kam ir vairākas glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) antihyperglikemizējošās īpašības. Eksenatīda aminoskābju secība daļēji līdzinās cilvēka GLP-1 aminoskābju secībai. Pierādīts, ka *in vitro* eksenatīds piesaistās pie zināmā cilvēka GLP-1 receptora un aktivē to, tā iedarbību mediē cikliskais AMF un/vai citi intracelulāro signālu mehānismi.

Ar glikozatkarīga mehānisma palīdzību eksenatīds pastiprina insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera β-tūlīšiem. Mazinoties glikozes koncentrācijai asinīs, samazinās arī insulīna sekrēcija. Eksenatīdu lietojot kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, netika novērota hipoglikēmijas biežuma palielināšanās, salīdzinot ar placebo kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, kas, iespējams, saistīts ar šo glikozatkarīgo insulīntropo mehānismu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksenatīds nomāc glikagona sekrēciju, kas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir neadekvāti pastiprināta. Glikagona koncentrācijas mazināšanās ietekmē samazinās glikozes izdalīšanās no aknām. Taču eksenatīds nerada traucējumus normālā glikagona vai citu hormonu reakcijā pret hipoglikēmiju.

Eksenatīds palēnina kuņģa iztukšošanos, tā mazinot ātrumu, ar kādu no pārtikas iegūtā glikoze nonāk asinsritē.

Pierādīts, ka eksenatīda lietošana mazina pārtikas patēriņu, jo samazinās ēstgriba un pastiprinās sāta sajūta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eksenatīds uzlabo glikēmijas kontroli, jo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tas stabili samazina glikozes koncentrāciju gan pēc maltītes, gan tukšā dūšā. Atšķirībā no dabīgā GLP-1, ilgstošās darbības eksenatīda farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības ļauj to ievadīt vienu reizi nedēļā.

Eksenatīda farmakodinamiskā pētījumā tika pierādīts, ka pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (n=13) reakcijā pret intravenozu glikozes bolus injekciju atjaunojas pirmās fāzes insulīna sekrēcija un uzlabojas otrās fāzes insulīna sekrēcija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ilgstošās darbības eksenatīda ilgstošo klīnisko pētījumu rezultāti aprakstīti tālāk, šajos pētījumos piedalījās 1356 pieauguši pētījuma dalībnieki, kas saņēma ilgstošās darbības eksenatīdu, 52% dalībnieku bija vīrieši un 48% - sievietes, 230 pētījuma dalībnieki (17%) bija ≥ 65 gadu vecuma.

Turklāt dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (EXSCEL) tika iesaistīti 14 752 pieauguši dalībnieki ar 2. tipa cukura diabētu un jebkādu KV riska pakāpi, eksnatīdu pievienojot pacienta parastajai aprūpei.

Glikēmijas kontrole

Divos pētījumos ar pieaugušajiem ilgstošās darbības eksnatīds pa 2 mg vienu reizi nedēļā tika salīdzināts ar eksnatīdu pa 5 µg divas reizes dienā, kas pēc 4 nedēļām tika aizstāts ar eksnatīdu pa 10 µg divas reizes dienā. Viena pētījuma ilgums bija 24 nedēļas (n = 252), bet otra pētījuma ilgums bija 30 nedēļas (n = 295), kam sekoja atklāts pētījuma pagarinājums, kurā visi pacienti saņēma ilgstošās darbības eksnatīdu pa 2 mg vienu reizi nedēļā vēl 7 gadus (n = 258). Abos pētījumos abās terapijas grupās HbA_{1c} samazināšanās tika novērota jau pirmajā HbA_{1c} noteikšanā pēc terapijas sākšanas (4. vai 6. nedēļā).

Salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tūlītējās darbības eksnatīdu, ilgstošās darbības eksnatīda lietotājiem bija statistiski nozīmīgi lielāks HbA_{1c} samazinājums (2. tabula).

Abos pētījumos pacientiem gan ilgstošās darbības eksnatīda, gan tūlītējās darbības eksnatīda grupā tika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz HbA_{1c} neatkarīgi no cukura diabēta pamatterapijas veida.

Abos pētījumos HbA_{1c} samazinājums līdz ≤ 7% vai < 7% klīniski un statistiski nozīmīgi vairāk radās pētījuma dalībniekiem ilgstošās darbības eksnatīda grupā nekā pacientiem tūlītējās darbības eksnatīda grupā (attiecīgi p < 0,05 un p < 0,0001).

Pacienti gan ilgstošās darbības eksnatīda, gan tūlītējās darbības eksnatīda grupā panāca ķermeņa masas samazināšanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu, taču abu terapijas grupu atšķirība nebija nozīmīga.

Nekontrolētā pētījuma pagarinājumā iekļautajiem pacientiem, kuriem 30. nedēļā tūlītējās darbības eksnatīdu aizstāja ar ilgstošās darbības eksnatīdu (n = 121), 52. nedēļā bija panākts tāds pat HbA_{1c} samazinājums -2,0%, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, kā pacientiem, kuri saņēma ilgstošās darbības eksnatīdu. Visiem pacientiem, kuri pabeidza dalību 7 gadus ilgā, nekontrolētā pētījuma pagarinājumā (n=122 no 258 pacientiem, kuri tika iekļauti pagarinājuma fāzē), HbA_{1c} pakāpeniski palielinājās sākot no 52. nedēļas, bet pēc 7 gadiem joprojām bija samazināts salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību pētījuma sākumā (-1,5%). Pēc 7 gadiem šiem pacientiem saglabājās stabils ķermeņa masas samazinājums.

2. tabula. Divu klīnisko pētījumu, kuros ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar tūlītējās darbības eksenatīdu kopā ar tikai diētu un fizisko slodzi, metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu un/vai tiazolīndiona grupas līdzekli (paredzēts pacientu terapijai), rezultāti

24 nedēļas ilgais pētījums	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Tūlītējās darbības eksenatīds 10 µg divas reizes dienā
n	129	123
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,5	8,4
Pārmaiņa, salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā (± SN)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (± 0,1)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} < 7%	58	30
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	97	94
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 nedēļas ilgais pētījums		
n	148	147
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,3	8,3
Pārmaiņa, salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā (± SN)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	73	57
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	102	102
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05, **p< 0,0001

Ir veikts 26 nedēļas ilgs pētījums ar pieaugušajiem, kurā ilgstošās darbības eksenatīds pa 2 mg salīdzināts ar glargīna insulīnu vienreiz dienā. Salīdzinot ar glargīna insulīna terapiju, ilgstošās darbības eksenatīda lietošana vairāk izmainīja HbA_{1c} līmeni, nozīmīgi lielākā pakāpē samazināja vidējo ķermeņa masu un bija saistīta ar retāku hipoglikēmijas epizožu rašanos (3. tabula).

3. tabula. Viena 26 nedēļas ilga klīniskā pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar glargīna insulīnu, abus līdzekļus lietojot kombinācijā ar metformīnu vienu pašu vai metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (paredzēts pacientu terapijai), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Glargīna insulīns¹
N	233	223
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,3	8,3
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	91	91
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05

¹Glargīna insulīns tika dozēts, lai panāktu glikozes koncentrāciju 4,0 - 5,5 mmol/l (72 - 100 mg/dl). Pacientiem glargīna insulīna grupā vidējā glargīna insulīna deva terapijas sākumā bija 10,1 SV/dienā un palielinājās līdz 31,1 SV/dienā.

Pēc 156 nedēļām rezultāti atbilda tiem, kas bija aprakstīti starpziņojumā pēc 26 nedēļām. Salīdzinot ar glargīna insulīna lietošanu, ārstēšana ar ilgstošās darbības eksenatīdu pastāvīgi un nozīmīgi uzlaboja glikēmijas un ķermeņa masas kontroli. Pēc 156 nedēļām drošuma dati atbilda tiem, kas aprakstīti pēc 26 nedēļām.

26 nedēļas ilgā dubultmaskētā pētījumā ilgstošās darbības eksenatīdu salīdzināja ar maksimālo sitagliptīna un pioglitazona dienas devu pieaugušiem pacientiem, kas lietoja arī metformīnu. Visās terapijas grupās HbA_{1c} nozīmīgi samazinājās, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Ilgstošās darbības eksenatīds bija pārāks par sitagliptīnu un pioglitazonu attiecībā uz HbA_{1c} pārmaiņu, salīdzinot ar pētījuma sākumu.

Ilgstošās darbības eksenatīda grupā bija nozīmīgi lielāka ķermeņa masas samazināšanās nekā sitagliptīna grupā. Pioglitazona lietotājiem ķermeņa masa palielinājās (4. tabula).

4. tabula. Viena 26 nedēļas ilga klīniskā pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar sitagliptīnu un ar pioglitazonu, visus līdzekļus lietojot kombinācijā ar metformīnu (terapijai paredzētie pacienti), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Sitagliptīns 100 mg	Pioglitazons 45 mg
n	160	166	165
Vidējais HbA_{1c} (%)			
Pētījuma sākumā	8,6	8,5	8,5
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar sitagliptīnu	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar pioglitazonu	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)			
Pētījuma sākumā	89	87	88
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar sitagliptīnu	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar pioglitazonu	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05, **p< 0,0001

28 nedēļas ilgā, dubultmaskētā pētījumā ar pieaugušajiem dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinācija tika salīdzināta ar atsevišķi lietotu dapagliflozīnu un atsevišķi lietotu ilgstošās darbības eksenatīdu pacientiem, kuri lietoja metformīnu. Visās terapijas grupās HbA_{1c} līmenis pazeminājās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Lietojot dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinēto terapiju, tika konstatēts lielāks HbA_{1c} pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, nekā lietojot dapagliflozīnu monoterapijā vai ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (5. tabula).

Lietojot dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombināciju, tika konstatēts ievērojami lielāks ķermeņa masas samazinājums, salīdzinot ar jebkuru no abām zālēm monoterapijā (5. tabula).

5. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma par dapagliflozīnu un ilgstošās darbības eksenatīdu kombinācijā ar metformīnu, salīdzinot ar dapagliflozīnu monoterapijā un ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (ārstēšanai paredzētie pacienti), rezultāti

	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + 10 mg dapagliflozīna QD	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + placebo QD	10 mg dapagliflozīna QD + placebo QW
N	228	227	230
Vidējais HbA1c (%)			
Sākotnēji	9,3	9,3	9,3
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja (\pm SN) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA1c <7%	45	27	19
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā, salīdzinot ar pētījuma sākumu (mmol/l) (\pm SN)			
	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā (vidējā) 2 h pēc maltītes koncentrācija, salīdzinot ar pētījuma sākumu (mmol/l) (\pm SN)			
	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)

	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + 10 mg dapagliflozīna QD	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + placebo QD	10 mg dapagliflozīna QD + placebo QW
Ķermeņa masa, vidēji (kg)			
Sākotnēji	92	89	91
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja (\pm SN) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QD= vienreiz dienā, QW= vienreiz nedēļā, SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, N=pacientu skaits.

^aPielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem, ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA_{1c} apakšgrupu (< 9,0% vai ≥ 9,0%), nedēļu, un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovariantu.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Visas p vērtības ir atbilstoši kardinalitātei koriģētas p vērtības.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

28 nedēļas ilgā dubultmaskētā pētījumā ar pieaugušajiem ilgstošās darbības eksenatīds, ko pievienoja glargīna insulīnam vai glargīna insulīnam kopā ar metformīnu, tika salīdzināts ar glargīna insulīnam vai glargīna insulīnam kopā ar metformīnu pievienotu placebo. Glargīna insulīna devu noteica, lai panāktu 4,0 līdz 5,5 mmol/l (72 līdz 99 mg/dl) glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā. Ilgstošās darbības eksenatīds vairāk, nekā placebo pazemināja HbA_{1c} līmeni no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai (6. tabula).

Ilgstošās darbības eksenatīds vairāk nekā placebo samazināja ķermeņa masu 28. nedēļā (6. tabula).

6. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds tika salīdzināts ar placebo, lietojot kombinācijā tikai ar glargīna insulīnu vai ar glargīna insulīnu un metformīnu (terapijai paredzētie pacienti), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg + glargīna insulīns^a	Placebo + glargīna insulīns^a
N	230	228
HbA_{1c} vidējā vērtība (%)		
Sākotnējais rādītājs	8,5	8,5
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} \leq7%^c	33*	7
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais rādītājs	94	94
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Glikozes līmeņa plazmā 2 stundas pēc maltītes pārmaiņas, salīdzinot ar vērtību pētījumā sākumā (mmol/l) (\pm SN)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=pacientu skaits katrā no terapijas grupām, SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, *p vērtība <0,001 (koriģēta atbilstoši kardinalitātei).

- Insulīna vidējās dienas devas mazāko kvadrātu vidējo vērtību izmaiņas bija 1,6 vienības ilgstošās darbības eksenatīda grupā un 3,5 vienības placebo grupā.
- Pielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (JMAM), ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA_{1c} apakšgrupu (< 9,0% vai \geq 9,0%), SU sākotnējās lietošanas apakšgrupu (jā vai nē), nedēļu un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovariātu. Glikozes līmeņa plazmā 2 stundas pēc maltītes absolūtās izmaiņas 28. nedēļā ir modelētas līdzīgi, izmantojot ANCOVA.
- Visi pacienti bez beigu datiem tiek uzskatīti par tādiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz terapiju.
- Pēc maltītes tolerances standarta testa.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

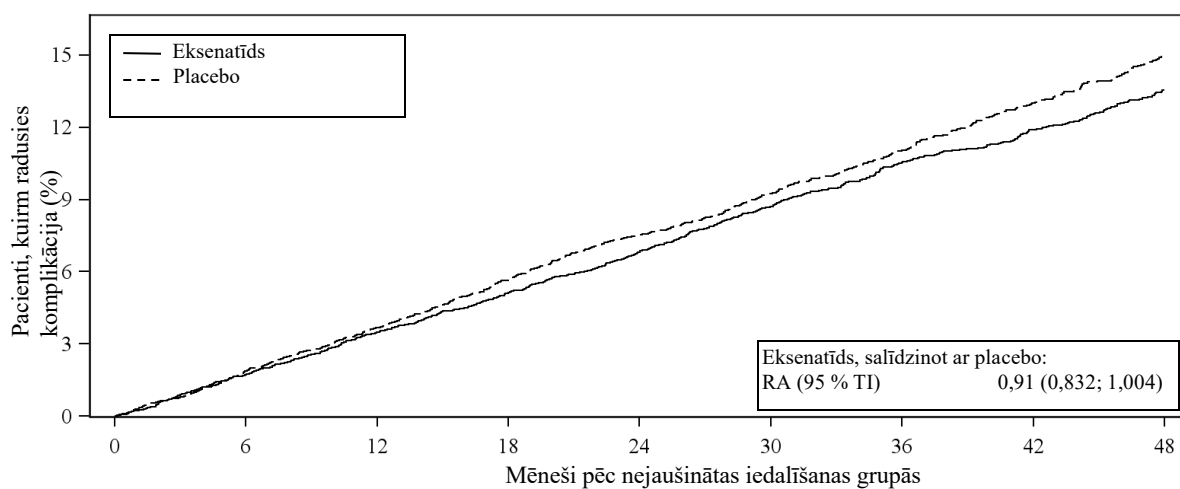
Kardiovaskulārs novērtējums

EXSCEL bija pragmatisks kardiovaskulāro (KV) iznākumu pētījums par pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un jebkādu KV riska pakāpi. Pavisam 14 752 pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti pētījuma grupās vai nu ilgstošās darbības eksenatīda lietošanai pa 2 mg vienreiz nedēļā, vai arī placebo lietošanai, pētāmo terapiju pievienojot pacienta jau lietotajai parastajai terapijai, kas varēja ietvert arī SGLT2 inhibitorus. Pacienti tika novēroti tāpat, kā parastā klīniskā praksē, un novērošanas ilguma mediāna bija 38,7 mēneši, bet terapijas ilguma mediāna – 27,8 mēneši. Pētījuma beigās organisma stāvokļa galvenie rādītāji bija zināmi 98,9% un 98,8% pacientu attiecīgi ilgstošās darbības eksenatīda grupā un placebo grupā. Vidējais pacientu vecums, iestājoties pētījumā, bija 62 gadi (8,5% pacientu vecums bija \geq 75 gadi). Aptuveni 62% dalībnieku bija vīrieši. Vidējais KMI bija 37,2 kg/m², un vidējais cukura diabēta ilgums bija 13,1 gads. Vidējais HbA_{1c} bija 8,1%. Aptuveni 49,3% dalībnieku bija viegli nieru darbības traucējumi (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] no \geq 60 līdz \leq 89 ml/min/1,73 m²), bet 21,6% - vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ no \geq 30 līdz \leq 59 ml/min/1,73 m²). Visā pētījuma populācijā 26,9% pacientu iepriekš nebija bijušas KV komplikācijas, bet 73,1% dalībnieku bija bijusi vismaz viena KV komplikāciju epizode.

Primārais drošuma (līdzvērtīguma) un iedarbīguma (pārākuma) mērķa kritērijs EXSCEL pētījumā bija laiks līdz pirmajam apstiprinātajam nopietnam nevēlamajam kardiālajam notikumam (*Major Adverse Cardiac Event - MACE*) – ar kardiovaskulāru (KV) cēloni saistītai nāvei, neletālam miokarda infarktā (MI) vai neletālam insultam. Visu cēloņu izraisītā mirstība bija sākotnējais vērtētais sekundārais mērķa kritērijs.

Pēc pievienošanas jau lietotajai parastajai terapijai ilgstošas darbības eksenatīds pacientiem ar 2. tipa diabētu nepalielināja kardiovaskulāro risku, salīdzinot ar placebo (RA: 0,91; 95% TI: 0,832; 1,004; $P < 0,001$ līdzvērtīguma salīdzinājumam, skatīt 1. attēlu). Iepriekš noteiktā apakšgrupas analizē EXSCEL pētījumā pacientiem ar sākotnēji aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [aGFĀ] ≥ 60 mL/min/1,73 m² MACE riska attiecība bija 0,86 (95% TI: 0,77–0,97) un pacientiem ar sākotnējo [aGFĀ] < 60 ml/min/1,73 m² attiecīgi 1,01 (95% TI: 0,86–1,19). Primārā saliktā un sekundārā kardiovaskulārā mērķa kritērija rezultāti redzami 2. attēlā.

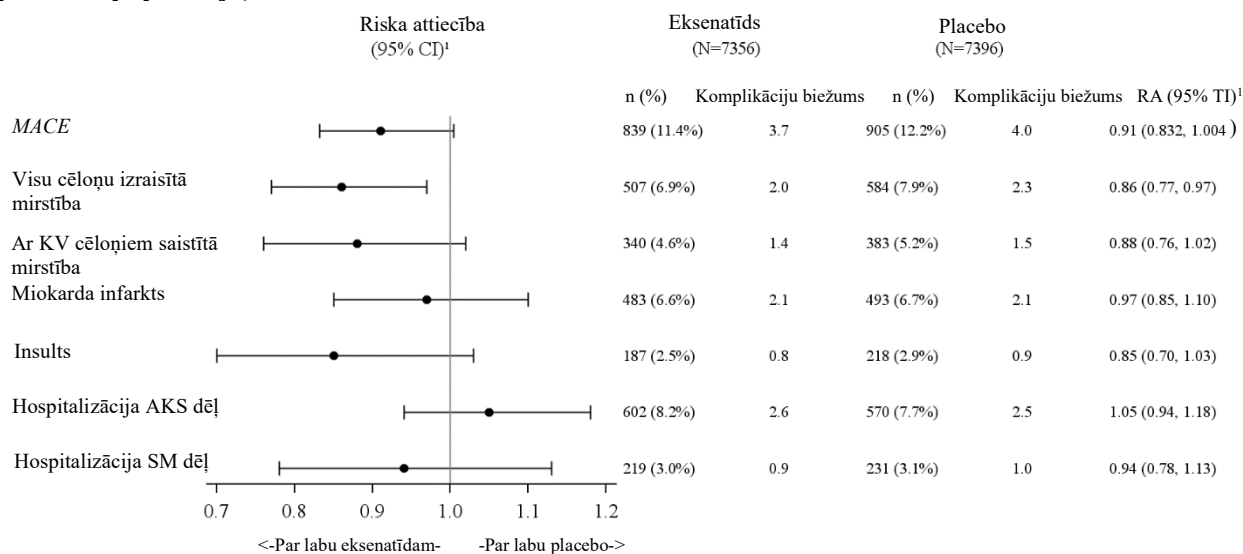
1. attēls. Laiks līdz pirmajai izpriestajai MACE (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



	Riskam pakļauto pacientu skaits								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Eksenatīds	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

RA = riska attiecība, TI = ticamības intervāls

2. attēls. Intervālu grafiks – primāro un sekundāro mērķa kritēriju analīze (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



AKS=akūts koronārs sindroms; TI=ticamības intervāls; KV=kardiovaskulārs; SM=sirds mazspēja; RA=riska attiecība; MACE=major adverse cardiac event (nopietns nevēlams kardiāls notikums); MI=miokarda infarkts; n=to pacientu skaits, kuriem radās komplikācija; N=pacientu skaits terapijas grupā.

¹ RA (aktīvā terapija/placebo) un TI ir balstīti uz Cox proporcionālo risku regresijas modeli, kas stratificēts pēc iepriekš notikušas KV komplikācijas ar terapijas grupu tikai kā izskaidrojošo faktoru.

Ilgstošas darbības eksenatīda grupā nepieciešamība papildus lietot hipoglikemizējošas zāles (pēc kopējās iedarbības koriģētā sastopamība – 10,5 uz 100 pacientgadiem) samazinājās par 33%, salīdzinot ar placebo grupu (pēc kopējās iedarbības koriģētā sastopamība – 15,7 uz 100 pacientgadiem). Klīniskā pētījuma gaitā tika novērota HbA_{1c} samazināšanās, un kopējā atšķirība starp terapijas grupām bija -0,53% (ilgstošas darbības eksenatīds, salīdzinot ar placebo).

Kermeņa masa

Visos ilgstošās darbības eksenatīda pētījumos novērota ķermeņa masas samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Četros ar salīdzinājuma zālēm kontrolētajos pētījumos šī ķermeņa masas samazināšanās novērota pacientiem ilgstošās darbības eksenatīda grupā neatkarīgi no sliktas dūšas rašanās, lai arī ķermeņa masas samazinājums lielāks bija to pacientu grupā, kuriem bija slikta dūša (vidējais samazinājums par 2,9 kg līdz 5,2 kg pacientiem ar sliktu dūšu, salīdzinot ar – 2,2 kg līdz - 2,9 kg pacientiem bez sliktas dūšas).

Četros ar salīdzinājuma zālēm kontrolētajos pētījumos to pacientu procentuālais daudzums, kuriem gan samazinājās ķermeņa masa, gan HbA_{1c}, bija no 70 līdz 79% (to pacientu procentuālais daudzums, kuriem samazinājās HbA_{1c}, bija no 88 līdz 96%).

Glikozes līmenis plazmā/serumā

Ilgstošas darbības eksenatīda lietošana izraisīja nozīmīgu glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā/serumā tukšā dūšā, šāda samazināšanās tika novērota jau pēc 4 nedēļām. Placebo kontrolētajā pētījumā, kurā izmantoja glargīna insulīnu, glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai bija -0,7 mmol/l ilgstošās darbības eksenatīda grupā un - 0,1 mmol/l placebo grupā. Papildus tika novērota arī pēcmaltītes koncentrācijas samazināšanās. Uzlabojums, kāds bija glikozes koncentrācijai plazmā tukšā dūšā, bija stabils visas 52 nedēļas.

Bēta šūnu darbība

Ilgstošas darbības eksenatīda klīniskie pētījumi liecina par bēta šūnu darbības uzlabošanos, izmantojot tādus rādītājus kā homeostāzes modeļa novērtējumus (HOMA-B). Ietekme uz bēta šūnu darbību stabili saglabājās visas 52 nedēļas.

Asinsspiediens

Četros ar salīdzinājuma zālēm kontrolētos ilgstošās darbības eksenatīda pētījumos tika novērota sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās (2,9 mmHg līdz 4,7 mmHg). 30 nedēļas ilgā pētījumā, kurā salīdzināmais līdzeklis bija tulītējas darbības eksenatīds, gan ilgstošās darbības eksenatīds, gan tulītējās darbības eksenatīds ievērojami samazināja sistolisko asinsspiedienu (attiecīgi par 4,7±1,1 mmHg un 3,4±1,1 mmHg), salīdzinot ar sākuma stāvokli, bet atšķirības starp terapijas grupām nebija būtiskas. Asinsspiediena pazeminājums saglabājās visas 52 nedēļas.

Ar placebo kontrolētajā pētījumā, kurā izmantoja glargīna insulīnu, sistoliskā asinsspiediena izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 28 nedēļai bija -2,6 mmHg ilgstošās darbības eksenatīda grupā un - 0,7 mmHg placebo grupā.

Dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja ievērojami lielāku sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu 28. nedēļā (-4,3 ±0,8 mmHg), salīdzinot ar ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (-1,2 ±0,8 mmHg, p < 0,01) un dapagliflozīnu monoterapijā (- 1,8 ±0,8 mmHg, p < 0,05).

Lipīdu līmenis tukšā dūšā

Ilgstošās darbības eksenatīds nav uzrādījis negatīvu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem.

Pediatriiskā populācija

2 mg ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas vienu reizi nedēļā efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar placebo lietošanas efektivitāti un drošumu ir vērtēts randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts un kuri tika ārstēti, izmantojot tikai diētu un fiziskus vingrinājumus vai papildus lietojot arī stabilas perorālo pretidiabēta līdzekļu un/vai insulīna devas. Pēc 24 nedēļām tika konstatēts, ka ilgstošās darbības eksenatīds bija pārāks par placebo, samazinot HbA_{1c} līmeni (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Viena 24 nedēļas ilga pētījuma rezultāti pēc ilgstošās darbības eksenatīda un placebo salīdzināšanas, tos lietojot pusaudžiem un par 10 gadiem vecākiem bērniem (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg QW	Placebo QW
Ārstētā populācija (N)	58	24
Vidējais HbA_{1c} līmenis (%)		
Sākotnējais rādītājs	8,11	8,22
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (± SN)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Vidējā glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā (mmol/l)		
Sākotnējais rādītājs	9,24	9,08
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (± SN)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^b	-1,2 (-2,72 līdz 0,32)	
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais rādītājs	100,33	96,96
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (± SN)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^b	-1,22 (-3,59 līdz 1,15)	
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni < 7,0%	31,0%	8,3%
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni ≤ 6,5%	19,0%	4,2%
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni < 6,5%	19,0%	4,2%

*p = 0,012

^a Pielāgotās mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām katrā vizītē ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM), ieskaitot terapijas grupu, reģionu, vizīti, terapijas grupu pēc vizītes mijiedarbību, sākotnējo HbA_{1c} līmeni un sākotnējo HbA_{1c} līmeni pēc vizītes mijiedarbības kā fiksētus faktorus, izmantojot nestrukturētu kovariātu matricu.

^b Pielāgotās mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām katrā vizītē ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM), ieskaitot terapijas grupu, reģionu, vizīti, terapijas grupu pēc vizītes mijiedarbību, sākotnējās vērtības, skrīninga HbA_{1c} līmeni (< 9,0% vai ≥ 9,0%) un sākotnējās vērtības pēc vizītes mijiedarbības kā fiksētus faktorus, izmantojot nestrukturētu kovariātu matricu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eksenatīda absorbcijas īpašības atspoguļo ilgstošās darbības eksenatīdazāļu formas ilgstošās darbības īpašības. Pēc nonākšanas asinsritē eksenatīds izkļiedējas un eliminējas atbilstoši zināmajām tā sistēmiskajām farmakokinētiskajām īpašībām (kas raksturotas šajā apakšpunktā).

Uzsūkšanās

Pēc 2 mg ilgstošās darbības eksenatīda ievadīšanas reizi nedēļā 2 nedēļu laikā vidējā eksenatīda koncentrācija pārsniedz mazāko efektīvo koncentrāciju (~ 50 pg/ml), 6 - 7 nedēļu laikā vidējā eksenatīda koncentrācija plazmā pakāpeniski palielinās. Turpmāk saglabājās eksenatīda koncentrācija aptuveni 151-265 pg/ml, kas liecina, ka sasniegta līdzsvara koncentrācija. Vienu nedēļu ilgā devu starplaikā eksenatīda līdzsvara koncentrācija saglabājas, turklāt svārstības no maksimālās līdz zemākai koncentrācijai pirms nākamās devas ievadīšanas ir minimālas, salīdzinot ar šo vidējo terapeitisko koncentrāciju.

Izkļiede

Vidējais šķietamais eksenatīda izkļiedes tilpums pēc vienas eksenatīda devas subkutānas ievadīšanas ir 28 l.

Biotransformācija un eliminācija

Neklīniskos pētījumos pierādīts, ka eksenatīds tiek izvadīts ar glomerulārās filtrācijas palīdzību, kam seko proteolītiska noārdīšanās. Vidējais šķietamais eksenatīda klīrenss ir 9 l/h. Šis eksenatīda farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no devas. Aptuveni 10 nedēļas pēc ilgstošās darbības eksenatīda terapijas pārtraukšanas vidējā eksenatīda koncentrācija plazmā samazinājās zem mazākās noteicamās koncentrācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Populāciju farmakokinētikas analīze par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek ievadīta 2 mg ilgstošās darbības eksenatīda deva, liecina, ka, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (n=84), pacientiem ar vidēji smagiem (n=10) un viegliem (n=56) nieru darbības traucējumiem eksenatīda kopējā sistēmiskā iedarbība var palielināties attiecīgi apmēram par 74% un 23% (vidēji paredzamais katrā grupā).

Aknu mazspēja

Nav veikti farmakokinētiski pētījumi, kuros piedalījušies pacienti ar aknu mazspēju. Eksenatīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, tādēļ nav sagaidāms, ka aknu disfunkcija varētu ietekmēt eksenatīda koncentrāciju asinīs.

Dzimums, rase un ķermeņa masa

Dzimumam, rasei un ķermeņa masai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz eksenatīda farmakokinētiku.

Vecāki cilvēki

Dati par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti, taču neliecina par izteiktām eksenatīda kopējās iedarbības pārmaiņām, vecumam palielinoties līdz aptuveni 75 gadiem.

Tūlītējās darbības eksenatīda farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, piecpadsmit gados vecākiem cilvēkiem, vecumā no 75 līdz 85 gadiem, eksenatīda (10 µg) lietošana izraisīja eksenatīda vidējā AUC palielināšanos par 36%, salīdzinot ar piecpadsmit 45 - 65 gadus veciem pētījuma dalībniekiem; tas, domājams, saistīts ar vājāku nieru darbību lielāka vecuma pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas analīze pusaudžiem un bērniem vecumā no 10 gadiem ar zemu ZA titru, kuriem ir 2. tipa cukura diabēts, parādīja, ka ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pa 2 mg izraisa iedarbību, kas līdzīga pieaugušajiem novērotajai šo zāļu iedarbībai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot eksenatīdu divas reizes dienā vai lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu, nekliniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām un pelēm, lietojot ilgstošās darbības GLP-1 receptoru agonistus, ir novēroti vairogdziedzera audzēji. Divus gadus ilgā ilgstošās darbības eksenatīda kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika novērota palielināta C-šūnu adenomu un C-šūnu karcinomu sastopamība, lietojot devas, kuras atbilstoši AUC ≥ 2 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkam. Šo atklājumu klīniskais nozīmīgums pašlaik nav zināms.

Eksenatīda pētījumi ar dzīvniekiem neliecināja par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti; lielām eksenatīda devām bija ietekme uz skeletu, un tās samazināja augļa un jaundzimušā augšanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Šķīdinātājs

nātrijs karmeloze
nātrijs hlorīds
polisorbāts 20
nātrijs dihidrogēnfosfāts, monohidrāts
nātrijs hidrogēnfosfāts, heptahidrāts
ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc suspendēšanas

Suspensija jāinjicē tūlīt pēc pulvera un šķīdinātāja samaisīšanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Nesasaldēt.

Pirms lietošanas komplektu līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas apstākļus pēc šo zāļu samaisīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris ir iepildīts 3 ml I tipa stikla flakonā, kas noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija apvalku ar noņemamu plastmasas noņemamu vāciņu.

Šķīdinātājs ir iepildīts 1,5 ml I tipa stikla pilnšļircē, kas noslēgta ar brombutila gumijas vāciņu un gumijas virzuli.

Katrā vienas devas komplektā ir viens flakons ar 2 mg eksenatīda, viena pilnšļirce ar 0,65 ml šķīdinātāja, viens flakona savienotājs un divas injekciju adatas (viena no tām – rezerves adata).

Iepakojuma lielums ir 4 vienas devas komplekti un daudzpaku iepakojums ar 12 (3 x 4) vienas devas komplektiem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pacientam jānorāda pēc katras injekcijas izmest šļirci drošā veidā, proti, kad adata vēl arvien piestiprināta šļircei. Pacientam nav jā saglabā neviens vienreizējai lietošanai paredzētā komplekta sastāvdaļa.

Pirms lietošanas šķīdinātājs vizuāli jāpārbauda. Šķīdinātāju drīkst lietot tikai tad, ja tas ir dzidrs un tajā nav daļiņu. Pēc suspendēšanas ilgstošās darbības eksenatīda maisījumu drīkst lietot tikai tad, ja maisījums ir balts līdz pelēkbalts un duļķains.

Ilgstošās darbības eksenatīda injekcija jāveic uzreiz pēc pulvera suspendēšanas šķīdinātājā.

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot, ja tas ir bijis sasalis.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/696/001-002

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnšļirce satur 2 mg eksenatīda (*exenatide*). Pēc katras šļircēs satura suspendēšanas ir iespējams ievadīt devu, kas satur 2 mg/0,65 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

Pulveris: balts līdz pelēkbalts pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bydureon ir indicēts pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai kombinācijā ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem, tai skaitā bazālo insulīnu, kad lietotā terapija kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, un pētīto populāciju skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2 mg eksenatīda vienu reizi nedēļā.

Pacientiem, kuriem tulītējās darbības eksenatīds (Byetta vai Bydureon BCise) tiek aizstāts ar ilgstošās darbības eksenatīdu, var īslaicīgi paaugstināties glikozes līmenis asinīs, taču tas parasti izzūd pirmo divu nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem viens ilgstošās darbības eksenatīdu saturošs līdzeklis tiek aizstāts ar otru (Bydureon vai Bydureon BCise), nozīmīga ietekme uz glikozes koncentrāciju asinīs nav sagaidāma.

Ja ilgstošās darbības eksenatīds tiek pievienots terapijai ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, var turpināt jau līdz šim lietoto metformīna un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekļa devu. Pievienojot terapijai ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekli, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kombinēta terapija, vienlaikus lietojot tiazolidīndionu, ir pētīta tikai pieaugušiem pacientiem.

Ilgstošās darbības eksenatīds jāievada vienu reizi nedēļā katru nedēļu vienā un tajā pašā nedēļas dienā. Nepieciešamības gadījumā nedēļas dienu, kurā zāles tiek injicētas, var mainīt, ja iepriekšējā deva tika ievadīta vismaz trīs dienas pirms tam. Ilgstošās darbības eksenatīdu var lietot jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja kāda deva tiek izlaista, tā jāievada, tiklīdz tas faktiski iespējams, ar nosacījumu, ka nākamā shēmā paredzētā deva būs jāievada ne agrāk kā pēc 3 dienām. Pēc tam pacienti var atsākt ierasto dozēšanas shēmu, zāles ievadot vienu reizi nedēļā.

Ja kāda deva tiek izlaista un nākamā shēmā paredzētā deva būs jāievada pēc 1 vai 2 dienām, pacientam nav jāievada izlaistā deva, bet jāatsāk ilgstošās darbības eksenatīda lietošana nākamajā shēmā paredzētajā zāļu ievadīšanas dienā.

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas laikā papildu paškontrolē nav nepieciešama. Glikozes līmeņa paškontrolē asinīs ir nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sāktas ilgstošās darbības eksenatīda lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

Ja pēc ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas pārtraukšanas tiek sāktas citu pret diabēta līdzekļu lietošana, jāņem vērā ilgstošās darbības eksenatīda ilgstošā izdalīšanās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana atkarībā no vecuma nav nepieciešama. Taču, tā kā palielinoties vecumam nieru darbība parasti kļūst vājāka, jāņem vērā pacienta nieru darbība (skatīt “Nieru darbības traucējumi”) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] < 30 ml/min) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma deva nav jāpielāgo. Dati par bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai

Ilgstošās darbības eksenatīdu ir paredzēts pacientam ievadīt pašam sev. Katru pildspalvveida pilnšļirci drīkst lietot tikai viena persona un vienu reizi.

Pirms ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas uzsākšanas ļoti ieteicams veselības aprūpes profesionāļiem veikt savu pacientu un to aprūpētāju apmācību. Rūpīgi jāievēro iepakojumam pievienotie “Norādījumi zāļu lietotājam”.

Devu subkutānas injekcijas veidā jāievada vēderā, augšstilbā vai augšdelma mugurējā virsmā uzreiz pēc pulvera suspendēšanas šķīdinātājā.

Lietojot vienlaicīgi ar insulīnu, ilgstošās darbības eksenatīds un insulīns ir jāievada divu atsevišķu injekciju veidā.

Norādījumus par zāļu suspendēšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā un “Norādījumi zāļu lietotājam”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, kā arī diabētiskas ketoacidozes ārstēšanai.

Ar ilgstošās darbības eksenatīdu nevar aizstāt insulīnu. No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst ievadīt intravenozas vai intramuskulāras injekcijas veidā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kad tiek veikta dialīze, atsevišķas tūlītējās darbības eksenatīda palielināja kuņģa un zarnu trakta blakusparādību biežumu un smaguma pakāpi, tādēļ ilgstošās darbības eksenatīda lietošana nav ieteicama pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($[GF\dot{A}] < 30 \text{ ml/min}$).

Eksenatīda lietošanas gadījumā saņemti retāk ziņojumi par nieru darbības pārmaiņām, tai skaitā paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā, nieru darbības traucējumiem, hroniskas nieru mazspējas pastiprināšanos un akūtu nieru mazspēju, kuras gadījumā dažkārt bijusi nepieciešama hemodialīze. Daži no šiem gadījumiem bija pacientiem, kuriem bija hidratāciju ietekmējošas blakusparādības, tai skaitā slikta dūša, vemšana un/vai caureja, un/vai kuri bija lietojuši zāles, kas ietekmē nieru darbības/hidratācijas pakāpi. Vienlaikus lietotās zāles bija angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, angiotensīna II antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi un diurētiskie līdzekļi. Pēc balstterapijas un zāļu, kuras var izraisīt problēmas, tai skaitā eksenatīda, lietošanas pārtraukšanas nieru darbības pārmaiņas bijušas atgriezeniskas.

Smaga kuņģa un zarnu trakta slimība

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar smagām kuņģa un zarnu trakta slimībām, tai skaitā gastroparēzi, nav tikusi pētīta. Tā lietošana bieži ir saistīta ar blakusparādībām kuņģa un zarnu traktā, tai skaitā sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Tādēļ ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar smagu kuņģa un zarnu trakta slimību nav ieteicama.

Akūts pankreatīts

GLP-1 receptoru agonistu lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Klīniskajos pētījumos par ilgstošās darbības eksenatīdu akūts pankreatīts attīstījās 0,3% pacientu. Saņemti spontānie ziņojumi par akūta pankreatīta gadījumiem, lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu. Veicot uzturošu ārstēšanu, novērota pankreatīta izzušana, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu vai hemorāģisku pankreatītu un/vai nāves gadījumiem. Pacienti jāinformē par raksturīgo akūta pankreatīta simptomu – pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Ja rodas aizdomas par pankreatītu, ilgstošās darbības eksenatīda lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu nedrīkst atsākt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts.

Vienlaikus lietotas zāles

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana vienlaikus ar D-fenilalanīna atvasinājumiem (meglītīnīda grupas līdzekļiem), alfa-glikozidāzes inhibitoriem, dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem un citiem GLP-1 receptoru agonistiem nav pētīta. Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana vienlaikus ar tūlītējās darbības eksenatīdu nav tikusi pētīta un nav ieteicama.

Zāļu antivielu (ZA) izraisīts efektivitātes trūkums pediatriiskajiem pacientiem

Iespējams, ka salīdzinājumā ar pieaugušajiem pediatriiskajiem pacientiem ir lielāka nosliece uz augsta ZA titra rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar augstāku antivielu titru var būt vājāka HbA_{1c} atbildes reakcija.

Zāļu antiviēlu noteikšana nav komerciāli pieejama, tomēr tad, ja vēlamā glikēmijas kontrole nav sasniegta, lai gan ir apstiprināta pacienta līdzestība, ārstiem neatkarīgi no efektivitātes trūkuma iemesla jāapsver citu pret diabēta līdzekļu lietošana.

Mijiedarbība ar varfarīnu

Varfarīnu lietojot vienlaikus ar eksenatīdu, spontāni ziņots par gadījumiem, kad palielinājies INR (starptautiskais standartizētais koeficients), un tas bijis saistīts ar asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija

Klīniskos pētījumos ilgstošās darbības eksenatīdu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, palielinājies hipoglikēmijas risks. Bez tam klīniskajos pētījumos pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kas lietoja kombinētu terapiju ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmija radās biežāk nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Ar sulfonilurīnvielas atvasinājuma lietošanu saistītā hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver tā devas samazināšana.

Strauja ķermeņa masas samazināšanās

Pacientiem, kas saņēmuši terapiju ar eksenatīdu, ziņots par strauju ķermeņa masas samazināšanos ar ātrumu > 1,5 kg nedēļā. Tik straujai ķermeņa masas samazināšanai var būt kaitīgas sekas. Pacientiem ar strauju ķermeņa masas samazināšanos jānovēro žultsakmeņu pazīmes un simptomi.

Terapijas pārtraukšana

Pēc terapijas pārtraukšanas ilgstošās darbības eksenatīda iedarbība var turpināties, jo eksenatīda līmenis plazmā pazeminās 10 nedēļu laikā. Atbilstoši jāapsver citu zāļu un devu izvēle, jo nevēlamās blakusparādības var turpināties, un efekts var vismaz daļēji pastāvēt līdz eksenatīda līmenis samazinās.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, -būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas pielāgošana, jo ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu terapiju saistīts palielināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa iztukšošanās

Pētījumā, kurā paracetamols tika izmantots par kuņģa iztukšošanās indikatoru, iegūtie rezultāti liecina, ka ilgstošās darbības eksenatīda iedarbība uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu ir neliela un nav sagaidāms, ka tas varētu klīniski nozīmīgi samazināt vienlaikus lietoto perorālo zāļu uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Tādēļ nav nepieciešama zāļu, kuras ietekmē kavēta kuņģa tukšošanās, devu mainīšana.

Ja 14 nedēļas pēc ilgstošās darbības eksenatīda terapijas tika lietotas 1000 mg paracetamola tabletes neatkarīgi no maltītes, netika novērotas nozīmīgas paracetamola AUC pārmaiņas, salīdzinot ar kontroles periodu. Paracetamola C_{max} samazinājās par 16% (tukšā dūšā) un 5% (pēc maltītes), bet t_{max} palielinājās no aptuveni 1 stundas kontroles periodā līdz 1,4 stundām (tukšā dūšā) un 1,3 stundām (pēc maltītes).

Turpmāk raksturotie mijiedarbības pētījumi veikti ar 10 μg tūlītējās darbības eksenatīdu, nevis ilgstošās darbības eksenatīdu.

Varfarīns

Varfarīnu lietojot 35 minūtes pēc tūlītējās darbības eksenatīda, tika novērota t_{max} aizkavēšanās par aptuveni 2 h. Netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un AUC. Varfarīna un ilgstošās darbības eksenatīda vienlaikus lietošanas gadījumā spontāni ziņots par INR palielināšanos. Sākot ilgstošās darbības terapiju pacientiem, kas lieto varfarīnu un/vai kumarīna atvasinājumus, jākontrolē INR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hidroksimetilglutarilkoenzīma A reduktāzes inhibitori

Salīdzinot ar lovastatīna monoterapiju, tūlītējās darbības eksenatīdu lietojot vienlaikus ar vienu lovastatīna devu (40 mg), lovastatīna AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi aptuveni 40% un 28%, bet t_{max} pagarinājās par 4 stundām. 30 nedēļas ilgos, ar placebo kontrolētos tūlītējās darbības eksenatīda klīniskos pētījumos, eksenatīda lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem nebija saistīta ar pastāvīgām lipīdu līmeņa pārmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav nepieciešama noteikta devas pielāgošana jau iepriekš; taču lipīdu līmenis adekvāti jākontrolē.

Digoksīns un lizinopriļs

Mijiedarbības pētījumos par tūlītējās darbības eksenatīda ietekmi uz digoksīnu un lizinopriļu netika atklāta klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un AUC, taču tika novērota t_{max} aizkavēšanās par aptuveni 2 h.

Etinilestradiols un levonorgestrels

Kombinētā perorālā kontraceptīvā līdzekļa (30 µg etinilestradiola un 150 µg levonorgestreļa) lietošana vienu stundu pirms tūlītējās darbības eksenatīda neietekmēja etinilestradiola un levonorgestreļa AUC, C_{max} vai C_{min} . Perorālā kontraceptīvā līdzekļa lietošana 35 minūtes pēc eksenatīda neietekmēja AUC, taču izraisīja etinilestradiola C_{max} samazināšanos par 45% un levonorgestreļa C_{max} samazināšanos par 27-41%, kā arī aizkavēja t_{max} par 2 - 4 h kuņģa iztukšošanās aizkavēšanās dēļ. C_{max} samazinājumam ir ierobežota klīniska nozīme, un perorālā kontraceptīvā līdzekļa deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Eksenatīda mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sakarā ar ilgstošo izdalīšanās periodu, ilgstošās darbības eksenatīda terapijas laikā sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Šo zāļu lietošana jāpārtrauc vismaz 3 mēnešus pirms ieplānotās grūtniecības.

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ir ieteicama insulīna lietošana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eksenatīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot barošanas ar krūti perioda laikā.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ilgstošās darbības eksenatīdam nav nozīmīgas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja ilgstošās darbības eksenatīds tiek lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, pacientiem jāieteic ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Pieaugušajiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija galvenokārt saistītas ar kuņģa un zarnu traktu (slikta dūša, par kuru tika ziņots visbiežāk, bija saistīta ar terapijas sākšanu un laika gaitā mazinājās un vemšana). Individuālā blakusparādība, par kuru tika ziņots visbiežāk, bija slikta dūša, kas bija saistīta ar terapijas sākšanu un laika gaitā mazinājās. Bez tam radās arī reakcijas injekcijas

vietā (nieze, mezgliņi, eritēma), hipoglikēmija (kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu) un galvassāpes. Vairums ar ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu saistīto blakusparādību pēc smaguma pakāpes bija vieglas vai vidēji smagas.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novēroto un spontānos ziņojumos par pieaugušajiem (nav novērots klīniskajos pētījumos, biežums nav zināms) minēto ilgstošās darbības eksenatīda blakusparādību biežums ir apkopots 1. tabulā.

Ilgstošās darbības eksenatīda klīniskajos pētījumos par pieaugušajiem vispārējās terapijas metodes bija diēta un fiziskā slodze, metformīns, sulfonilurīnvielas grupas līdzeklis, tiazolidīndiona grupas līdzeklis, perorālo glikozi pazeminošo zāļu kombinācija vai bazālais insulīns.

Blakusparādības tālāk norādītas, izmantojot MedDRA ieteikto apzīmējumu, un ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu grupas un absolūtā biežuma. Biežuma grupas noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ un $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos pieaugušajiem novērotās ilgstošās darbības eksenatīda blakusparādības

Zāļu blakusparādības un orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Zāļu inducēta trombocitopēnija						X ⁴
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						
Holecistīts			X ⁶			
Holelitiāze			X ⁶			
Imūnās sistēmas traucējumi						
Anafilaktiska reakcija				X ¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Hipoglikēmija (kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu)	X ¹					
Samazināta ēstgriba		X ¹				
Hipoglikēmija (kopā ar insulīnu)		X ^{2,3}				
Organisma dehidratācija			X ¹			
Nervu sistēmas traucējumi						
Galvassāpes		X ¹				
Reibonis		X ¹				
Disgeizija			X ¹			
Miegainība			X ¹			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi						
Zarnu obstrukcija			X ¹			
Akūts pankreatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).			X ¹			
Slikta dūša	X ¹					
Vemšana		X ¹				
Caureja	X ¹					
Dispepsija		X ¹				
Sāpes vēderā		X ¹				
Gastroezofageāla atvīlņa slimība		X ¹				
Vēdera uzpūšanās		X				
Atraugāšanās			X ¹			
Aizcietējums		X ¹				

Zāļu blakusparādības un orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Meteorisms		X ¹				
Aizkavēta kuņģa iztukšošanās			X ⁵			
Ādas un zemādas audu bojājumi						
Makulozi vai papulozi izsitumi						X ⁴
Nieze un/vai nātrene		X ¹				
Angioedēma						X ⁴
Abscess un celulīts injekcijas vietā						X ⁴
Hiperhidroze			X ¹			
Alopēcija			X ¹			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi						
Nieru darbības pārmaiņas, tai skaitā akūta nieru mazspēja, hroniskas nieru mazspējas pastiprināšanās, nieru darbības traucējumi, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).			X ¹			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā						
Nieze injekcijas vietā		X ¹				
Nespēks		X ¹				
Eritēma injekcijas vietā		X ¹				
Izsitumi injekcijas vietā		X ¹	X ¹			
Astēnija		X ¹				
Nervozitātes sajūta				X ¹		
Izmeklējumi						
Paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients (skatīt 4.4. apakšpunktu)						X ⁴

¹ Biežums pamatots ar divpadsmit ilgstošās darbības eksenatīda pabeigtiem ilgtermiņa efektivitātes un drošuma pētījumiem n= 2868, kopā (n= 1002, pacienti, kuri saņēma sulfonilurīnvielas grupas atvasinājumu).

² Pamatots ar hipoglikēmijas epizodēm, kuru gadījumā: 1. iestājas samaņas zudums, krampji vai koma, ko novērš glikagona vai glikozes ievadīšana, VAI 2. ir nepieciešama trešās personas iejaukšanās, lai tās novērstu, jo slimniekam ir traucēta apziņa vai uzvedība, un glikozes līmenis ir <54 mg/dl (3 mmol/l), VAI 3. rezultāts ir simptomi, kas atbilst hipoglikēmijai, ar glikozes līmeni <54 mg/dl (3 mmol/l) pirms ārstēšanas.

³ Biežums novērots pētījumā, kurā ilgstošās darbības eksenatīdu lietoja papildus glargīna insulīnam (N=231), 28 nedēļas ilgajā kontrolētās terapijas periodā.

⁴ Biežums pamatots ar ilgstošās darbības eksenatīda spontāno ziņojumu datiem (nezināms denominators).

⁵ Biežums pamatots ar sešpadsmit ilgstošās darbības eksenatīda pabeigtiem ilgtermiņa efektivitātes un drošuma pētījumiem. n=4086, kopā.

⁶ Biežums, pamatojoties uz BYDUREON pabeigtajiem drošuma un efektivitātes pētījumiem (n=3560 kopā); ietver DURATION 7 un DURATION 8 pētījumus.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Zāļu inducēta trombocitopēnija

Pēcregistrācijas periodā ziņots par pieaugušajiem novērotu zāļu inducētu trombocitopēniju (ZITP) ar eksenatīda atkarīgām antivielām pret trombocītiem. ZITP ir imūnmediēta reakcija, ko izraisa zāļu atkarīgās antivielas pret trombocītiem. Šīs antivielas izraisa trombocītu destrukciju sensibilizējošo zāļu klātbūtnē.

Hipoglikēmija

Hipoglikēmijas rašanās biežums palielinājās, ja ilgstošās darbības eksenatīds pieaugušajiem tika lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (24,0%, salīdzinot ar 5,4%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai mazinātu ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekļa lietošanu saistīto hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas mazināšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ilgstošās darbības eksenatīds bija saistīts ar nozīmīgi mazāku hipoglikēmijas epizožu rašanās biežumu nekā bazālā insulīna gadījumā pacientiem, kas lietoja arī metformīnu (3%, salīdzinot ar 19%), un pacientiem, kas lietoja arī metformīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekli (20%, salīdzinot ar 42%).

Visos 12 ilgstošās darbības eksenatīda pētījumos vairums hipoglikēmijas epizožu (99,9%, n=649) bija vieglas un izzuda pēc iekšķīgas ogļhidrāta lietošanas. Vienam pacientam tika ziņots par nopietnu hipoglikēmiju, jo viņam bija ļoti zems glikozes līmenis asinīs (2,2 mmol/l) un bija nepieciešama palīdzība iekšķīgai ogļhidrātu uzņemšanai, kas kupēja hipoglikēmijas lēkmi.

Kad ilgstošās darbības eksenatīds tika pievienots bazālajam insulīnam, insulīna devas sākotnējā pielāgošana nebija nepieciešama. Lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu kombinācijā ar bazālo insulīnu, klīniski būtiskas hipoglikēmijas epizožu sastopamības atšķirības, salīdzinot ar insulīna lietošanu, netika novērotas. Grupā, kurā ilgstošās darbības eksenatīdu lietoja kopā ar insulīnu, nopietnas hipoglikēmijas epizožu nebija.

Slikta dūša

Blakusparādība, par kuru tika ziņots visbiežāk pieaugušajiem, bija slikta dūša. 20% pacientu ilgstošās darbības eksenatīda terapijas grupā ziņoja par vismaz vienu sliktas dūšas epizodi, salīdzinot ar 34% tūlītējās darbības eksenatīda pacientu grupā. Vairums sliktas dūšas epizožu bija vieglas vai vidēji smagas. Turpinot terapiju, vairumam pacientu, kuram slikta dūša radās terapijas sākumā, tās biežums mazinājās.

Izstāšanās biežums blakusparādību dēļ 30 nedēļas ilgā kontrolētā pētījumā bija 6% ilgstošās darbības eksenatīda terapijas grupā un 5% tūlītējās darbības eksenatīda grupā. Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ abu terapijas grupu pacienti izstājās no pētījuma, bija slikta dūša un vemšana. Izstāšanās biežums no klīniskā pētījuma sliktas dūšas un vemšanas dēļ bija < 1% ilgstošās darbības eksenatīda grupā un 1% tūlītējās darbības eksenatīda grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

Pētījumos 6 mēnešu kontrolētās fāzes laikā reakcijas injekcijas vietā pieaugušiem pacientiem ilgstošās darbības eksenatīda terapijas grupā tika novērotas biežāk nekā pacientiem salīdzināmās terapijas grupā (16%, salīdzinot ar 2 - 7%). Šīs reakcijas injekcijas vietā parasti bija vieglas, un to dēļ pacienti parasti

no pētījuma neizstājās. Pacienti var atvieglot simptomus, nepārtraucot ārstēšanu. Turpmākās injekcijas katru nedēļu jāveic dažādās vietās.

Mazi mezgliņi subkutānās injekcijas vietā klīniskajos pētījumos tika novēroti ļoti bieži, un tas atbilst zināmajām poli (D,L-laktīda koglikolīda) polimēra mikrosfēru preparāta īpašībām. Vairums atsevišķo mezgliņu bija asimptomātiski, neietekmēja piedalīšanos pētījumā un izzuda 4 līdz 8 nedēļu laikā.

Imunogenitāte

Pēc terapijas ar ilgstošās darbības eksenatīdu pacientiem var rasties antivielas pret eksenatīdu, kas atbilst proteīnu un peptīdu farmaceitisko preparātu potenciāli imunogēniskajām īpašībām. Vairumam pacientu, kuriem radušās antivielas, to titrs ar laiku mazinās.

Antivielas (ar lielu vai mazu titru) nav glikēmijas kontroles prognozes faktors konkrētam pacientam.

Ilgstošās darbības eksenatīda klīniskajos pētījumos aptuveni 45% pieaugušo pacientu pētījuma beigās mazā titrā bija antivielas pret eksenatīdu. Kopumā to pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija pierādītas antivielas, klīniskos pētījumos nemainījās. Kopumā glikēmijas kontroles pakāpe (HbA_{1c}) bija līdzīga ar pacientiem, kuriem antivielu titra nebija. Trešās fāzes pētījumos apmēram 12% pacientu antivielu titrs bija lielāks. Daļai šo pacientu pētījumu kontrolētā perioda beigās nebija glikēmijas reakcija pret ilgstošās darbības eksenatīdu; glikozes līmeņa uzlabošanās nebija 2,6% pacientu ar antivielām lielākā titrā un 1,6% pacientu ar negatīvu antivielu izmeklējuma rezultātu.

Pastāvēja tendence, ka pacientiem ar antivielām pret eksenatīdu biežāk radās reakcijas injekcijas vietā (piemēram, ādas apsārtums un nieze), taču pārējo blakusparādību rašanās biežums un veids bija tāds pats, kā pacientiem bez antivielām pret eksenatīdu.

30 nedēļas un divos 26 nedēļas ilgos pētījumos pieaugušiem pacientiem ilgstošās darbības eksenatīda grupā biežums, ar kādu radās iespējami imunogēnas reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk nieze ar eritēmu vai bez tās), bija 9%. Pacienti, kuriem nebija antivielu, šīs reakcijas radās retāk (4%) nekā pacientiem ar antivielām (13%), un lielāks rašanās biežums bija pacientiem, kuram antivielu titrs bija lielāks.

Antivielas saturošu paraugu izpētē netika atklāta nozīmīga krusteniska reaktivitāte pret līdzīgiem endogēnajiem peptīdiem (glikagons vai GLP-1).

Strauja ķermeņa masas samazināšanās

30 nedēļas ilgā pētījumā aptuveni 3% (n=4/148) pieaugušo pacientu ilgstošās darbības eksenatīda grupā bija vismaz viens straujas ķermeņa masas samazināšanās laika posms (divos secīgos pētījuma apmeklējumos reģistrētā ķermeņa masas starpība bija lielāka par 1,5 kg/nedēļā).

Paātrināta sirdsdarbība

Ilgstošās darbības eksenatīda klīnisko pētījumu apvienotie rezultāti par pieaugušiem pacientiem liecina, ka salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (74 sitieni minūtē), sirdsdarbības ātrums (*heart rate-HR*) palielinājās vidēji par 2,6 sitieniem minūtē. 15% ar ilgstošās darbības eksenatīduārstēto pacientu *HR* palielinājās vidēji par ≥ 10 sitieniem minūtē; aptuveni 5% līdz 10% pacientu no citām terapijas grupām *HR* palielinājās vidēji par ≥ 10 sitieniem minūtē.

Pediātriskā populācija

Klīniskajā pētījumā pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērotais eksenatīda drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pētījumos ar pieaugušajiem.

Pediātriskajā pētījumā netika novēroti smagas hipoglikēmijas gadījumi.

24 nedēļas ilgajā dubultmaskētās ārstēšanas periodā vienam ilgstošās darbības eksenatīda grupas pacientam (1,7%) un vienam placebo grupas pacientam (4,3%) bija viegla hipoglikēmija (definēta kā nenozīmīgs hipoglikēmijas notikums ar hipoglikēmijai atbilstošiem simptomiem un glikozes līmeni

zem par 3 mmol/l [54 mg/dl] pirms gadījuma novēršanas). Abi pacienti kā fona terapiju saņēma insulīnu.

Saskaņā ar pētnieku ziņojumiem citi hipoglikēmijas gadījumi, epizodes, kas neatbilda ne smagas, ne vieglas hipoglikēmijas kritērijiem, ir bijuši attiecīgi astoņiem pacientiem (13,6%) un vienam pacientam (4,3%) ilgstošās darbības eksnatīda un placebo grupā. No šiem pacientiem seši ilgstošās darbības eksnatīda grupas pacienti un viens placebo grupas pacients kā fona terapiju saņēma insulīnu.

Pediātriskajā pētījumā maksimālais jebkurā pētījuma posmā novērotais antivielu titrs bija zems (< 625) aptuveni 29,3% pacientu un augsts (≥ 625) aptuveni 63,8% pacientu. To pacientu procentuālā daļa, kuriem bija pozitīvs antivielu titrs, maksimumu sasniedza aptuveni 12. nedēļā. Pētījumam turpinoties līdz 52. nedēļai, pacientu ar augstu titru procentuālā daļa bija samazinājusies (30,4%), un palielinājās to pacientu procentuālā daļa (41,3%), kuriem bija zems titrs. Pacienti ar augstāku antivielu titru var būt vājāka HbA_{1c} atbildes reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Eksnatīda pārdozēšanas iedarbība (pamatojoties uz tūlītējās darbības eksnatīda klīniskajiem pētījumiem) bija slikta dūša smagā pakāpē, smaga vemšana un strauja glikozes koncentrācijas samazināšanās asinīs. Pārdozēšanas gadījumā jāsāk atbilstoša balstterapija atkarībā no pacienta klīniskajām izpausmēm un simptomiem.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ01

Darbības mehānisms

Eksnatīds ir glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptora agonists, kam ir vairākas glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) antihyperglikemizējošās īpašības. Eksnatīda aminoskābju secība daļēji līdzinās cilvēka GLP-1 aminoskābju secībai. Pierādīts, ka *in vitro* eksnatīds piesaistās pie zināmā cilvēka GLP-1 receptora un aktivē to, tā iedarbību mediē cikliskais AMF un/vai citi intracelulāro signālu mehānismi.

Ar glikozatkarīga mehānisma palīdzību eksnatīds pastiprina insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām. Mazinoties glikozes koncentrācijai asinīs, samazinās arī insulīna sekrēcija. Eksnatīdu lietojot kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, netika novērota hipoglikēmijas biežuma palielināšanās, salīdzinot ar placebo kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, kas, iespējams, saistīts ar šo glikozatkarīgo insulīntropo mehānismu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksnatīds nomāc glikagona sekrēciju, kas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir neadekvāti pastiprināta. Glikagona koncentrācijas mazināšanās ietekmē samazinās glikozes izdalīšanās no aknām. Taču eksnatīds nerada traucējumus normālā glikagona vai citu hormonu reakcijā pret hipoglikēmiju.

Eksnatīds palēnina kuņģa iztukšošanos, tā mazinot ātrumu, ar kādu no pārtikas iegūtā glikoze nonāk asinsritē.

Pierādīts, ka eksenatīda lietošana mazina pārtikas patēriņu, jo samazinās ēstgriba un pastiprinās sāta sajūta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eksenatīds uzlabo glikēmijas kontroli, jo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tas stabili samazina glikozes koncentrāciju gan pēc maltītes, gan tukšā dūšā. Atšķirībā no dabīgā GLP-1, ilgstošās darbības eksenatīda farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības ļauj to ievadīt vienu reizi nedēļā.

Eksenatīda farmakodinamiskā pētījumā tika pierādīts, ka pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (n=13) reakcijā pret intravenozu glikozes bolus injekciju atjaunojas pirmās fāzes insulīna sekrēcija un uzlabojas otrās fāzes insulīna sekrēcija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ilgstošās darbības eksenatīda ilgstošo klīnisko pētījumu rezultāti aprakstīti tālāk, šajos pētījumos piedalījās 1356 pieauguši pētījuma dalībnieki, kas saņēma ilgstošās darbības eksenatīdu grupā, 52% dalībnieku bija vīrieši un 48% - sievietes, 230 pētījuma dalībnieki (17% bija ≥ 65 gadu vecuma).

Turklāt dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (EXSCEL) tika iesaistīti 14 752 pieauguši dalībnieki ar 2. tipa cukura diabētu un jebkādu KV riska pakāpi, eksenatīdu pievienojot pacienta parastajai aprūpei.

Glikēmijas kontrole

Divos pētījumos ar pieaugušajiem ilgstošās darbības eksenatīds pa 2 mg vienu reizi nedēļā tika salīdzināts ar tūlītējās darbības eksenatīdu 5 μ g divas reizes dienā, kas pēc 4 nedēļām tika aizstāts ar tūlītējās darbības eksenatīdu 10 μ g divas reizes dienā. Viena pētījuma ilgums bija 24 nedēļas (n = 252), bet otra pētījuma ilgums bija 30 nedēļas (n = 258), kam sekoja atklāts pētījuma pagarinājums, kurā visi pacienti saņēma ilgstošās darbības eksenatīdu pa 2 mg vienu reizi nedēļā vēl 7 gadus (n = 243). Abos pētījumos abās terapijas grupās HbA_{1c} samazināšanās tika novērota jau pirmajā HbA_{1c} noteikšanā pēc terapijas sākšanas (4. vai 6. nedēļā).

Salīdzinot ar pacientiem, kas eksenatīdu lietoja divas reizes dienā, ilgstošās darbības eksenatīda lietotājiem bija statistiski nozīmīgi lielāks HbA_{1c} samazinājums (2. tabula).

Abos pētījumos pacientiem gan ilgstošās darbības eksenatīda, gan tūlītējās darbības eksenatīda grupā tika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz HbA_{1c} neatkarīgi no cukura diabēta pamatterapijas veida.

Abos pētījumos HbA_{1c} samazinājums līdz $\leq 7\%$ vai $< 7\%$ klīniski un statistiski nozīmīgi vairāk radās pētījuma dalībniekiem ilgstošās darbības eksenatīda grupā nekā pacientiem tūlītējās darbības eksenatīda grupā (attiecīgi $p < 0,05$ un $p < 0,0001$).

Pacienti gan ilgstošās darbības eksenatīda, gan tūlītējās darbības eksenatīda grupā panāca ķermeņa masas samazināšanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu, taču abu terapijas grupu atšķirība nebija nozīmīga.

Nekontrolētā pētījuma pagarinājumā iekļautajiem pacientiem, kuriem 30. nedēļā tūlītējās darbības eksenatīdu aizstāja ar ilgstošās darbības eksenatīdu (n = 121), 52. nedēļā bija panākts tāds pat HbA_{1c} samazinājums $-2,0\%$, salīdzinot ar sākotnē

jo vērtību, kā pacientiem, kuri saņēma ilgstošās darbības eksenatīdu. Visiem pacientiem, kuri pabeidza dalību 7 gadus ilgā, nekontrolētā pētījuma pagarinājumā (n=122 no 258 pacientiem, kuri tika iekļauti pagarinājuma fāzē), HbA_{1c} pakāpeniski palielinājās sākot no 52. nedēļas, bet pēc 7 gadiem joprojām bija samazināts salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību pētījuma sākumā ($-1,5\%$). Pēc 7 gadiem šiem pacientiem saglabājās stabils ķermeņa masas samazinājums.

2. tabula. Divu klīnisko pētījumu, kuros ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar tūlītējās darbības eksenatīda lietošanu kopā ar tikai diētu un fizisko slodzi, metformīnu un/vai

sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu un/vai tiazolīndiona grupas līdzekli (paredzēts pacientu terapijai), rezultāti

24 nedēļas ilgais pētījums	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Tūlītējās darbības eksenatīds pa 10 µg divas reizes dienā
n	129	123
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,5	8,4
Pārmaiņa, salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā (± SN)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (± 0,1)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} < 7%	58	30
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	97	94
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 nedēļas ilgais pētījums		
n	148	147
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,3	8,3
Pārmaiņa, salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā (± SN)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	73	57
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	102	102
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05, **p< 0,0001

Ir veikts 26 nedēļas ilgs pētījums ar pieaugušajiem, kurā ilgstošās darbības eksenatīds pa 2 mg salīdzināts ar glargīna insulīnu vienreiz dienā. Salīdzinot ar glargīna insulīna terapiju, ilgstošās darbības eksenatīda lietošana vairāk izmainīja HbA_{1c} līmeni nozīmīgi lielākā pakāpē samazināja vidējo ķermeņa masu un bija saistīta ar retāku hipoglikēmijas epizožu rašanos (3. tabula).

3. tabula. Viena 26 nedēļas ilga klīniskā pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar glargīna insulīnu, abus līdzekļus lietojot kombinācijā ar metformīnu vienu pašu vai metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (paredzēts pacientu terapijai), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Glargīna insulīns¹
N	233	223
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,3	8,3
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	91	91
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05

¹ Glargīna insulīns tika dozēts, lai panāktu glikozes koncentrāciju 4,0 - 5,5 mmol/l (72 - 100 mg/dl). Pacientiem glargīna insulīna grupā vidējā glargīna insulīna deva terapijas sākumā bija 10,1 SV/dienā un palielinājās līdz 31,1 SV/dienā.

Pēc 156 nedēļām rezultāti atbilda tiem, kas bija aprakstīti starpziņojumā pēc 26 nedēļām. Salīdzinot ar glargīna insulīna lietošanu, ārstēšana ar ilgstošās darbības eksenatīdu pastāvīgi un nozīmīgi uzlaboja glikēmijas un ķermeņa masas kontroli. Pēc 156 nedēļām drošuma dati atbilda tiem, kas aprakstīti pēc 26 nedēļām.

26 nedēļas ilgā dubultmaskētā pētījumā ilgstošās darbības eksenatīdu salīdzināja ar maksimālo sitagliptīna un pioglitazona dienas devu pieaugušiem pacientiem, kas lietoja arī metformīnu. Visās terapijas grupās HbA_{1c} nozīmīgi samazinājās, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Ilgstošās darbības eksenatīds bija pārāks par sitagliptīnu un pioglitazonu attiecībā uz HbA_{1c} pārmaiņu, salīdzinot ar pētījuma sākumu.

Ilgstošās darbības eksenatīda grupā bija nozīmīgi lielāka ķermeņa masas samazināšanās nekā sitagliptīna grupā. Pioglitazona lietotājiem ķermeņa masa palielinājās (4. tabula).

4. tabula. Viena 26 nedēļas ilga klīniskā pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar sitagliptīnu un ar pioglitazonu, visus līdzekļus lietojot kombinācijā ar metformīnu (terapijai paredzētie pacienti), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Sitagliptīns 100 mg	Pioglitazons 45 mg
n	160	166	165
Vidējais HbA_{1c} (%)			
Pētījuma sākumā	8,6	8,5	8,5
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar sitagliptīnu	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar pioglitazonu	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)			
Pētījuma sākumā	89	87	88
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar sitagliptīnu	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar pioglitazonu	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05, **p< 0,0001

28 nedēļas ilgā, dubultmaskētā pētījumā ar pieaugušajiem dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinācija tika salīdzināta ar atsevišķi lietotu dapagliflozīnu un atsevišķi lietotu ilgstošās darbības eksenatīdu pacientiem, kuri lietoja metformīnu. Visās terapijas grupās HbA_{1c} līmenis pazeminājās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Lietojot dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinēto terapiju, tika konstatēts lielāks HbA_{1c} pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, nekā lietojot dapagliflozīnu monoterapijā vai ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (5. tabula).

Lietojot dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombināciju, tika konstatēts ievērojami lielāks ķermeņa masas samazinājums, salīdzinot ar jebkuru no abām zālēm monoterapijā (5. tabula).

5. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma par dapagliflozīnu un ilgstošās darbības eksenatīdu kombinācijā ar metformīnu, salīdzinot ar dapagliflozīnu monoterapijā un ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (ārstēšanai paredzētie pacienti), rezultāti

	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + 10 mg dapagliflozīna QD	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + placebo QD	10 mg dapagliflozīna QD + placebo QW
N	228	227	230
Vidējais HbA1c (%)			
Sākotnēji	9,3	9,3	9,3
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja (\pm SN) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA1c <7%	45	27	19

	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + 10 mg dapagliflozīna QD	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + placebo QD	10 mg dapagliflozīna QD + placebo QW
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā, salīdzinot ar pētījuma sākumu (mmol/l) (± SN)	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā (vidējā) 2 h pēc maltītes koncentrācija, salīdzinot ar pētījuma sākumu (mmol/l) (± SN)	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Ķermeņa masa, vidēji (kg)			
Sākotnēji	92	89	91
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja (±SN) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QD= vienreiz dienā, QW= vienreiz nedēļā, SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, N=pacientu skaits.

^aPielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem, ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA1c apakšgrupu (< 9,0% vai ≥ 9,0%), nedēļu, un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovariantu.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Visas p vērtības ir atbilstoši kardinalitātei korigētas p vērtības.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

28 nedēļas ilgā dubultmaskētā pētījumā ar pieaugušajiem ilgstošās darbības eksenatīds, ko pievienoja glargīna insulīnam vai glargīna insulīnam kopā ar metformīnu, tika salīdzināts ar glargīna insulīnam

vai glargīna insulīnam kopā ar metformīnu pievienotu placebo. Glargīna insulīna devu noteica, lai panāktu 4,0 līdz 5,5 mmol/l (72 līdz 99 mg/dl) glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā. Ilgstošās darbības eksenatīds vairāk, nekā placebo pazemināja HbA_{1c} līmeni no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai (6. tabula).

Ilgstošās darbības eksenatīds vairāk nekā placebo samazināja ķermeņa masu 28. nedēļā (6. tabula).

6. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds tika salīdzināts ar placebo, lietojot kombinācijā tikai ar glargīna insulīnu vai ar glargīna insulīnu un metformīnu (terapijai paredzētie pacienti), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg + glargīna insulīns^a	Placebo + glargīna insulīns^a
N	230	228
HbA_{1c} vidējā vērtība (%)		
Sākotnējais rādītājs	8,5	8,5
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} \leq7%^c	33*	7
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais rādītājs	94	94
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-1,52* (-2,19, -0,54)	
Glikozes līmeņa plazmā 2 stundas pēc maltītes pārmaiņas, salīdzinot ar vērtību pētījumā sākumā (mmol/l) (\pm SN)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=pacientu skaits katrā no terapijas grupām, SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, *p vērtība <0,001 (koriģēta atbilstoši kardinalitātei).

- Insulīna vidējās dienas devas mazāko kvadrātu vidējo vērtību izmaiņas bija 1,6 vienības ilgstošās darbības eksenatīda grupā un 3,5 vienības placebo grupā.
- Pielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (JMAM), ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA_{1c} apakšgrupu (< 9,0% vai \geq 9,0%), SU sākotnējās lietošanas apakšgrupu (jā vai nē), nedēļu un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovarātu. Glikozes līmeņa plazmā 2 stundas pēc maltītes absolūtās izmaiņas 28. nedēļā ir modelētas līdzīgi, izmantojot ANCOVA.
- Visi pacienti bez beigu datiem tiek uzskatīti par tādiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz terapiju.
- Pēc maltītes tolerances standarta testa.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Kardiovaskulārs novērtējums

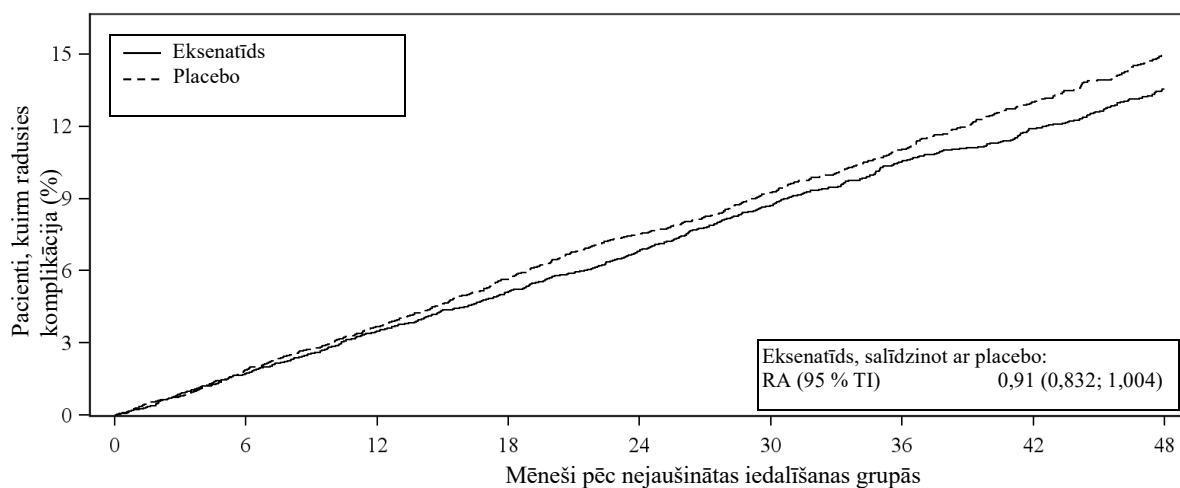
EXSCEL bija pragmatisks kardiovaskulāro (KV) iznākumu pētījums par pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un jebkādu KV riska pakāpi. Pavisam 14 752 pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti pētījuma grupās vai nu ilgstošās darbības eksenatīda lietošanai pa 2 mg vienreiz nedēļā, vai arī placebo lietošanai, pētāmo terapiju pievienojot pacienta jau lietotajai parastajai terapijai, kas varēja ietvert arī SGLT2 inhibitorus. Pacienti tika novēroti tāpat, kā parastā klīniskā praksē, un novērošanas ilguma mediāna bija 38,7 mēneši, bet terapijas ilguma mediāna – 27,8 mēneši. Pētījuma beigās organisma stāvokļa galvenie rādītāji bija zināmi 98,9% un 98,8% pacientu attiecīgi

ilgstošās darbības eksenatīda grupā un placebo grupā. Vidējais pacientu vecums, iestājoties pētījumā, bija 62 gadi (8,5% pacientu vecums bija ≥ 75 gadi). Aptuveni 62% dalībnieku bija vīrieši. Vidējais KMI bija $37,2 \text{ kg/m}^2$, un vidējais cukura diabēta ilgums bija 13,1 gads. Vidējais HbA_{1c} bija 8,1%. Aptuveni 49,3% dalībnieku bija viegli nieru darbības traucējumi (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] no ≥ 60 līdz $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), bet 21,6% - vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ no ≥ 30 līdz $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Visā pētījuma populācijā 26,9% pacientu iepriekš nebija bijušas KV komplikācijas, bet 73,1% dalībnieku bija bijusi vismaz viena KV komplikāciju epizode.

Primārais drošuma (līdzvērtīguma) un iedarbīguma (pārākuma) mērķa kritērijs EXSCEL pētījumā bija laiks līdz pirmajam apstiprinātajam nopietnajam nevēlamajam kardiālajam notikumam (*Major Adverse Cardiac Event - MACE*) – ar kardiovaskulāru (KV) cēloni saistītai nāvei, neletālam miokarda infarktā (MI) vai neletālam insultam. Visu cēloņu izraisītā mirstība bija sākotnējais vērtētais sekundārais mērķa kritērijs.

Pēc pievienošanas jau lietotajai parastajai terapijai ilgstošās darbības eksenatīds pacientiem ar 2. tipa diabētu nepalielināja kardiovaskulāro risku, salīdzinot ar placebo (RA: 0,91; 95 % TI: 0,832; 1,004; $P < 0,001$ līdzvērtīguma salīdzinājumam, skatīt 1. attēlu). Iepriekš noteiktā apakšgrupas analizē EXSCEL pētījumā pacientiem ar sākotnēji aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [aGFĀ] $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ MACE riska attiecība bija 0,86 (95% TI: 0,77–0,97) un pacientiem ar sākotnējo [aGFĀ] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ attiecīgi 1,01 (95% TI: 0,86–1,19). Primārā saliktā un sekundārā kardiovaskulārā mērķa kritērija rezultāti redzami 2. attēlā.

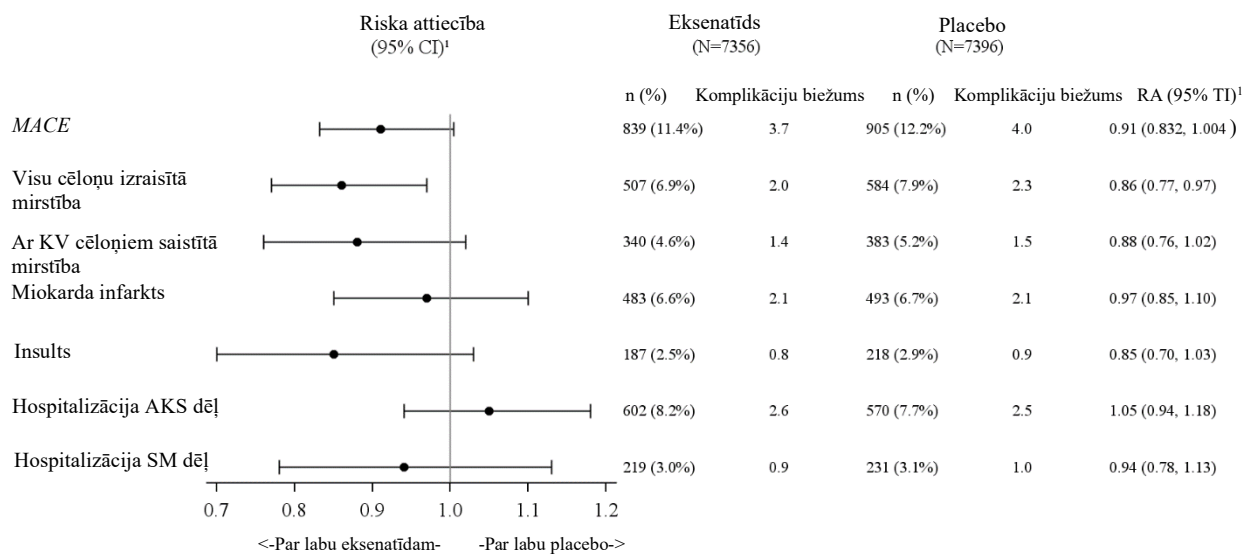
1. attēls. Laiks līdz pirmajai izpriestajai MACE (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



	Riskam pakļauto pacientu skaits								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Eksenatīds	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

RA = riska attiecība, TI = ticamības intervāls

2. attēls. Intervālu grafiks – primāro un sekundāro mērķa kritēriju analīze (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



AKS=akūts koronārs sindroms; TI=ticamības intervāls; KV=kardiovaskulārs; SM=sirds mazspēja; RA=riska attiecība; MACE=major adverse cardiac event (nopietns nevēlams kardiāls notikums); MI=miokarda infarkts; n=to pacientu skaits, kuriem radās komplikācija; N=pacientu skaits terapijas grupā.

¹ RA (aktīvā terapija/placebo) un TI ir balstīti uz Cox proporcionālo risku regresijas modeli, kas stratificēts pēc iepriekš notikušas KV komplikācijas ar terapijas grupu tikai kā izskaidrojošo faktoru.

Ilgstošas darbības eksenatīda grupā nepieciešamība papildus lietot hipoglikemizējošas zāles (pēc kopējās iedarbības koriģētā sastopamība – 10,5 uz 100 pacientgadiem) samazinājās par 33%, salīdzinot ar placebo grupu (pēc kopējās iedarbības koriģētā sastopamība – 15,7 uz 100 pacientgadiem). Klīniskā pētījuma gaitā tika novērota HbA_{1c} samazināšanās, un kopējā atšķirība starp terapijas grupām bija -0,53% (ilgstošas darbības eksenatīds, salīdzinot ar placebo).

Kermeņa masa

Visos ilgstošās darbības eksenatīda pētījumos novērota ķermeņa masas samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Četros ar salīdzinājuma zālēm kontrolētajos pētījumos šī ķermeņa masas samazināšanās novērota pacientiem ilgstošās darbības eksenatīda grupā neatkarīgi no sliktas dūšas rašanās, lai arī ķermeņa masas samazinājums lielāks bija to pacientu grupā, kuriem bija slikta dūša (vidējais samazinājums par 2,9 kg līdz 5,2 kg pacientiem ar sliktu dūšu, salīdzinot ar -2,2 kg līdz -2,9 kg pacientiem bez sliktas dūšas).

Četros ar salīdzinājuma zālēm kontrolētajos pētījumos to pacientu procentuālais daudzums, kuriem gan samazinājās ķermeņa masa, gan HbA_{1c}, bija no 70 līdz 79% (to pacientu procentuālais daudzums, kuriem samazinājās HbA_{1c}, bija no 88 līdz 96%).

Glikozes līmenis plazmā/serumā

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana izraisīja nozīmīgu glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā/serumā tukšā dūšā, šāda samazināšanās tika novērota jau pēc 4 nedēļām. Placebo kontrolētajā pētījumā, kurā izmantoja glargīna insulīnu, glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai bija -0,7 mmol/l ilgstošās darbības eksenatīda grupā un -0,1 mmol/l placebo grupā. Papildus tika novērota arī pēcmaltītes koncentrācijas samazināšanās. Uzlabojums, kāds bija glikozes koncentrācijai plazmā tukšā dūšā, bija stabils visas 52 nedēļas.

Bēta šūnu darbība

Ilgstošās darbības eksenatīda klīniskie pētījumi liecina par bēta šūnu darbības uzlabošanos, izmantojot tādus rādītājus kā homeostāzes modeļa novērtējumus (HOMA-B). Ietekme uz bēta šūnu darbību stabili saglabājās visas 52 nedēļas.

Asinsspiediens

Četru ar salīdzinājuma zālēm kontrolētos ilgstošās darbības eksnatīda pētījumos tika novērota sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās (2,9 mmHg līdz 4,7 mmHg). 30 nedēļas ilgā pētījumā, kurā salīdzināmais līdzeklis bija tūlītējās darbības eksnatīds, gan ilgstošās darbības eksnatīds, gan tūlītējās darbības eksnatīds ievērojami samazināja sistolisko asinsspiedienu (attiecīgi par $4,7 \pm 1,1$ mmHg un $3,4 \pm 1,1$ mmHg), salīdzinot ar sākuma stāvokli, bet atšķirības starp terapijas grupām nebija būtiskas. Asinsspiediena pazeminājums saglabājās visas 52 nedēļas.

Ar placebo kontrolētajā pētījumā, kurā izmantoja glargīna insulīnu, sistoliskā asinsspiediena izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 28 nedēļai bija $-2,6$ mmHg ilgstošās darbības eksnatīda grupā un $-0,7$ mmHg placebo grupā.

Dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksnatīda kombinētā terapija izraisīja ievērojami lielāku sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu 28. nedēļā ($-4,3 \pm 0,8$ mmHg), salīdzinot ar ilgstošās darbības eksnatīdu monoterapijā ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,01$) un dapagliflozīnu monoterapijā ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,05$).

Lipīdu līmenis tukšā dūšā

Ilgstošās darbības eksnatīds nav uzrādījis negatīvu ietekmi uz lipīdu raksturlielumiem.

Pediatriiskā populācija

2 mg ilgstošās darbības eksnatīda lietošanas vienu reizi nedēļā efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar placebo lietošanas efektivitāti un drošumu ir vērtēts randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā paralēlu grupu pētījumā pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts un kuri tika ārstēti, izmantojot tikai diētu un fiziskus vingrinājumus vai papildus lietojot arī stabilas perorālo pretidiabēta līdzekļu un/vai insulīna devas. Pēc 24 nedēļām tika konstatēts, ka ilgstošās darbības eksnatīds bija pārāks par placebo, samazinot HbA_{1c} līmeni (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Viena 24 nedēļas ilgā pētījuma rezultāti pēc ilgstošās darbības eksnatīda un placebo salīdzināšanas, tos lietojot pusaudžiem un par 10 gadiem vecākiem bērniem (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)

	Ilgstošās darbības eksnatīds pa 2 mg QW	Placebo QW
Ārstētā populācija (N)	58	24
Vidējais HbA_{1c} līmenis (%)		
Sākotnējais rādītājs	8,11	8,22
Pārmaiņas salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN)	$-0,36$ (0,18)	$0,49$ (0,27)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^a	$-0,85$ ($-1,51$, $-0,19$)*	
Vidējā glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā (mmol/l)		
Sākotnējais rādītājs	9,24	9,08
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN)	$-0,29$ (0,424)	$0,91$ (0,63)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^b	$-1,2$ ($-2,72$ līdz $0,32$)	
Ķermeņa vidējā masa (kg)		
Sākotnējais rādītājs	100,33	96,96
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN)	$-0,59$ (0,67)	$0,63$ (0,98)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^b	$-1,22$ ($-3,59$ līdz $1,15$)	

	Ilgstošas darbības eksenatīds pa 2 mg QW	Placebo QW
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni < 7,0%	31,0%	8,3%
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni ≤ 6,5%	19,0%	4,2%
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni < 6,5%	19,0%	4,2%

*p = 0,012

^a Pielāgotās mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām katrā vizītē ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM), ieskaitot terapijas grupu, reģionu, vizīti, terapijas grupu pēc vizītes mijiedarbību, sākotnējo HbA_{1c} līmeni un sākotnējo HbA_{1c} līmeni pēc vizītes mijiedarbības kā fiksētus faktorus, izmantojot nestrukturētu kovariātu matricu.

^b Pielāgotās mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām katrā vizītē ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM), ieskaitot terapijas grupu, reģionu, vizīti, terapijas grupu pēc vizītes mijiedarbību, sākotnējās vērtības, skrīninga HbA_{1c} līmeni (< 9,0% vai ≥ 9,0%) un sākotnējās vērtības pēc vizītes mijiedarbības kā fiksētus faktorus, izmantojot nestrukturētu kovariātu matricu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Eksenatīda absorbcijas īpašības atspoguļo ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formas ilgstošās darbības īpašības. Pēc nonākšanas asinsritē eksenatīds izkļiedējas un eliminējas atbilstoši zināmajām tā sistēmiskajām farmakokinētiskajām īpašībām (kas raksturotas šajā apakšpunktā).

Uzsūkšanās

Pēc 2 mg ilgstošās darbības eksenatīda ievadīšanas reizi nedēļā 2 nedēļu laikā vidējā eksenatīda koncentrācija pārsniedz mazāko efektīvo koncentrāciju (~ 50 pg/ml), 6 - 7 nedēļu laikā vidējā eksenatīda koncentrācija plazmā pakāpeniski palielinās. Turpmāk saglabājās eksenatīda koncentrācija aptuveni 151-265 pg/ml, kas liecina, ka sasniegta līdzsvara koncentrācija. Vienu nedēļu ilgā devu starplaikā eksenatīda līdzsvara koncentrācija saglabājas, turklāt svārstības no maksimālās līdz zemākai koncentrācijai pirms nākamās devas ievadīšanas ir minimālas, salīdzinot ar šo vidējo terapeitisko koncentrāciju.

Izkliede

Vidējais šķietamais eksenatīda izkļiedes tilpums pēc vienas eksenatīda devas subkutānas ievadīšanas ir 28 l.

Biotransformācija un eliminācija

Neklīniskos pētījumos pierādīts, ka eksenatīds tiek izvadīts ar glomerulārās filtrācijas palīdzību, kam seko proteolītiska noārdīšanās. Vidējais šķietamais eksenatīda klīrenss ir 9 l/h. Šis eksenatīda farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no devas. Aptuveni 10 nedēļas pēc ilgstošās darbības eksenatīda terapijas pārtraukšanas vidējā eksenatīda koncentrācija plazmā samazinājās zem mazākās noteicamās koncentrācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Populāciju farmakokinētikas analīze par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek ievadīta 2 mg ilgstošās darbības eksenatīda deva, liecina, ka, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (n=84), pacientiem ar vidēji smagiem (n=10) un viegliem (n=56) nieru darbības traucējumiem eksenatīda kopējā sistēmiskā iedarbība var palielināties attiecīgi apmēram par 74% un 23% (vidēji paredzamais katrā grupā).

Aknu mazspēja

Nav veikti farmakokinētiski pētījumi, kuros piedalījušies pacienti ar aknu mazspēju. Eksenatīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, tādēļ nav sagaidāms, ka aknu disfunkcija varētu ietekmēt eksenatīda koncentrāciju asinīs.

Dzimums, rase un ķermeņa masa

Dzimumam, rasei un ķermeņa masai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz eksenatīda farmakokinētiku.

Vecāki cilvēki

Dati par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti, taču neliecina par izteiktām eksenatīda kopējās iedarbības pārmaiņām, vecumam palielinoties līdz aptuveni 75 gadiem.

Tūlītējās darbības eksenatīda farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, piecpadsmit gados vecākiem cilvēkiem, vecumā no 75 līdz 85 gadiem, eksenatīda (10 µg) lietošana izraisīja eksenatīda vidējā AUC palielināšanos par 36%, salīdzinot ar piecpadsmit 45 - 65 gadus veciem pētījuma dalībniekiem; tas, domājams, saistīts ar vājāku nieru darbību lielāka vecuma pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas analīzēpusaudžiem un bērniem vecumā no 10 gadiem ar zemu ZA titru, kuriem ir 2. tipa cukura, parādīja, ka ilgstošas darbības eksenatīda lietošana pa 2 mg izraisa iedarbību, kas līdzīga pieaugušajiem novērotajai šo zāļu iedarbības intensitātei.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot eksenatīdu divas reizes dienā vai lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu, neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām un pelēm, lietojot ilgstošās darbības GLP-1 receptoru agonistus, ir novēroti vairogdziedzera audzēji. Divus gadus ilgā ilgstošās darbības eksenatīda kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika novērots palielināta C-šūnu adenomu un C-šūnu karcinomu sastopamība, lietojot devas, kuras atbilstoši AUC ≥ 2 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkam. Šo atklājumu klīniskais nozīmīgums pašlaik nav zināms.

Eksenatīda pētījumi ar dzīvniekiem neliecināja par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti; lielām eksenatīda devām bija ietekme uz skeletu, un tās samazināja augļa un jaundzimušā augšanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Šķīdinātājs

nātrijs karmeloze
nātrijs hlorīds
polisorbāts 20
nātrijs dihidrogēnfosfāts, monohidrāts
nātrijs hidrogēnfosfāts, heptahidrāts
ūdens injekcijām
nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc suspendēšanas

Suspensija jāinjicē tūlīt pēc pulvera un šķīdinātāja samaisīšanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirces līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Pēc šī perioda beigām pildspalvveida pilnšļirces jāizlieto vai jāizmet.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas apstākļus pēc šo zāļu samaisīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Katrā divkameru pildspalvveida pilnšļircē ir eksenatīda pulveris I tipa stikla kārtidžā, kam vienā galā ir hlorbutilgumijas aizbāznis un alumīnija apvalks, bet otrā galā ir hlorbutilgumijas virzulis. Abas kameras atdala otrs hlorbutilgumijas virzulis. Katrai pildspalvveida pilnšļircei ir pievienota adata. Katrā kastītē ir arī viena rezerves adata. Kopā ar šīm pildspalvveida pilnšļircēm ir atļauts lietot tikai iepakojumam pievienotās adatas.

Ir pieejami iepakojumi pa četrām vienreizlietojamām pildspalvveida pilnšļircēm, kā arī daudzpaku iepakojumi ar 12 (trijiem iepakojumiem ar četrām) vienreizlietojamām pildspalvveida pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Pildspalvveida pilnšļirce jāizņem no ledusskapja vismaz 15 minūtes pirms injekcijas. Pildspalvveida pilnšļirces vienā kamerā esošais pulveris jāsamaisa ar pildspalvveida pilnšļirces otrā kamerā esošo šķīdinātāju.

Pirms lietošanas šķīdinātājs vizuāli jāpārbauda. Šķīdinātāju drīkst lietot tikai tad, ja tas ir dzidrs un tajā nav daļiņu. Pēc suspendēšanas maisījumu drīkst lietot tikai tad, ja maisījums ir balts līdz pelēkbalts un duļķains. Sīkāku informāciju par suspensijas pagatavošanu un ievadīšanu skatīt lietošanas instrukcijā un norādījumos par lietošanu.

Kopā ar šīm pildspalvveida pilnšļircēm ir atļauts lietot tikai iepakojumam pievienotās īpašās adatas.

Ilgstošās darbības eksenatīda subkutānā injekcija jāveic uzreiz pēc pulvera un šķīdinātāja samaisīšanas.

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot, ja tas ir bijis sasalis.

Pacients ir jāapmāca, kā pēc katras injekcijas droši izmest pildspalvveida pilnšļirces, kurām nav noņemtas adatas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/696/003-004

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ar katru pildspalvveida pilnšļirci ir iespējams ievadīt 2 mg eksenatīda (*exenatide*), kas ir 0,85 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (BCise).

Balta līdz pelēkbalta necaurspīdīga suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bydureon ir indicēts pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu glikēmijas kontroles uzlabošanai kombinācijā ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem, tai skaitā bazālo insulīnu, kad lietotā terapija kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, un pētīto populāciju skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2 mg eksenatīda vienu reizi nedēļā.

Pacientiem, kuriem tulītējās darbības eksenatīds (Byetta) tiek aizstāts ar ilgstošās darbības eksenatīdu (Bydureon vai Bydureon Bcise), var īslaicīgi paaugstināties glikozes līmenis asinīs, taču tas parasti izzūd pirmo četru nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem viens ilgstošās darbības eksenatīdu saturošs līdzeklis tiek aizstāts ar otru (Bydureon vai Bydureon BCise), nozīmīga ietekme uz glikozes līmeni asinīs nav sagaidāma.

Ja ilgstošās darbības eksenatīds tiek pievienots terapijai ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, var turpināt jau līdz šim lietoto metformīna un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekļa devu. Pievienojot terapijai ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekli, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kombinēta terapija, vienlaikus lietojot tiazolidīndionu, ir pētīta tikai pieaugušiem pacientiem.

Ilgstošās darbības eksenatīds jāievada vienu reizi nedēļā katru nedēļu vienā un tajā pašā nedēļas dienā. Nepieciešamības gadījumā nedēļas dienu, kurā zāles tiek injicētas, var mainīt, ja iepriekšējā deva tika ievadīta vismaz trīs dienas pirms tam. Ilgstošās darbības eksenatīdu var lietot jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja kāda deva tiek izlaista, tā jāievada, tiklīdz tas faktiski iespējams, ar nosacījumu, ka nākamā shēmā paredzētā deva būs jāievada ne agrāk kā pēc 3 dienām. Pēc tam pacienti var atsākt ierasto dozēšanas shēmu, zāles ievadot vienu reizi nedēļā.

Ja kāda deva tiek izlaista un nākamā shēmā paredzētā deva būs jāievada pēc 1 vai 2 dienām, pacientam nav jāievada izlaistā deva, bet jāatsāk ilgstošās darbības eksenatīda lietošana nākamajā shēmā paredzētajā zāļu ievadīšanas dienā.

Šo zāļu lietošanas laikā papildu paškontrolē nav nepieciešama. Glikozes līmeņa paškontrolē asinīs ir nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sākta ilgstošās darbības eksenatīda lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

Ja pēc ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas pārtraukšanas tiek sākta citu pret diabēta līdzekļu lietošana, jāņem vērā ilgstošās darbības eksenatīda ilgstošā izdalīšanās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana atkarībā no vecuma nav nepieciešama. Taču, tā kā palielinoties vecumam nieru darbība parasti kļūst vājāka, jāņem vērā pacienta nieru darbība (skatīt “Nieru darbības traucējumi”) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] < 30 ml/min) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma deva nav jāpielāgo. Dati par bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai

Ilgstošās darbības eksenatīdu ir paredzēts pacientam ievadīt pašam sev. Katru pildspalvveida pilnšļirci drīkst lietot tikai viena persona un vienu reizi.

Pirms ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas uzsākšanas ļoti ieteicams veselības aprūpes profesionāļiem veikt savu pacientu un to aprūpētāju apmācību. Rūpīgi jāievēro iepakojumam pievienotie “Norādījumi zāļu lietotājam”.

Devu subkutānas injekcijas veidā jāievada vēderā, augšstilbā vai augšdelma mugurējā virsmā uzreiz pēc zāļu pilnīgas sajaukšanas.

Lietojot vienlaicīgi ar insulīnu, ilgstošās darbības eksenatīds un insulīns ir jāievada divu atsevišķu injekciju veidā.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā un “Norādījumi zāļu lietotājam”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, kā arī diabētiskas ketoacidozes ārstēšanai.

Ar ilgstošās darbības eksenatīdu nevar aizstāt insulīnu. No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst ievadīt intravenozas vai intramuskulāras injekcijas veidā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kad tiek veikta dialīze, atsevišķas tūlītējās darbības eksenatīda palielināja kuņģa un zarnu trakta blakusparādību biežumu un smaguma pakāpi, tādēļ ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formu lietošana nav ieteicama pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($[G\dot{F}\dot{A}] < 30 \text{ ml/min}$).

Eksenatīda lietošanas gadījumā saņemti retāk ziņojumi par nieru darbības pārmaiņām, tai skaitā paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā, nieru darbības traucējumiem, hroniskas nieru mazspējas pastiprināšanos un akūtu nieru mazspēju, kuras gadījumā dažkārt bijusi nepieciešama hemodialīze. Daži no šiem gadījumiem bija pacientiem, kuriem bija hidratāciju ietekmējošas blakusparādības, tai skaitā slikta dūša, vemšana un/vai caureja, un/vai kuri bija lietojuši zāles, kas ietekmē nieru darbības/hidratācijas pakāpi. Vienlaikus lietotās zāles bija angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, angiotensīna II antagonisti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un diurētiskie līdzekļi. Pēc balstterapijas un zāļu, kuras var izraisīt problēmas, tai skaitā eksenatīda, lietošanas pārtraukšanas nieru darbības pārmaiņas bijušas atgriezeniskas.

Smaga kuņģa un zarnu trakta slimība

Ilgstošās darbības eksenatīda lietošana pacientiem ar smagām kuņģa un zarnu trakta slimībām, tai skaitā gastroparēzi, nav tikusi pētīta. Tā lietošana bieži ir saistīta ar blakusparādībām kuņģa un zarnu traktā, tai skaitā sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Tādēļ šo zāļu lietošana pacientiem ar smagu kuņģa un zarnu trakta slimību nav ieteicama.

Akūts pankreatīts

GLP-1 receptoru agonistu lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Klīniskajos pētījumos par Bydureon BCise akūts pankreatīts attīstījās 0,4% of pacientu. Saņemti spontānie ziņojumi par akūta pankreatīta gadījumiem, lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu. Veicot uzturošu ārstēšanu, novērota pankreatīta izzušana, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu vai hemorāģisku pankreatītu un/vai nāves gadījumiem. Pacienti jāinformē par raksturīgo akūta pankreatīta simptomu – pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Ja rodas aizdomas par pankreatītu, šo zāļu lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, to nedrīkst atsākt. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts.

Vienlaikus lietotas zāles

Ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formu lietošana vienlaikus ar D-fenilalanīna atvasinājumiem (meglitinīda grupas līdzekļiem), alfa-glikozidāzes inhibitoriem, dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem un citiem GLP-1 receptoru agonistiem nav pētīta. Ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formu lietošana vienlaikus ar tūlītējās darbības eksenatīdu nav tikusi pētīta un nav ieteicama.

Zāļu antivielu (ZA) izraisīts efektivitātes trūkums pediatriiskajiem pacientiem

Iespējams, ka salīdzinājumā ar pieaugušajiem pediatriiskajiem pacientiem ir lielāka nosliece uz augsta ZA titra rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar augstāku antivielu titru var būt vājāka HbA_{1c} atbildes reakcija.

Zāļu antivielu noteikšana nav komerciāli pieejama, tomēr tad, ja vēlamā glikēmijas kontrole nav sasniegta, lai gan ir apstiprināta pacienta līdzestība, ārstiem neatkarīgi no efektivitātes trūkuma iemesla jāapsver citu pretdiabēta līdzekļu lietošana.

Mijiedarbība ar varfarīnu

Varfarīnu lietojot vienlaikus ar eksenatīdu, spontāni ziņots par gadījumiem, kad palielinājies INR (starptautiskais standartizētais koeficients), un tas bijis saistīts ar asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija

Klīniskos pētījumos ilgstošās darbības eksenatīdu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, palielinājies hipoglikēmijas risks. Bez tam klīniskajos pētījumos pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kas lietoja kombinētu terapiju ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmija radās biežāk nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Ar sulfonilurīnvielas atvasinājuma lietošanu saistītā hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver tā devas samazināšana.

Strauja ķermeņa masas samazināšanās

Pacientiem, kas saņēmuši terapiju ar eksenatīdu, ziņots par strauju ķermeņa masas samazināšanos ar ātrumu > 1,5 kg nedēļā. Tik straujai ķermeņa masas samazināšanai var būt kaitīgas sekas. Pacientiem ar strauju ķermeņa masas samazināšanos jānovēro žultsakmeņu pazīmes un simptomi.

Terapijas pārtraukšana

Pēc terapijas pārtraukšanas ilgstošās darbības eksenatīda iedarbība var turpināties, jo eksenatīda līmenis plazmā pazeminās 10 nedēļu laikā. Atbilstoši jāapsver citu zāļu un devu izvēle, jo nevēlamās blakusparādības var turpināties, un efekts var vismaz daļēji pastāvēt līdz eksenatīda līmenis samazinās.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas pielāgošana, jo ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu terapiju saistīts palielināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa iztukšošanās

Pētījumā, kurā paracetamols tika izmantots par kuņģa iztukšošanās indikatoru, iegūtie rezultāti liecina, ka ilgstošās darbības eksenatīda iedarbība uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu ir neliela un nav sagaidāms, ka tas varētu klīniski nozīmīgi samazināt vienlaikus lietoto perorālo zāļu uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Tādēļ nav nepieciešama zāļu, kuras ietekmē kavēta kuņģa tukšošanās, devu mainīšana.

Ja 14 nedēļas pēc ilgstošās darbības eksenatīda terapijas tika lietotas 1000 mg paracetamola tabletes neatkarīgi no maltītes, netika novērotas nozīmīgas paracetamola AUC pārmaiņas, salīdzinot ar kontroles periodu. Paracetamola C_{max} samazinājās par 16% (tukšā dūšā) un 5% (pēc maltītes), bet t_{max} palielinājās no aptuveni 1 stundas kontroles periodā līdz 1,4 stundām (tukšā dūšā) un 1,3 stundām (pēc maltītes).

Turpmāk raksturotie mijiedarbības pētījumi veikti ar 10 µg tūlītējās darbības eksenatīdu, nevis ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formām.

Varfarīns

Varfarīnu lietojot 35 minūtes pēc tūlītējās darbības eksenatīda, tika novērota t_{max} aizkavēšanās par aptuveni 2 h. Netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un AUC. Varfarīna un ilgstošās darbības eksenatīda vienlaikus lietošanas gadījumā spontāni ziņots par INR palielināšanos. Sākot ilgstošās darbības terapiju pacientiem, kas lieto varfarīnu un/vai kumarīna atvasinājumus, jākontrolē INR (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hidroksimetilglutarilkoenzīma A reduktāzes inhibitori

Salīdzinot ar lovastatīna monoterapiju, tūlītējās darbības eksenatīdu lietojot vienlaikus ar vienu lovastatīna devu (40 mg), lovastatīna AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi aptuveni 40% un 28%, bet t_{max} pagarinājās par 4 stundām. 30 nedēļas ilgos, ar placebo kontrolētos tūlītējās darbības eksenatīda klīniskos pētījumos, eksenatīda lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem nebija saistīta ar pastāvīgām lipīdu līmeņa pārmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav nepieciešama noteikta devas pielāgošana jau iepriekš; taču lipīdu līmenis adekvāti jākontrolē.

Digoksīns un lizinoprils

Mijiedarbības pētījumos par tūlītējās darbības eksenatīda ietekmi uz digoksīnu un lizinoprilu netika atklāta klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un AUC, taču tika novērota t_{max} aizkavēšanās par aptuveni 2 h.

Etinilestradiols un levonorgestrels

Kombinētā perorālā kontraceptīvā līdzekļa (30 µg etinilestradiola un 150 µg levonorgestrela) lietošana vienu stundu pirms tūlītējās darbības eksenatīda neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela AUC, C_{max} vai C_{min} . Perorālā kontraceptīvā līdzekļa lietošana 35 minūtes pēc eksenatīda neietekmēja AUC, taču izraisīja etinilestradiola C_{max} samazināšanos par 45% un levonorgestrela C_{max} samazināšanos par 27-41%, kā arī aizkavēja t_{max} par 2 - 4 h kuņģa iztukšošanās aizkavēšanās dēļ. C_{max} samazinājumam ir ierobežota klīniska nozīme, un perorālā kontraceptīvā līdzekļa deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Eksenatīda mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sakarā ar ilgstošo izdalīšanās periodu, ilgstošās darbības eksenatīda terapijas laikā sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Šo zāļu lietošana jāpārtrauc vismaz 3 mēnešus pirms ieplānotās grūtniecības.

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ilgstošās darbības eksenatīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ir ieteicama insulīna lietošana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eksenatīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Ilgstošās darbības eksenatīdu nedrīkst lietot barošanas ar krūti perioda laikā.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ilgstošās darbības eksenatīdam nav nozīmīgas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, pacientiem jāieteic ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Pieaugušajiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības klīnisko pētījumu laikā bija saistītas ar kuņģa un zarnu traktu (galvenokārt slikta dūša (8%), kurai laika gaitā bija tendence samazināties), galvassāpes (4%) un reakcijas injekcijas vietā (piemēram, nieze injekcijas vietā (3%) un eritēma injekcijas vietā (2%)). Turklāt ļoti bieži radās hipoglikēmija, lietojot šīs zāles kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (skatīt tālāk "Atsevišķu blakusparādību raksturojums"). Vairums blakusparādību pēc smaguma pakāpes bija vieglas vai vidēji smagas.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novēroto Bydureon BCise blakusparādību biežums ir apkopots 1. tabulā.

Apkopotie klīnisko pētījumu dati par Bydureon BCise lietošanu pieaugušajiem ietver divus ar salīdzināmām zālēm kontrolētus 6-12 mēnešus ilgus 3. fāzes pētījumus. Apkopojumā iekļauti dati no pētījumu novērošanas un pagarinājuma fāzēm. Fona terapijas metodes bija diēta un fiziskā slodze vien vai kopā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas grupas līdzeklis, tiazolidīndiona grupas līdzeklis vai perorālo glikozi pazeminošo zāļu kombinācija. 1. tabulā iekļauta informācija arī par nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot ilgstošas darbības eksenatīdu, bet ne Bydureon BCise klīniskajos pētījumos.

Ilgstošas darbības eksenatīda klīniskajos pētījumos fona terapija ietvēra diētu un fiziskās aktivitātes, metformīnu, sulfonilurīnvielas grupas zāles, tiazolidīndionu vai perorāli lietojamu glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombināciju, vai bazālo insulīnu.

Blakusparādības tālāk norādītas, izmantojot MedDRA ieteikto apzīmējumu, un ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu grupas un absolūtā biežuma. Biežuma grupas noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ un $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un spontānos drošuma ziņojumos pieaugušajiem identificētās Bydureon BCise blakusparādības

Zāļu blakusparādības un orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums¹					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Zāļu inducēta trombocitopēnija						X ⁴
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						
Holecistīts ¹¹			X			
Holelitiāze			X			
Imūnās sistēmas traucējumi						
Anafilaktiska reakcija ²				X		
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Hipoglikēmija (kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu) ^{5,6,7}	X					
Hipoglikēmija (bez sulfonilurīnvielas atvasinājuma) ^{5,6,7}			X			
Hipoglikēmija (kopā ar insulīnu) ^{3,4,5}		X				
Samazināta ēstgriba			X			
Organisma dehidratācija			X ¹			
Nervu sistēmas traucējumi						
Galvassāpes		X				
Reibonis		X				
Disgeizija			X			
Miegainība ²			X			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi						
Slikta dūša ⁵		X				
Caureja		X				
Vemšana		X				
Aizcietējums		X				
Dispepsija		X				
Gastroezofageālā atvilkņa slimība		X				
Vēdera uzpūšanās		X				
Sāpes vēderā		X				
Meteorisms			X			
Akūts pankreatīts (skatīt			X			

Zāļu blakusparādības un orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums ¹					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
4.4. apakšpunktu)						
Atraugāšanās ²			X			
Zarnu obstrukcija ²			X			
Aizkavēta kuņģa iztukšošanās			X			
Ādas un zemādas audu bojājumi						
Nātrene			X			
Hiperhidoze			X			
Makulozi vai papulozi izsitumi			X			
Nieze			X			
Alopēcija ²			X			
Angioedēma ⁹						X
Abscess un celulīts injekcijas vietā ⁹						X
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi						
Izmaiņīti nieru darbības rādītāji ⁸			X			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā						
Nieze injekcijas vietā ⁵		X				
Eritēma injekcijas vietā ⁵		X				
Nogurums		X				
Reakcija injekcijas vietā ⁵			X			
Astēnija			X			
Izsitumi injekcijas vietā ⁵			X			
Nervozitātes sajūta ²				X		
Izmeklējumi						
Paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients ⁹ (skatīt 4.4. apakšpunktu)						X

¹ Biežums pamatots ar pabeigtajiem ilgtermiņa drošuma un efektivitātes pētījumiem (n = 526), ja vien nav minēts citādi. Iekļauta novērošana septiņdesmit dienu laikā no pēdējās zāļu devas saņemšanas un pagarinājuma periods.

² Biežums pamatots ar divpadsmit ilgstošās darbības eksnatīda pabeigtiem ilgtermiņa efektivitātes un drošuma pētījumiem, kopā n= 2868.

³ Pamatots ar hipoglikēmijas epizodēm, kuru gadījumā: 1. iestājas samaņas zudums, krampji vai koma, ko novērš glikagona vai glikozes ievadīšana, VAI 2. ir nepieciešama trešās personas iejaukšanās, lai tās novērstu, jo slimniekam ir traucēta apziņa vai uzvedība, un glikozes līmenis ir <54 mg/dl (3 mmol/l), VAI 3. rezultāts ir simptomi, kas atbilst hipoglikēmijai, ar glikozes līmeni <54 mg/dl (3 mmol/l) pirms ārstēšanas.

⁴ Biežums novērots pētījumā, kurā ilgstošās darbības eksenatīdu lietoja papildus glargīna insulīnam (N=231), 28 nedēļas ilgajā kontrolētās terapijas periodā.

⁵ Skatīt tālāk esošo sadaļu "Atsevišķu blakusparādību raksturojums".

⁶ Biežums noteikts pēc apkopotajiem datiem no divu 3. fāzes klīnisko pētījumu kontrolētajiem periodiem (n = 410).

⁷ Pamatojoties uz hipoglikēmijas gadījumiem, kad simptomi bijuši atbilstoši hipoglikēmijai un glikozes vērtība vienlaikus bijusi <54 mg/dl (3 mmol/l) pirms zāļu saņemšanas.

⁸ Ietver akūtu nieru mazspēju, hroniskas nieru mazspējas paasinājumu, nieru darbības traucējumus, paaugstinātu kreatinīna koncentrāciju serumā. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁹ Biežums pamatots ar ilgstošās darbības eksenatīda spontāno ziņojumu datiem (nezināms denominators).

¹⁰ Biežums pamatots ar sešpadsmit ilgstošās darbības eksenatīda pabeigtiem ilgtermiņa efektivitātes un drošuma pētījumiem. n=4086, kopā.

¹¹ Biežums, pamatojoties uz BYDUREON pabeigtajiem drošuma un efektivitātes pētījumiem (n=3560 kopā); ietver DURATION 7 un DURATION 8 pētījumus.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Zāļu inducēta trombocitopēnija

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par pieaugušajiem novērotu zāļu inducētu trombocitopēniju (ZITP) ar eksenatīda atkarīgām antivielām pret trombocītiem. ZITP ir imūnmediēta reakcija, ko izraisa zāļu atkarīgās antivielas pret trombocītiem. Šīs antivielas izraisa trombocītu destrukciju sensibilizējošo zāļu klātbūtnē.

Hipoglikēmija

Klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem nav novēroti ar Bydureon BCise saistīti būtiskas hipoglikēmijas gadījumi. Mazāk nozīmīgas hipoglikēmijas kopējā sastopamība bija 6,3%. Šī sastopamība palielinājās, ja zāles tika lietotas kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26,1%, salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,9%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai mazinātu ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekļa lietošanu saistīto hipoglikēmijas risku, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas mazināšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kad ilgstošās darbības eksenatīds tika pievienots bazālajam insulīnam, insulīna devas sākotnējā pielāgošana nebija nepieciešama. Lietojot ilgstošās darbības eksenatīdu kombinācijā ar bazālo insulīnu, klīniski būtiskas hipoglikēmijas epizožu sastopamības atšķirības, salīdzinot ar insulīna lietošanu, netika novērotas. Grupā, kurā ilgstošās darbības eksenatīdu lietoja kopā ar insulīnu, nopietnas hipoglikēmijas epizožu nebija.

Slikta dūša

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādība, par kuru tika ziņots visbiežāk pieaugušajiem, bija slikta dūša. Klīniskā pētījuma, kurā Bydureon BCise salīdzināta ar tūlītējas darbības eksenatīdu, kontrolētajā periodā sliktu dūšu novēroja 9,6% un 20,5% katras grupas pacientu. Kopumā 9,3% Bydureon BCise grupas pacientu abu klīnisko pētījumu kontrolētajā periodā novēroja sliktu dūšu. Vairums sliktas dūšas epizožu bija vieglas vai vidēji smagas, saistītas ar terapijas uzsākšanu un laika gaitā mazinājās.

Reakcijas injekcijas vietā

Klīnisko pētījumu kontrolētajā periodā reakcijas injekcijas vietā pieaugušiem pacientiem Bydureon BCise grupā tika novērotas biežāk nekā pacientiem salīdzināmās terapijas grupā (24%, salīdzinot ar – 4% tūlītējas darbības eksenatīda grupā). Šīs reakcijas injekcijas vietā parasti bija vieglas, un to dēļ pacienti parasti nepārtrauca pētījuma zāļu lietošanu. Pacientiem var atvieglot simptomus, nepārtraucot ārstēšanu. Turpmākās injekcijas katru nedēļu jāveic dažādās vietās. Pēcreģistrācijas pieredzē ar ilgstošās darbības eksenatīdu ziņots par gadījumiem, kad bijis abscess vai celulīts injekcijas vietā.

Mezglīņi subkutānās injekcijas vietā klīniskajos pētījumos tika novēroti bieži, un tas atbilst zināmajām poli (D,L-laktīda koglikolīda) polimēra mikrosfēru preparāta īpašībām. Vairums atsevišķo mezgliņu neietekmēja piedalīšanos pētījumā un laika gaitā izzuda.

Imunogenitāte

Pēc terapijas ar ilgstošās darbības eksenatīdu pacientiem var rasties antivielas pret eksenatīdu, kas atbilst proteīnu un peptīdu farmaceutisko preparātu potenciāli imunogēniskajām īpašībām.

Jebkurā brīdī ar pieaugušajiem notikušo pētījumu laikā antivielas pret eksenatīdu ar zemu titru radās aptuveni 42% pacientu, bet antivielas ar augstu titru radās 32% pacientu. Maksimālu procentuālo daudzumu tādu pētāmo personu, kurām bija pozitīvs antivielu titrs, it īpaši augsts titrs, novēroja aptuveni pēc 8 līdz 16 nedēļas ilgās zāļu lietošanas, un laika gaitā tas samazinājās. Pētījuma beigās aptuveni 43% pacientu bija zems antivielu titrs pret eksenatīdu, bet 14% pacientu bija augsts antivielu titrs. Kopumā glikēmijas kontroles līmenis (HbA_{1c}) Bydureon BCise grupas pacientiem ar zemu antivielu titru pēdējā vizītē (no -1,1% līdz -1,5%) bija līdzīgs tam, kādu novēroja pacientiem bez šāda antivielu titra (no -1,1% līdz -1,4%). Lai gan pacientiem ar augstu antivielu titru pēdējā vizītē bija samazināta HbA_{1c} atbildes reakcija, HbA_{1c} vērtības samazinājums šiem pacientiem bija klīniski nozīmīgs (no -0,6% līdz -0,7%).

Divu pētījumu laikā pieaugušiem pacientiem Bydureon BCise grupā, kuriem bija iespējams novērtēt antivielu klātbūtni (N = 393), iespējami imunogēnu reakciju injekcijas vietā (visbiežāk — mezgliņu injekcijas vietā) sastopamība bija aptuveni 20%. Retāk šīs reakcijas novēroja pacientiem, kuriem nebija antivielu (4–16%) un pacientiem ar zemu antivielu titru (16%), salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija augsts antivielu titrs (27%).

Strauja ķermeņa masas samazināšanās

30 nedēļas ilgā pētījumā aptuveni 3% (n=4/148) pieaugušo pacientu ilgstošās darbības eksenatīda grupā bija vismaz viens straujas svara samazināšanās laika posms (divos secīgos pētījuma apmeklējumos reģistrētā ķermeņa masas starpība bija lielāka par 1,5 kg/nedēļā).

Paātrināta sirdsdarbība

Bydureon BCise klīnisko pētījumu kontrolētajā periodā pieaugušajiem novēroja sirdsdarbības ātruma (*heart rate, HR*) palielināšanos vidēji par 2,4 sitieniem minūtē. 15% ar ilgstošās darbības eksenatīdu ārstēto pacientu *HR* palielinājās vidēji par ≥ 10 sitieniem minūtē; aptuveni 5% līdz 10% pacientu no citām terapijas grupām *HR* palielinājās vidēji par ≥ 10 sitieniem minūtē.

Pediātriskā populācija

Klīniskajā pētījumā pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērotais eksenatīda drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pētījumos ar pieaugušajiem.

Pediātriskajā pētījumā netika novēroti smagas hipoglikēmijas gadījumi.

24 nedēļas ilgajā dubultmaskētās ārstēšanas periodā vienam ilgstošās darbības eksenatīda grupas pacientam (1,7%) un vienam placebo grupas pacientam (4,3%) bija viegla hipoglikēmija (definēta kā nenozīmīgs hipoglikēmijas notikums ar hipoglikēmijai atbilstošiem simptomiem un glikozes līmeni zem par 3 mmol/l [54 mg/dl] pirms gadījuma novēršanas). Abi pacienti kā fona terapiju saņēma insulīnu.

Saskaņā ar pētnieku ziņojumiem citi hipoglikēmijas gadījumi, epizodes, kas neatbilda ne smagas, ne vieglas hipoglikēmijas kritērijiem, ir bijuši attiecīgi astoņiem pacientiem (13,6%) un vienam pacientam (4,3%) ilgstošās darbības eksenatīda un placebo grupā. No šiem pacientiem seši ilgstošās darbības eksenatīda grupas pacienti un viens placebo grupas pacients kā fona terapiju saņēma insulīnu.

Pediātriskajā pētījumā maksimālais jebkurā pētījuma posmā novērotais antivielu titrs bija zems (< 625) aptuveni 29,3% pacientu un augsts (≥ 625) aptuveni 63,8% pacientu. To pacientu procentuālā daļa, kuriem bija pozitīvs antivielu titrs, maksimumu sasniedza aptuveni 12. nedēļā. Pētījumam

turpinoties līdz 52. nedēļai, pacientu ar augstu titru procentuālā daļa bija samazinājusies (30,4%), un palielinājās to pacientu procentuālā daļa (41,3%), kuriem bija zems titrs. Pacientiem ar augstāku antivielu titru var būt vājāka HbA_{1c} atbildes reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Eksenatīda pārdozēšanas iedarbība (pamatojoties uz tūlītējās darbības eksenatīda klīniskajiem pētījumiem) bija slikta dūša smagā pakāpē, smaga vemšana un strauja glikozes koncentrācijas samazināšanās asinīs. Pārdozēšanas gadījumā jāsaņem atbilstoša balstterapija atkarībā no pacienta klīniskajām izpausmēm un simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ01

Darbības mehānisms

Eksenatīds ir glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptora agonists, kam ir vairākas glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) antihyperglikemizējošās īpašības. Eksenatīda aminoskābju secība daļēji līdzinās cilvēka GLP-1 aminoskābju secībai. Pierādīts, ka *in vitro* eksenatīds piesaistās pie zināmā cilvēka GLP-1 receptora un aktivē to, tā iedarbību mediē cikliskais AMF un/vai citi intracelulāro signālu mehānismi.

Ar glikozatkarīga mehānisma palīdzību eksenatīds pastiprina insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām. Mazinoties glikozes koncentrācijai asinīs, samazinās arī insulīna sekrēcija. Eksenatīdu lietojot kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, netika novērota hipoglikēmijas biežuma palielināšanās, salīdzinot ar placebo kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndiona grupas līdzekli, kas, iespējams, saistīts ar šo glikozatkarīgo insulīntropo mehānismu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksenatīds nomāc glikagona sekrēciju, kas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir neadekvāti pastiprināta. Glikagona koncentrācijas mazināšanās ietekmē samazinās glikozes izdalīšanās no aknām. Taču eksenatīds nerada traucējumus normālā glikagona vai citu hormonu reakcijā pret hipoglikēmiju.

Eksenatīds palēnina kuņģa iztukšošanos, tā mazinot ātrumu, ar kādu no pārtikas iegūtā glikoze nonāk asinsritē.

Pierādīts, ka eksenatīda lietošana mazina pārtikas patēriņu, jo samazinās ēstgriba un pastiprinās sāta sajūta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eksenatīds uzlabo glikēmijas kontroli, jo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tas stabili samazina glikozes koncentrāciju gan pēc maltītes, gan tukšā dūšā. Atšķirībā no dabīgā GLP-1, ilgstošās darbības eksenatīda farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības ļauj to ievadīt vienu reizi nedēļā.

Eksenatīda farmakodinamiskā pētījumā tika pierādīts, ka pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (n=13) reakcijā pret intravenozu glikozes bolus injekciju atjaunojas pirmās fāzes insulīna sekrēcija un uzlabojas otrās fāzes insulīna sekrēcija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tālāk aprakstīti rezultāti, kas iegūti divos pētījumos ar Bydureon BCise un sešos ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar ilgstošas darbības eksenatīdu; šajos pētījumos piedalījās 1766 pieaugušas pētāmās personas (556 saņēma Bydureon BCise), 53% bija vīrieši, 47% bija sievietes, un 304 (17%) pētījuma dalībnieku vecums bija ≥ 65 gadi.

Turklāt dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā (EXSCCEL) tika iesaistīti 14 752 pieauguši dalībnieki ar 2. tipa cukura diabētu un jebkādu KV riska pakāpi, eksenatīdu pievienojot pacienta parastajai aprūpei.

Glikēmijas kontrole

Bydureon BCise

28 nedēļas ilgā nemaskētā pētījumā ar pieaugušajiem Bydureon BCise salīdzināja ar tūlītējas darbības eksenatīdu pētāmajām personām, kurām bija jāpilda tikai diētas un fizisko aktivitāšu programma, vai arī jākombinē tā ar stabilas shēmas veidā lietotiem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem. Abās ārstēšanas grupās bija vērojams HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Ar Bydureon BCise laikā no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai tika panākts izteiktāks HbA_{1c} vērtības samazinājums nekā ar tūlītējas darbības eksenatīdu (2. tabula). Minētajā pētījumā 28 nedēļu salīdzinājuma periodam sekoja 24 nedēļu pagarinājuma periods, kura laikā visi dalībnieki terapijā saņēma šīs zāles. Visu 52 nedēļu laikā saglabājās klīniski nozīmīga ietekme uz HbA_{1c}, lai gan grupā, kuras pacienti sākotnēji saņēma Bydureon BCise, tā laika gaitā daļēji samazinājās.

Gan Bydureon BCise, gan tūlītējas darbības eksenatīda grupas pacientiem 28. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija samazinājusies ķermeņa masa (2. tabula). Atšķirība starp abām ārstēšanas grupām nebija nozīmīga. Ķermeņa masas samazinājums bija saglabājies arī 52. nedēļā.

2. tabula. 28 nedēļu pētījuma, kurā Bydureon BCise salīdzināja ar tūlītējas darbības eksenatīdu, lietojot papildus tikai diētai un fiziskajām aktivitātēm vai to kombinācijai ar stabilas shēmas veidā lietotu perorālu glikozes līmeni pazeminošo līdzekli, rezultāti (modificētā ārstēt paredzēto pacientu kopa¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Tūlītējas darbības eksenatīds 10 µg BID
N	229	146
Vidējā HbA_{1c} vērtība (%)		
Sākumstāvoklī	8,5	8,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (\pm SN) ²	-1,4 (\pm 0,1)	-1,0 (\pm 0,1)
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar tūlītējas darbības eksenatīdu (95% TI)²	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Pacienti (%), kuriem sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7%³	49	43
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Sākumstāvoklī	97	97
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (\pm SN) ²	-1,5 (\pm 0,3)	-1,9 (\pm 0,4)
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar tūlītējas darbības eksenatīdu (95% TI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (mmol/l) (\pm SN)²	-1,8 (\pm 0,2)	-1,3 (\pm 0,3)
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar tūlītējas darbības eksenatīdu (95% TI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = vienreiz nedēļā, BID = divreiz dienā, N = pacientu skaits ārstēšanas grupā, SN = standartnovirze, TI = ticamības intervāls.

*p vērtība < 0,01.

¹ Visi randomizētie pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu.

² Mazāko kvadrātu vidējā vērtība.

³ Pēdējā novērojuma datu pārnese (*Last Observation Carried Forward, LOCF*).

28 nedēļas ilgā nemaskētā pētījumā (ar maskētu perorālo zāļu lietošanu) Bydureon BCise salīdzināja ar sitagliptīnu un placebo pētāmajām personām, kuras terapijā saņēma arī metformīnu devā ≥ 1500 mg dienā. Laikā no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai ar Bydureon BCise tika panākti labāki HbA_{1c} vērtības samazinājuma rādītāji nekā ar sitagliptīnu vai placebo (3. tabula).

Gan Bydureon BCise, gan sitagliptīna grupas pacientiem 28. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija konstatējams ķermeņa masas samazinājums (3. tabula). Atšķirība starp abām ārstēšanas grupām nebija nozīmīga.

3. tabula. 28 nedēļu pētījuma par Bydureon BCise salīdzinājumā ar sitagliptīnu un placebo, lietojot kombinācijā ar metformīnu, rezultāti (modificētā ārstēt paredzēto pacientu kopa¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptīns 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
Vidējā HbA_{1c} vērtība (%)			
Sākumstāvoklī	8,4	8,5	8,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (\pm SN) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar sitagliptīnu (95% TI)²	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% CI)²	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Pacienti (%), kuriem sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7%³	43*	32	25
Vidējā ķermeņa masa (kg)			
Sākumstāvoklī	89	88	89
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (\pm SN) ²	-1,1 (\pm 0,3)	-1,2 (\pm 0,3)	+0,2 (\pm 0,5)
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar sitagliptīnu (95% TI)²	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)²	-1,27# (-2,34, -0,20)		
Glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (mmol/l) (\pm SN)²	-1,2 (\pm 0,2)	-0,6 (\pm 0,3)	+0,5 (\pm 0,4)
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar sitagliptīnu (95% TI)²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)²	-1,71§ (-2,59, -0,83)		

QW = vienreiz nedēļā, QD = vienreiz dienā, N = pacientu skaits ārstēšanas grupā,

SN = standartnovirze, TI = ticamības intervāls.

*p vērtība < 0,05, **p vērtība < 0,01, #nominālā p vērtība < 0,05, §nominālā p vērtība < 0,001.

¹ Visi randomizētie pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu.

² Mazāko kvadrātu vidējā vērtība.

³ Pēdējā novērojuma datu pārnese (*Last Observation Carried Forward, LOCF*).

Ilgstošas darbības eksenatīds

Divos pētījumos ar pieaugušajiem ilgstošās darbības eksenatīds pa 2 mg vienu reizi nedēļā tika salīdzināts ar tūlītējās darbības eksenatīdu 5 µg divas reizes dienā, kas pēc 4 nedēļām tika aizstāts ar tūlītējās darbības eksenatīdu 10 µg divas reizes dienā. Viena pētījuma ilgums bija 24 nedēļas (n = 252), bet otra pētījuma ilgums bija 30 nedēļas (n = 295), kam sekoja atklāts pētījuma pagarinājums, kurā visi pacienti saņēma ilgstošās darbības eksenatīdu pa 2 mg vienu reizi nedēļā vēl 7 gadus (n = 258). Abos pētījumos abās terapijas grupās HbA_{1c} samazināšanās tika novērota jau pirmajā HbA_{1c} noteikšanā pēc terapijas sākšanas (4. vai 6. nedēļā).

Salīdzinot ar pacientiem, kas eksenatīdu lietoja divas reizes dienā, ilgstošās darbības eksenatīda lietotājiem bija statistiski nozīmīgi lielāks HbA_{1c} samazinājums (4. tabula).

Abos pētījumos pacientiem gan ilgstošās darbības eksenatīda, gan tūlītējās darbības eksenatīda grupā tika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz HbA_{1c} neatkarīgi no cukura diabēta pamatterapijas veida.

Abos pētījumos HbA_{1c} samazinājums līdz ≤ 7% vai < 7% klīniski un statistiski nozīmīgi vairāk radās pētījuma dalībniekiem ilgstošās darbības eksenatīda grupā nekā pacientiem tūlītējās darbības eksenatīda grupā (attiecīgi p < 0,05 un p < 0,0001).

Pacienti gan ilgstošās darbības eksenatīda, gan tūlītējās darbības eksenatīda grupā panāca ķermeņa masas samazināšanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu, taču abu terapijas grupu atšķirība nebija nozīmīga.

Nekontrolētā pētījuma pagarinājumā iekļautajiem pacientiem, kuriem 30. nedēļā tūlītējās darbības eksenatīdu aizstāja ar ilgstošās darbības eksenatīdu (n = 121), 52. nedēļā bija panākts tāds pat HbA_{1c} samazinājums -2,0%, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, kā pacientiem, kuri saņēma ilgstošās darbības eksenatīdu. Visiem pacientiem, kuri pabeidza dalību 7 gadus ilgā, nekontrolētā pētījuma pagarinājumā (n=122 no 258 pacientiem, kuri tika iekļauti pagarinājuma fāzē), HbA_{1c} pakāpeniski palielinājās sākot no 52. nedēļas, bet pēc 7 gadiem joprojām bija samazināts salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību pētījuma sākumā (-1,5%). Pēc 7 gadiem šiem pacientiem saglabājās stabils svara samazinājums.

4. tabula. Divu klīnisko pētījumu, kuros ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar tūlītējās darbības eksenatīda lietošanu kopā ar tikai diētu un fizisko slodzi, metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu un/vai tiazolīndiona grupas līdzekli (paredzēts pacientu terapijai), rezultāti

24 nedēļas ilgais pētījums	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Tūlītējās darbības eksenatīds pa 10 µg divas reizes dienā
n	129	123
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,5	8,4
Pārmaiņa, salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā (± SN)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (± 0,1)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} < 7%	58	30
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	97	94
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 nedēļas ilgais pētījums		
n	148	147
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,3	8,3
Pārmaiņa, salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā (± SN)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	73	57
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	102	102
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05, **p< 0,0001

Ir veikts 26 nedēļas ilgs pētījums ar pieaugušajiem, kurā ilgstošās darbības eksenatīds pa 2 mg salīdzināts ar glargīna insulīnu vienreiz dienā. Salīdzinot ar glargīna insulīna terapiju, ilgstošās darbības eksenatīda lietošana vairāk izmainīja HbA_{1c} līmeni nozīmīgi lielākā pakāpē samazināja vidējo ķermeņa masu un bija saistīta ar retāku hipoglikēmijas epizožu rašanos (5. tabula).

5. tabula. Viena 26 nedēļas ilga pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar glargīna insulīnu, abus līdzekļus lietojot kombinācijā ar metformīnu vienu pašu vai metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (paredzēts pacientu terapijai), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Glargīna insulīns¹
N	233	223
Vidējais HbA_{1c} (%)		
Pētījuma sākumā	8,3	8,3
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Pētījuma sākumā	91	91
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Starpība starp abu terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05

¹ Glargīna insulīns tika dozēts, lai panāktu glikozes koncentrāciju 4,0 - 5,5 mmol/l (72 - 100 mg/dl). Pacientiem glargīna insulīna grupā vidējā glargīna insulīna deva terapijas sākumā bija 10,1 SV/dienā un palielinājās līdz 31,1 SV/dienā.

Pēc 156 nedēļām rezultāti atbilda tiem, kas bija aprakstīti starpziņojumā pēc 26 nedēļām. Salīdzinot ar glargīna insulīna lietošanu, ārstēšana ar ilgstošās darbības eksenatīdu pastāvīgi un nozīmīgi uzlaboja glikēmijas un ķermeņa masas kontroli. Pēc 156 nedēļām drošuma dati atbilda tiem, kas aprakstīti pēc 26 nedēļām.

26 nedēļas ilgā dubultmaskētā pētījumā ilgstošās darbības eksenatīdu salīdzināja ar maksimālo sitagliptīna un pioglitazona dienas devu pieaugušiem pacientiem, kas lietoja arī metformīnu. Visās terapijas grupās HbA_{1c} nozīmīgi samazinājās, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Ilgstošās darbības eksenatīds bija pārāks par sitagliptīnu un pioglitazonu attiecībā uz HbA_{1c} pārmaiņu, salīdzinot ar pētījuma sākumu.

Ilgstošās darbības eksenatīda grupā bija nozīmīgi lielāka ķermeņa masas samazināšanās nekā sitagliptīna grupā. Pioglitazona lietotājiem ķermeņa masa palielinājās (6. tabula).

6. tabula. Viena 26 nedēļas ilga pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds salīdzināts ar sitagliptīnu un ar pioglitazonu, visus līdzekļus lietojot kombinācijā ar metformīnu (terapijai paredzētie pacienti), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg	Sitagliptīns 100 mg	Pioglitazons 45 mg
n	160	166	165
Vidējais HbA_{1c} (%)			
Pētījuma sākumā	8,6	8,5	8,5
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar sitagliptīnu	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar pioglitazonu	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā (mmol/l) (± SN)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Vidējā ķermeņa masa (kg)			
Pētījuma sākumā	89	87	88
Pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (± SN)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar sitagliptīnu	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Starpība starp terapijas grupu vidējām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu (95% TI), salīdzinājums ar pioglitazonu	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, * p< 0,05, **p< 0,0001

28 nedēļas ilgā, dubultmaskētā pētījumā ar pieaugušajiem dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinācija tika salīdzināta ar atsevišķi lietotu dapagliflozīnu un atsevišķi lietotu ilgstošās darbības eksenatīdu pacientiem, kuri lietoja metformīnu. Visās terapijas grupās HbA_{1c} līmenis pazeminājās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Lietojot dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinēto terapiju, tika konstatēts lielāks HbA_{1c} pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, nekā lietojot dapagliflozīnu monoterapijā vai ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (7. tabula).

Lietojot dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombināciju, tika konstatēts ievērojami lielāks ķermeņa masas samazinājums, salīdzinot ar jebkuru no abām zālēm monoterapijā (7. tabula).

7. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma par dapagliflozīnu un ilgstošās darbības eksenatīdu kombinācijā ar metformīnu, salīdzinot ar dapagliflozīnu monoterapijā un ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (ārstēšanai paredzētie pacienti), rezultāti

	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + 10 mg dapagliflozīna QD	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + placebo QD	10 mg dapagliflozīna QD + placebo QW
N	228	227	230
Vidējais HbA1c (%)			
Sākotnēji	9,3	9,3	9,3
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja (\pm SN) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA1c <7%	45	27	19

	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + 10 mg dapagliflozīna QD	2 mg ilgstošās darbības eksenatīda QW + placebo QD	10 mg dapagliflozīna QD + placebo QW
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā tukšā dūšā, salīdzinot ar pētījuma sākumu (mmol/l) (± SN)	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Glikozes līmeņa pārmaiņa plazmā (vidējā) 2 h pēc maltītes koncentrācija, salīdzinot ar pētījuma sākumu (mmol/l) (± SN)	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Ķermeņa masa, vidēji (kg)			
Sākotnēji	92	89	91
Pārmaiņas no sākotnējā rādītāja (±SN) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp kombināciju un zālēm ar vienu aktīvo vielu (95 % TI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QD= vienreiz dienā, QW= vienreiz nedēļā, SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, N=pacientu skaits.

^aPielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem, ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA1c apakšgrupu (< 9,0% vai ≥ 9,0%), nedēļu, un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovariantu.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Visas p vērtības ir atbilstoši kardinalitātei korigētas p vērtības.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

28 nedēļas ilgā dubultmaskētā pētījumā ar pieaugušajiem ilgstošās darbības eksenatīds, ko pievienoja glargīna insulīnam vai glargīna insulīnam kopā ar metformīnu, tika salīdzināts ar glargīna insulīnam vai glargīna insulīnam kopā ar metformīnu pievienotu placebo. Glargīna insulīna devu noteica, lai panāktu 4,0 līdz 5,5 mmol/l (72 līdz 99 mg/dl) glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā. Ilgstošās darbības eksenatīds vairāk, nekā placebo pazemināja HbA_{1c} līmeni no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai (8. tabula).

Ilgstošās darbības eksenatīds vairāk nekā placebo samazināja ķermeņa masu 28. nedēļā (8. tabula).

8. tabula. Viena 28 nedēļas ilga pētījuma, kurā ilgstošās darbības eksenatīds tika salīdzināts ar placebo, lietojot kombinācijā tikai ar glargīna insulīnu vai ar glargīna insulīnu un metformīnu (terapijai paredzētie pacienti), rezultāti

	Ilgstošās darbības eksenatīds 2 mg + glargīna insulīns^a	Placebo + glargīna insulīns^a
N	230	228
HbA_{1c} vidējā vērtība (%)		
Sākotnējais rādītājs	8,5	8,5
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacienti (%), kuriem panākts HbA_{1c} \leq7%^c	33*	7
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais rādītājs	94	94
Pārmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (\pm SN) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-1,52* (-2,19, -0,54)	
Glikozes līmeņa plazmā 2 stundas pēc maltītes pārmaiņas, salīdzinot ar vērtību pētījumā sākumā (mmol/l) (\pm SN)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirība (vidējā) starp terapijas veidiem (95 % TI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=pacientu skaits katrā no terapijas grupām, SN = standartnovirze, TI= ticamības intervāls, *p vērtība <0,001 (korigēta atbilstoši kardinalitātei).

- Insulīna vidējās dienas devas mazāko kvadrātu vidējo vērtību izmaiņas bija 1,6 vienības ilgstošās darbības eksenatīda grupā un 3,5 vienības placebo grupā.
- Pielāgotās mazāko kvadrātu vidējās vērtības un pārmaiņu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, atšķirības starp terapijas grupām 28. nedēļā ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (JMAM), ieskaitot terapiju, reģionu, sākotnējā HbA_{1c} apakšgrupu (< 9,0% vai \geq 9,0%), SU sākotnējās lietošanas apakšgrupu (jā vai nē), nedēļu un terapijas attiecīgajā nedēļā mijiedarbību kā fiksētus faktorus, bet sākotnējo rādītāju kā kovarātu. Glikozes līmeņa plazmā 2 stundas pēc maltītes absolūtās izmaiņas 28. nedēļā ir modelētas līdzīgi, izmantojot ANCOVA.
- Visi pacienti bez beigu datiem tiek uzskatīti par tādiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz terapiju.
- Pēc maltītes tolerances standarta testa.

Analīzēs nav iekļauti mērījumi pēc glābējterapijas un pēc priekšlaicīgas pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Kardiovaskulārs novērtējums

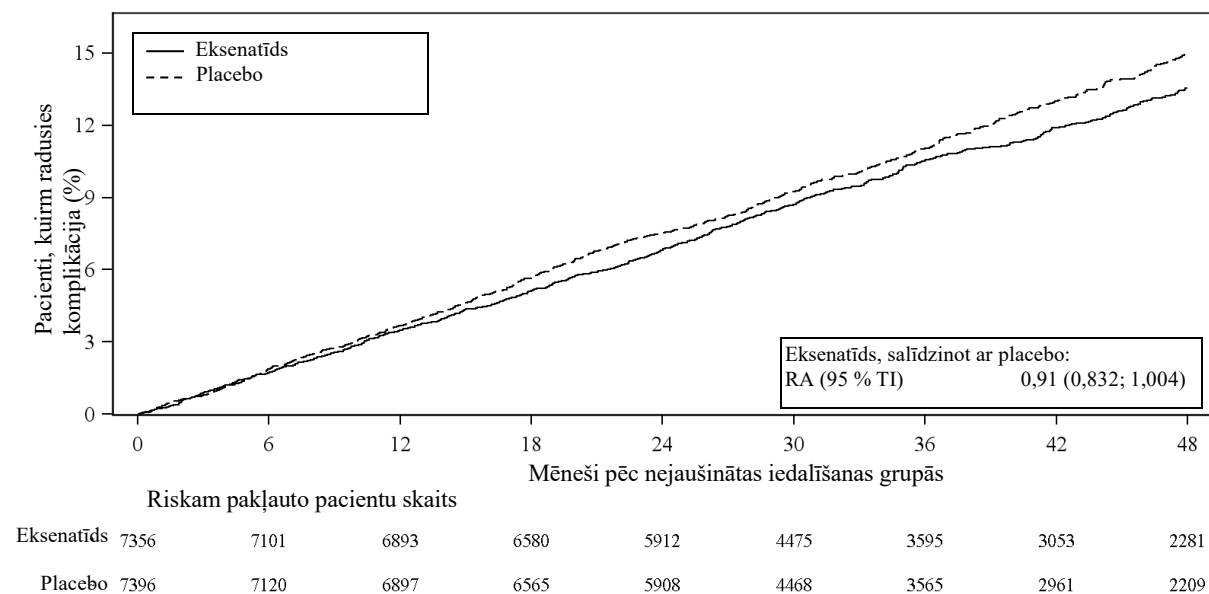
EXSCEL bija pragmatisks kardiovaskulāro (KV) iznākumu pētījums par pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un jebkādu KV riska pakāpi. Pavisam 14 752 pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti pētījuma grupās vai nu ilgstošās darbības eksenatīda lietošanai pa 2 mg vienreiz nedēļā, vai arī placebo lietošanai, pētāmo terapiju pievienojot pacienta jau lietotajai parastajai

terapijai, kas varēja ietvert arī SGLT2 inhibitorus. Pacienti tika novēroti tāpat, kā parastā klīniskā praksē, un novērošanas ilguma mediāna bija 38,7 mēneši, bet terapijas ilguma mediāna – 27,8 mēneši. Pētījuma beigās organisma stāvokļa galvenie rādītāji bija zināmi 98,9% un 98,8% pacientu attiecīgi ilgstošās darbības eksnatīda grupā un placebo grupā. Vidējais pacientu vecums, iestājoties pētījumā, bija 62 gadi (8,5% pacientu vecums bija ≥ 75 gadi). Aptuveni 62% dalībnieku bija vīrieši. Vidējais KMI bija $37,2 \text{ kg/m}^2$, un vidējais cukura diabēta ilgums bija 13,1 gads. Vidējais HbA_{1c} bija 8,1%. Aptuveni 49,3% dalībnieku bija viegli nieru darbības traucējumi (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] no ≥ 60 līdz $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), bet 21,6% - vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ no ≥ 30 līdz $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Visā pētījuma populācijā 26,9% pacientu iepriekš nebija bijušas KV komplikācijas, bet 73,1% dalībnieku bija bijusi vismaz viena KV komplikāciju epizode.

Primārais drošuma (līdzvērtīguma) un iedarbīguma (pārākuma) mērķa kritērijs EXSCCEL pētījumā bija laiks līdz pirmajam apstiprinātajam nopietnajam nevēlamajam kardiālajam notikumam (*Major Adverse Cardiac Event - MACE*) – ar kardiovaskulāru (KV) cēloni saistītai nāvei, neletālam miokarda infarktā (MI) vai neletālam insultam. Visu cēloņu izraisītā mirstība bija sākotnējais vērtējais sekundārais mērķa kritērijs.

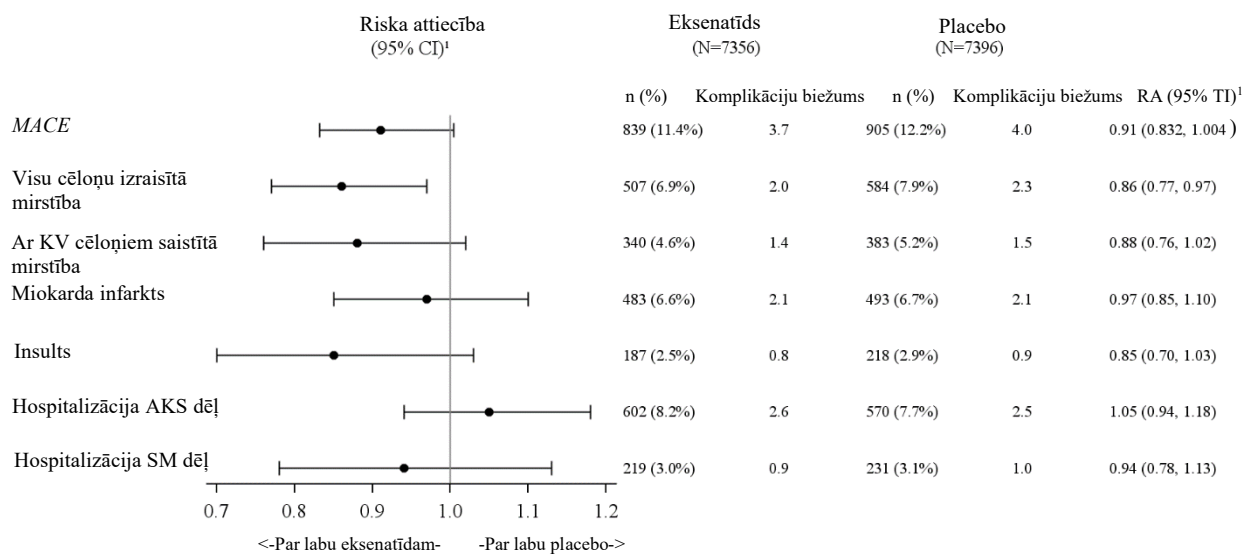
Pēc pievienošanas jau lietotajai parastajai terapijai ilgstošās darbības eksnatīds pacientiem ar 2. tipa diabētu nepalielināja kardiovaskulāro risku, salīdzinot ar placebo (RA: 0,91; 95 % TI: 0,832; 1,004; $P < 0,001$ līdzvērtīguma salīdzinājumam, skatīt 1. attēlu). Iepriekš noteiktā apakšgrupas analizē EXSCCEL pētījumā pacientiem ar sākotnēji aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [aGFĀ] $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ MACE riska attiecība bija 0,86 (95% TI: 0,77–0,97) un pacientiem ar sākotnējo [aGFĀ] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ attiecīgi 1,01 (95% TI: 0,86–1,19). Primārā saliktā un sekundārā kardiovaskulārā mērķa kritērija rezultāti redzami 2. attēlā.

1. attēls. Laiks līdz pirmajai izpriestajai MACE (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



RA = riska attiecība, TI = ticamības intervāls

2. attēls. Intervālu grafiks – primāro un sekundāro mērķa kritēriju analīze (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



AKS=akūts koronārs sindroms; TI=ticamības intervāls; KV=kardiovaskulārs; SM=sirds mazspēja; RA=riska attiecība; MACE=major adverse cardiac event (nopietns nevēlams kardiāls notikums); MI=miokarda infarkts; n=to pacientu skaits, kuriem radās komplikācija; N=pacientu skaits terapijas grupā.

¹ RA (aktīvā terapija/placebo) un TI ir balstīti uz Cox proporcionālo risku regresijas modeli, kas stratificēts pēc iepriekš notikušas KV komplikācijas ar terapijas grupu tikai kā izskaidrojošo faktoru.

Ilgstošas darbības eksenatīda grupā nepieciešamība papildus lietot hipoglikemizējošas zāles (pēc kopējās iedarbības koriģētā sastopamība – 10,5 uz 100 pacientgadiem) samazinājās par 33%, salīdzinot ar placebo grupu (pēc kopējās iedarbības koriģētā sastopamība – 15,7 uz 100 pacientgadiem). Klīniskā pētījuma gaitā tika novērota HbA_{1c} samazināšanās, un kopējā atšķirība starp terapijas grupām bija -0,53% (ilgstošas darbības eksenatīds, salīdzinot ar placebo).

Ķermeņa masa

Ilgstošas darbības eksenatīda zāļu formu pētījumos novērota ķermeņa masas samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Šī ķermeņa masas samazināšanās novērota neatkarīgi no sliktas dūšas rašanās, lai arī ķermeņa masas samazinājums lielāks bija to pacientu grupā, kuriem bija slikta dūša (vidējais samazinājums par 1,9 kg līdz 5,2 kg pacientiem ar sliktu dūšu, salīdzinot ar – 1,0 kg līdz - 2,9 kg pacientiem bez sliktas dūšas).

Glikozes līmenis plazmā/serumā

Ilgstošas darbības eksenatīda lietošana izraisīja nozīmīgu glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā/serumā tukšā dūšā, šāda samazināšanās tika novērota jau pēc 4 nedēļām. Placebo kontrolētajā pētījumā, kurā izmantoja glargīna insulīnu, glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 28. nedēļai bija -0,7 mmol/l ilgstošās darbības eksenatīda grupā un - 0,1 mmol/l placebo grupā. Papildus tika novērota arī pēcmaltītes koncentrācijas samazināšanās. Ar abām ilgstošas darbības eksenatīda zāļu formām glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā uzlabojums saglabājās visu 52 nedēļu garumā.

Bēta šūnu darbība

Ilgstošas darbības eksenatīda zāļu formu klīniskie pētījumi liecina par bēta šūnu darbības uzlabošanos, izmantojot tādus rādītājus kā homeostāzes modeļa novērtējumus (HOMA-B). Ietekme uz bēta šūnu darbību saglabājās visas 52 nedēļas.

Asinsspiediens

Ilgstošas darbības eksenatīda zāļu formu pētījumos tika novērota sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās (par 0,8 mmHg līdz 4,7 mmHg). 30 nedēļas ilgā pētījumā, kurā salīdzināmais līdzeklis bija tūlītējās darbības eksenatīds, gan ilgstošās darbības eksenatīds, gan tūlītējās darbības eksenatīds ievērojami samazināja sistolisko asinsspiedienu (attiecīgi par 4,7±1,1 mmHg un 3,4±1,1 mmHg),

salīdzinot ar sākuma stāvokli, bet atšķirības starp terapijas grupām nebija būtiskas. Asinsspiediena pazeminājums saglabājās visas 52 nedēļas.

Ar placebo kontrolētajā pētījumā, kurā izmantoja glargīna insulīnu, sistoliskā asinsspiediena izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 28 nedēļai bija -2,6 mmHg ilgstošās darbības eksenatīda grupā un -0,7 mmHg placebo grupā.

Dapagliflozīna un ilgstošās darbības eksenatīda kombinētā terapija izraisīja ievērojami lielāku sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu 28. nedēļā (-4,3 ±0,8 mmHg), salīdzinot ar ilgstošās darbības eksenatīdu monoterapijā (-1,2 ±0,8 mmHg, p < 0,01) un dapagliflozīnu monoterapijā (- 1,8 ±0,8 mmHg, p < 0,05).

Lipīdu līmenis tukšā dūšā

Ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formām nav konstatēta negatīva ietekme uz lipīdu raksturlielumiem.

Pediatrikā populācija

2 mg ilgstošās darbības eksenatīda lietošanas vienu reizi nedēļā efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar placebo lietošanas efektivitāti un drošumu ir vērtēts randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā paralēlu grupu pētījumā pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts un kuri tika ārstēti, izmantojot tikai diētu un fiziskus vingrinājumus vai papildus lietojot arī stabilas perorālo pretidiabēta līdzekļu un/vai insulīna devas. Pēc 24 nedēļām tika konstatēts, ka ilgstošās darbības eksenatīds bija pārāks par placebo, samazinot HbA_{1c} līmeni (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Viena 24 nedēļas ilga pētījuma rezultāti pēc ilgstošās darbības eksenatīda un placebo salīdzināšanas, tos lietojot pusaudžiem un par 10 gadiem vecākiem bērniem (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)

	Ilgstošās darbības eksenatīds pa 2 mg QW	Placebo QW
Ārstētā populācija (N)	58	24
Vidējais HbA_{1c} līmenis (%)		
Sākotnējais rādītājs	8,11	8,22
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (± SN)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Vidējā glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā (mmol/l)		
Sākotnējais rādītājs	9,24	9,08
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (± SN)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^b	-1,2 (-2,72 līdz 0,32)	
Vidējā ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais rādītājs	100,33	96,96
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (± SN)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Pārmaiņu no sākotnējā rādītāja vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) ^b	-1,22 (-3,59 līdz 1,15)	
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni < 7,0%	31,0%	8,3%
To pacientu daļa, kuri bija sasnieguši HbA_{1c} līmeni ≤ 6,5%	19,0%	4,2%
To pacientu daļa, kuri bija	19,0%	4,2%

	Ilgstošas darbības eksenatīds pa 2 mg QW	Placebo QW
sasnieguši HbA_{1c} līmeni < 6,5%		

*p = 0,012

^a Pielāgotās mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām katrā vizītē ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM), ieskaitot terapijas grupu, reģionu, vizīti, terapijas grupu pēc vizītes mijiedarbību, sākotnējo HbA_{1c} līmeni un sākotnējo HbA_{1c} līmeni pēc vizītes mijiedarbības kā fiksētus faktorus, izmantojot nestrukturētu kovariātu matricu.

^b Pielāgotās mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības un pārmaiņu no sākotnējā rādītāja atšķirības starp terapijas grupām katrā vizītē ir modelētas, izmantojot jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM), ieskaitot terapijas grupu, reģionu, vizīti, terapijas grupu pēc vizītes mijiedarbību, sākotnējās vērtības, skrīninga HbA_{1c} līmeni (< 9,0% vai ≥ 9,0%) un sākotnējās vērtības pēc vizītes mijiedarbības kā fiksētus faktorus, izmantojot nestrukturētu kovariātu matricu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Eksenatīda absorbcijas īpašības atspoguļo ilgstošās darbības eksenatīda zāļu formas ilgstošās darbības īpašības. Pēc nonākšanas asinsritē eksenatīds izkļiedējas un eliminējas atbilstoši zināmajām tā sistēmiskajām farmakokinētiskajām īpašībām (kas raksturotas šajā apakšpunktā).

Uzsūkšanās

Pēc 2 mg Bydureon BCise ievadīšanas reizi nedēļā 2 nedēļu laikā vidējā eksenatīda koncentrācija pārsniedz mazāko efektīvo koncentrāciju (~ 50 pg/ml), un līdz 8. nedēļai vidējā eksenatīda koncentrācija plazmā pakāpeniski palielinās. Turpmāk saglabājas eksenatīda koncentrācija aptuveni 153-208 pg/ml, kas liecina, ka sasniegta līdzsvara koncentrācija. Vienu nedēļu ilgā devu starplaikā eksenatīda līdzsvara koncentrācija saglabājas, turklāt svārstības no maksimālās līdz zemākai koncentrācijai pirms nākamās devas ievadīšanas ir minimālas, salīdzinot ar šo vidējo terapeitisko koncentrāciju.

Izkliede

Vidējais šķietamais eksenatīda izkļiedes tilpums pēc vienas eksenatīda devas subkutānas ievadīšanas ir 28 l.

Biotransformācija un eliminācija

Neklīniskos pētījumos pierādīts, ka eksenatīds tiek izvadīts ar glomerulārās filtrācijas palīdzību, kam seko proteolītiska noārdīšanās. Vidējais šķietamais eksenatīda klīrens ir 9 l/h. Šis eksenatīda farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no devas. Aptuveni 10 nedēļas pēc ilgstošās darbības eksenatīda terapijas pārtraukšanas vidējā eksenatīda koncentrācija plazmā samazinājās zem mazākās noteicamās koncentrācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli nieru darbības rādītāji, Bydureon BCise saņemošiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ no 30 līdz 89 ml/min/1,73 m²) nenovēroja klīniski nozīmīgas eksenatīda koncentrācijas līdzsvara fāzē vai panesamības atšķirības.

Aknu mazspēja

Nav veikti farmakokinētiski pētījumi, kuros piedalījušies pacienti ar aknu mazspēju. Eksenatīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm; tādēļ nav sagaidāms, ka aknu disfunkcija varētu ietekmēt eksenatīda koncentrāciju asinīs.

Dzimums, rase un ķermeņa masa

Dzimumam, rasei un ķermeņa masai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz eksenatīda farmakokinētiku.

Vecāki cilvēki

Dati par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti, taču neliecina par izteiktām eksenatīda kopējās iedarbības pārmaiņām, vecumam palielinoties līdz aptuveni 75 gadiem.

Tūlītējās darbības eksenatīda farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, piecpadsmit gados vecākiem cilvēkiem, vecumā no 75 līdz 85 gadiem, eksenatīda (10 µg) lietošana izraisīja eksenatīda vidējā AUC palielināšanos par 36%, salīdzinot ar piecpadsmit 45 - 65 gadus veciem pētījuma dalībniekiem; tas, domājams, saistīts ar vājāku nieru darbību lielāka vecuma pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas analīze pusaudžiem un bērniem vecumā no 10 gadiem, kuriem ir 2. tipa cukura diabēts, parādīja, ka ilgstošas darbības eksenatīda lietošana pa 2 mg izraisa iedarbību, kas līdzīga pieaugušajiem novērotajai šo zāļu iedarbībai.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tūlītējas darbības eksenatīda vai ilgstošas darbības eksenatīda zāļu formu farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām un pelēm lietojot ilgstošās darbības GLP-1 receptoru agonistus, ir novēroti vairogdziedzera audzēji. 2 gadus ilgā ilgstošās darbības eksenatīda kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika novērots palielināts C-šūnu adenomu un C-šūnu karcinomu biežums, lietojot devas, kuras atbilstoši AUC ≥ 2 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkam. Šo atklājumu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Eksenatīda pētījumi ar dzīvniekiem neliecināja par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti; lielām eksenatīda devām bija ietekme uz skeletu, un tās samazināja augļa un jaundzimušā augšanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Nesējviela

Vidējas virknes triglicerīdi

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Pirms lietošanas pildspalvveida šļircēs līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida šļircēs jāuzglabā guļus stāvoklī.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Suspensija ir iepakota I hidrolītiskās klases 2 ml stikla kartridžā, kura viens gals noslēgts ar (brombutila) gumijas blīves/uzgaļa kombināciju (kombinēto blīvi) un kura otrs gals ir ar (brombutila) gumijas virzuli. Gatavās zāles ir komplekss, ko veido pildspalvveida šļircē ievietots ar suspensiju pildīts kartridžs. Pildspalvveida šļirce satur integrētu adatu.

Iepakojumu lielums pa 4 vienas devas pildspalvveida pilnšļircēm (BCise).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Veselības aprūpes speciālistam ir jāapmāca pacienti un aprūpētāji.

BCise pildspalvveida šļirce vismaz 15 minūtes pirms injekcijas jāizņem no ledusskapja un jāpatur uz līdzenas virsmas. Suspensija jā sajauk, vismaz 15 sekundes intensīvi kratot. Pirms lietošanas suspensija vizuāli jāpārbauda. Suspensiju drīkst lietot tikai tad, ja tā ir vienmērīgi sajaukusies, balta līdz pelēkbalta un duļķaina un ja pildspalvveida šļirces lodziņa malās, apakšā vai augšā nav redzamas baltas zāles. Pēc tam, kad suspensija ir pilnīgi sajaukusies, nekavējoties jāpabeidz sagatavošanās un suspensija jāinjicē subkutāni. Sīkāku informāciju par suspensiju un ievadīšanu skatīt lietošanas instrukcijā un norādījumos par lietošanu.

Pacients ir jāapmāca, kā pēc katras injekcijas droši izmest pildspalvveida šļirces.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/696/005-006

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte - 4 vienas devas komplekti

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai exenatide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Vienā flakonā ir 2 mg eksenatīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris

poli (D,L-laktīda-koglikolīds)

saharoze

Šķīdinātājs:

nātrijs karmeloze

nātrijs hlorīds

polisorbāts 20

nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts

ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

Vienā kastītē ir 4 vienas devas komplekti:

1 vienas devas komplekts satur:

1 flakonu ar 2 mg eksenatīda

1 pilnšļirci ar 0,65 ml šķīdinātāja

1 flakona savienotāju

2 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.

Subkutānai lietošanai.

Bydureon injekcija jāveic tūlīt pēc pulvera suspendēšanas šķīdinātājā.

Vienu reizi nedēļā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pirms lietošanas komplektu līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/696/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE, DAUDZPAKU IEPAKOJUMS 3 x (4 VIENAS DEVAS KOMPLEKTI) – BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai exenatide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Vienā flakonā ir 2 mg eksenatīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris

poli (D,L-laktīda-koglikolīds)

saharoze

Šķīdinātājs

nātrijs karmeloze

nātrijs hlorīds

polisorbāts 20

nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts

ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

Daļa no daudzpacku iepakojuma ar 3 x (4 vienas devas komplektiem). Nedrīkst pārdot atsevišķi.

Vienā kastītē ir 4 vienas devas komplekti:

1 vienas devas komplekts satur:

1 flakonu ar 2 mg eksenatīda

1 pilnšļirci ar 0,65 ml šķīdinātāja

1 flakona savienotāju

2 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.

Subkutānai lietošanai.

Bydureon injekcija jāveic tūlīt pēc pulvera suspendēšanas šķīdinātājā.

Vienu reizi nedēļā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pirms lietošanas komplektu līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/696/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE, DAUDZPAKU IEPAKOJUMĀ IR 3 X (4 VIENAS DEVAS KOMPLEKTI) – AR *BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai exenatide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Vienā flakonā ir 2 mg eksenatīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris

poli (D,L-laktīda-koglikolīds)

saharoze

Šķīdinātājs:

nātrijs karmeloze

nātrijs hlorīds

polisorbāts 20

nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts

ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

Daudzpacku iepakojums ar 3 x (4 vienas devas komplektiem). Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.

Subkutānai lietošanai.

Bydureon injekcija jāveic tūlīt pēc pulvera suspendēšanas šķīdinātājā.

Vienu reizi nedēļā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pirms lietošanas komplektu līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/696/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Bydureon 2 mg pulveris injekcijām
exenatide
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 mg

6. CITA

AstraZeneca AB

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĶĪDINĀTĀJA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Bydureon šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,65 ml

6. CITA

AstraZeneca AB

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (IEPAKOJUMS AR 4 VIENAS DEVAS PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
pildspalvveida pilnšļircē
exenatide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā pilnšļircē ir 2 mg eksenatīda. Pēc suspensijas pagatavošanas ir iespējams ievadīt 2 mg/0,65 ml lielu devu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Pulveris
poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Šķīdinātājs:
karmelozes nātrijs sāls
nātrijs hlorīds;
polisorbāts 20
nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
dinātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts
ūdens injekcijām
nātrijs hidroksīds

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
Četras vienas devas pilnšļircēs
Viena rezerves injekciju adata

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.
Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai
Bydureon injicēt tūlīt pēc samaisīšanas.
Vienreiz nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Šīs pilnšļirces pirms lietošanas ne ilgāk kā četras nedēļas ir atļauts uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/696/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE, DAUDZPAKU IEPAKOJUMĀ 3 X (ČETRAS PILNŠĪRČES AR VIENU DEVU) – BEZ *BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
pildspalvveida pilnšīrčē
exenatide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā pilnšīrčē ir 2 mg eksenatīda. Pēc suspensijas pagatavošanas ir iespējams ievadīt 2 mg/0,65 ml lielu devu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Pulveris
poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Šķīdinātājs
karmelozes nātrijs sāls
nātrijs hlorīds
polisorbāts 20
nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
dinātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts
ūdens injekcijām
nātrijs hidroksīds

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
Četras vienas devas pilnšīrčes daudzpaku iepakojuma daļa, nepārdot atsevišķi
Viena rezerves injekciju adata

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.
Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai
Bydureon injicēt tūlīt pēc samaisīšanas.
Vienreiz nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Šīs pilnšļirces pirms lietošanas ne ilgāk kā četras nedēļas ir atļauts uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/696/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

DAUDZPAKU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE 3 X (ČETRAS PILNŠĻIRCES AR VIENU DEVU) – AR *BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
pildspalvveida pilnšļircē
exenatide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 2 mg eksenatīda. Pēc suspensijas pagatavošanas ir iespējams ievadīt 2 mg/0,65 ml lielu devu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Pulveris
poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Šķīdinātājs
karmelozes nātrijs sāls
nātrijs hlorīds
polisorbāts 20
nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
dinātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts
ūdens injekcijām
nātrijs hidroksīds

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
Daudzpacku iepakojums – 12 (trīs iepakojumi pa četrām) vienas devas pildspalvveida pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.
Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai
Bydureon injicēt tūlīt pēc samaisīšanas.
Vienreiz nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Šīs pilnšļirces pirms lietošanas ne ilgāk kā četras nedēļas ir atļauts uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/696/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES KĀTA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai
pildspalvveida pilnšļircē
exenatide
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 mg

6. CITA

AstraZeneca AB

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (IEPAKOJUMS AR 4 VIENAS DEVAS PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
exenatidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Ar katru pilnšļirci var ievadīt 2 mg eksenaīda, kas ir 0,85 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Pulveris
poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Nesējviela
Vidējas virknes triglicerīdi (MCT)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām
4 vienas devas pildspalvveida pilnšļircēs (BCise)
BCise

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.
Tikai vienreizējai lietošanai
Vienreiz nedēļā
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Bydureon injicēt tūlīt pēc samaisīšanas un sagatavošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Šo pildspalvveida pilnšļirci pirms lietošanas ne ilgāk kā četras nedēļas ir atļauts uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirce jāglabā guļus stāvoklī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/696/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Bydureon bcise

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

**DAUDZPAKU IEPAKOJUMA IEKŠĒJĀ KASTĪTE (IEPAKOJUMS AR 4 VIENAS DEVAS PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCĒM) –
BEZ BLUE BOX**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
exenatidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Ar katru pilnšļirci var ievadīt 2 mg eksenatīda, kas ir 0,85 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Pulveris
poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Nesējviela
Vidējas virknes triglicerīdi (MCT)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām

4 vienas devas pildspalvveida pilnšļircēs (BCise). Daudzpacku iepakojuma sastāvdaļa, atsevišķi pārdot nedrīkst.

BCise

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz nedēļā

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

Bydureon injicēt tūlīt pēc samaisīšanas un sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Šo pildspalvveida pilnšļirci pirms lietošanas ne ilgāk kā četras nedēļas ir atļauts uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirce jāglabā guļus stāvoklī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/696/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

bydureon bcise

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**DAUDZPAKU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE 3x (IEPAKOJUMS AR 4 VIENAS DEVAS PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCĒM) –
AR BLUE BOX**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
exenatidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Ar katru pilnšļirci var ievadīt 2 mg eksenatīda, kas ir 0,85 ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas
Pulveris
poli (D,L-laktīda-koglikolīds)
saharoze

Nesējviela
Vidējas virknes triglicerīdi (MCT)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām
Daudzpacku iepakojums – 12 (trīs iepakojumi pa četrām) vienas devas pildspalvveida pilnšļircēs
(BCise).
BCise

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ievērot lietotājam paredzētos norādījumus par devas sagatavošanu un injekciju.
Tikai vienreizējai lietošanai
Vienreiz nedēļā
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Bydureon injicēt tūlīt pēc samaisīšanas un sagatavošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Šo pildspalvveida pilnšļirci pirms lietošanas ne ilgāk kā četras nedēļas ir atļauts uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirce jāglabā guļus stāvoklī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/696/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

bydureon bcise

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
exenatidum
s.c.
BCise

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 mg

6. CITA

AstraZeneca AB

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošas darbības injekciju suspensijas pagatavošanai exenatide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bydureon un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bydureon lietošanas
3. Kā lietot Bydureon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bydureon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bydureon un kādam nolūkam to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu eksenatīdu. Tas ir ar injekciju ievadāmas zāles, kuras lieto, lai uzlabotu cukura līmeņa kontroli asinīs pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles lieto kombinācijā ar sekojošām pretdiabēta zālēm: metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tiazolidīndiona grupas līdzekli (kombinēta terapija, vienlaikus lietojot tiazolidīndionu, ir pētīta tikai pieaugušiem pacientiem), SGLT2 inhibitoriem un/vai ilgstošas darbības insulīnu. Ārsts šīs zāles Jums tagad parakstījis kā papildu līdzekli, lai labāk kontrolētu cukura līmeni asinīs. Turpiniet ievērot savu diētu un fizisko vingrojumu plānu.

Jums ir cukura diabēts, jo Jūsu organisms nespēj saražot pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai arī Jūsu organisms nespēj pareizi izmantot insulīnu. Šīs zāles palīdz organismam pastiprināt insulīna veidošanos, ja cukura līmenis asinīs ir augsts.

2. Kas Jums jāzina pirms Bydureon lietošanas

Nelietojiet Bydureon šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret eksenatīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šīs zāles lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu par tālāk minēto.

- Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var rasties ļoti zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Regulāri kontrolējiet glikozes līmeni asinīs. Vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai, ja neesat pārliccināts, vai kādas no citām Jūsu zālēm nesatur sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts vai diabētiska ketoacidoze, šīs zāles nedrīkst lietot
- kā šīs zāles jāinjicē. Tās jāinjicē ādā, to nedrīkst injicēt vēnā vai muskulī.
- Ja Jums ir smagi kuņģa iztukšošanās traucējumi (tai skaitā gastroparēze) vai gremošanas traucējumi, šo zāļu lietošana nav ieteicama. Šo zāļu aktīvā viela aizkavē kuņģa iztukšošanos, tādēļ uzņemtā pārtika daudz lēnāk tiek izvadīta no kuņģa.
- ja Jums kādreiz ir bijis aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (skatīt 4. punktu).
- Ja Jūs pārāk strauji zaudējat ķermeņa masu (vairāk par 1,5 kg nedēļā), pārrunājiet to ar savu ārstu, jo tas var radīt problēmas, piemēram, žultsakmeņus.
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai ja Jums tiek veikta dialīze, šīs zāles nav ieteicams lietot

Bydureon nav insulīns un tādēļ to nedrīkst izmantot insulīna aizstāšanai.

Bērni un pusaudži

Bydureon var lietot pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma. Dati par šo zāļu lietošanu bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Citas zāles un Bydureon

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot:

- citām zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, piemēram, zālēm ar līdzīgu darbības mehānismu kā Bydureon (piemēram, liraglutīdu un citas eksenatīdu saturošas zāles), jo šo zāļu lietošana ar Bydureon nav ieteicama.
- zālēm, ko lieto asins šķīdināšanai (antikoagulantiem), piemēram, varfarīnu, jo Jums būs nepieciešama papildu INR (asins reces parametra) izmaiņu uzraudzība terapijas ar šīm zālēm uzsākšanas laikā
- zālēm, kuras satur sulfonilurīnvielas atvasinājumu, jo, kombinējot ar Bydureon, var rasties zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- ja Jūs lietojat insulīnu, ārsts Jums pastāstīs, kā samazināt insulīna devu un ieteiks Jums biežāk kontrolēt cukura līmeni asinīs, lai izvairītos no hiperglikēmijas (augsta cukura līmeņa asinīs) un diabētiskās ketoacidozes (diabēta komplikācijas, kas rodas, kad organisms nespēj sadalīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, tādēļ nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā un vismaz 3 mēnešus pirms plānotās grūtniecības.

Nav zināms, vai eksenatīds izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles barošanas ar krūti laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jālieto kontraceptīvie līdzekļi, ja Jums potenciāli var iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Hipoglikēmija var mazināt Jūsu spēju koncentrēties. Lūdzu, atceraties to visos gadījumos, kad varat radīt risku sev vai citiem (piemēram, vadot transportlīdzekli vai lietojot mehānismus).

Svarīga informācija par Bydureon sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Bydureon

Vienmēr lietojiet Bydureon tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai.

Šīs zāles jāinjicē vienu reizi nedēļā, jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Šīs zāles jāinjicē vēdera, augšstilba (ciskas) vai augšdelma mugurējās virsmas ādā (subkutāna injekcija). Neinjicēriet vēnā vai muskulī.

Jūs varat ievadīt zāles vienā un tajā pašā ķermeņa apvidū katru nedēļu. Tomēr izvēlieties citu injekcijas vietu šajā apvidū.

Nekad nejauciet (nemaisiet) insulīnu un Bydureon vienā injekcijā. Ja abas zāles ir jāievada vienlaicīgi, veiciet divas atsevišķas injekcijas. Jūs abas injekcijas drīkstat ievadīt vienā un tajā pašā ķermeņa apvidū (piemēram, vēdera rajonā), taču injekcijas nedrīkst ievadīt vienu blakus otrai. Regulāri pārbaudiet glikozes līmeni asinīs, sevišķi svarīgi to ir veikt, ja lietojat arī sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

Ievērojiet pievienotos “Norādījumus lietotājam” par Bydureon injicēšanu

Pirms lietosiet šīs zāles pirmo reizi ārstam vai cukura diabēta slimnieka aprūpes mātai vajadzētu Jūs apmācīt, kā to injicēt.

Pirms injekcijas pārbaudiet, vai šļircē esošais šķidrums ir dzidrs un nesatur daļiņas. Pēc samaisīšanas suspensiju drīkst lietot tikai tad, ja maisījums ir balts līdz pelēkbalts un duļķains. Ja uz flakona sieniņas vai dibena redzat sausa pulvera pikas, zāles NAV labi samaisītas. Vēlreiz kārtīgi sakratiet, līdz ir labi samaisīts.

Šīs zāles jāinjicē uzreiz pēc pulvera samaisīšanas ar šķīdinātāju.

Katras injekcijas veikšanai izmantojiet jaunu injekcijas adatu, bet pēc lietošanas to izmetiet kā Jūsu ārsts vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsa norādījusi.

Ja esat lietojis Bydureon vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis pārāk daudz šīs zāles, vispirms konsultējieties ar savu ārstu, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Pārāk daudz šo zāļu var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, reiboni vai simptomus, kas rodas, ja asinīs ir pārāk zems cukura līmenis (skatīt 4. punktu).

Ja esat aizmirsis lietot Bydureon

Jūs varat izvēlēties noteiktu dienu, kurā vienmēr plānojat veikt sev Bydureon injekciju.

Ja deva ir izlaista, un līdz Jūsu nākamās devas ievadīšanai ir 3 dienas vai vairāk, izlaistā deva ir jāievada tiklīdz tas ir iespējams. Pie nākamās injekcijas varat atgriezties pie savas izvēlētās injekciju dienas. Ja deva ir izlaista un Jūsu nākamā deva ir jāievada jau pēc 1 vai 2 dienām, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo kā parasti, tajā dienā, kad to bija paredzēts ievadīt. Jūs varat arī mainīt savu izvēlto injekcijas dienu, ja vien Jūsu iepriekšējā deva tika ievadīta pirms vismaz 3 dienām.

Neievadiet divas Bydureon devas, ja starplaiks ir mazāks par 3 dienām.

Ja neesat pārliecināts, ka esat saņēmis pilnu Bydureon devu

Ja neesat pārliecināts, vai esat saņēmis pilnu devu, neinjicēriet citu šo zāļu devu, vienkārši lietojiet to nākamajā nedēļā atbilstoši plānam.

Ja pārtraucat lietot Bydureon

Ja domājat, ka Jums vajadzētu pārtraukt šo zāļu lietošanu, lūdzu, vispirms konsultējieties ar savu ārstu. Šo zāļu lietošanas pārtraukšana var ietekmēt cukura līmeni Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Reti ir ziņots par **smagām alerģiskām reakcijām** (anafilaksi) (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 cilvēkiem).

Jums nekavējoties jāapmeklē ārsts, ja rodas šādi simptomi:

- sejas, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma),
- paaugstināta jutība (izsitumi, nieze un kakla, sejas, mutes vai rīkles audu strauja pietūkšana),
- apgrūtināta rīšana,
- nātrene un apgrūtināta elpošana.

Pacientiem, kas lietojuši šīs zāles, retākos gadījumos (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem) ziņots par **aizkuņģa dziedzera iekaisuma** (pankreatīta) gadījumiem. Pankreatīts var būt nopietna, iespējami dzīvībai bīstama saslimšana.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums kādreiz ir bijis pankreatīts, žultsakmeņi, cietāt no alkoholisma vai bijis ļoti augsts triglicerīdu līmenis. Šajos gadījumos var palielināties pankreatīta rašanās vai atkārtotas rašanās risks neatkarīgi no šo zāļu lietošanas.
- Pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas **smagas un nepārejošas** sāpes vēderā ar vemšanu vai bez tās, jo Jums varētu būt aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- slikta dūša (visbiežāk slikta dūša rodas, sākot šo zāļu lietošanu pirmo reizi, taču vairumam pacientu laika gaitā tā mazinās),
- caureja,
- hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs), ja lieto kopā ar zālēm, kuras satur **sulfonilurīnvielas atvasinājumu**.

Ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar zālēm, kas satur **sulfonilurīnvielas** atvasinājumu, var rasties epizodes, kad asinīs ir zems cukura līmenis (hipoglikēmija, parasti viegla vai vidēji smaga). Šo zāļu lietošanas laikā, iespējams, būs jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva. Izpausmes un simptomi, kādi var būt zēmam cukura līmenim asinīs, ir galvassāpes, miegainība, vājums, reibonis, apjukums, aizkaitināmība, izsalkums, paātrināta sirds darbība, svīšana un nervozitātes sajūta. Ārsts Jums pastāstīs, kā rīkoties tad, ja ir zems cukura līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs), ja lieto kopā ar insulīnu,
- reibonis,
- galvassāpes,
- vemšana,
- enerģijas un spēka trūkums,
- nogurums (nespēks),
- aizcietējums
- sāpes pakrūtē,
- vēdera uzpūšanās,
- gremošanas traucējumi,
- meteorisms (gāzu uzkrāšanās zarnās),
- dedzināšanas sajūta aiz krūšu kaula,
- samazināta apetīte.

Šīs zāles var samazināt Jūsu apetīti, apēstās pārtikas daudzumu un ķermeņa masu. Ja Jūs novājējat pārāk ātri (vairāk par 1,5 kg nedēļā), pārrunājiet to ar savu ārstu, jo tas var radīt problēmas, tādas kā žultsakmeņi.

- reakcijas injekcijas vietā.

Ja Jums ir reakcija injekcijas vietā (apsārtums, izsitumi vai nieze), varat lūgt ārstam kādu līdzekli, kas mazinās izpausmes vai simptomus. Pēc injekcijas varat saredzēt vai sajūst nelielu mezgliņu; tam jāizzūd pēc 4 līdz 8 nedēļām. Jums nav jāpārtrauc ārstēšana.

Retākas blakusparādības:

- nieru darbības pasliktināšanās,
- organisma atūdeņošanās (reizēm ar nieru darbības pavājināšanos),
- zarnu obstrukcijas (zarnu nosprostošanās),
- atraugāšanās,
- neparasta garša mutē,
- palielināta svīšana,
- matu izkrišana,
- miegainība,
- kavēta kuņģa iztukšošanās,
- iekaisis žultspūslis,
- žultsakmeņi.

Retas blakusparādības:

- nervozitātes sajūta.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Papildus ir ziņots par **dažām citām blakusparādībām**:

- mazā trombocītu skaita dēļ asiņošana vai zilumi rodas vieglāk nekā parasti;
- INR (asinsreces parametrs) pārmaiņas, kas novērotas pēc lietošanas vienlaikus ar varfarīnu;
- ādas reakcijas injekcijas vietā pēc eksanatīda injekcijas. Tās iekļauj: ar strutām pildīts dobums (abscess) un pietūkums, sarkana ādas zona ar paaugstinātu ādas temperatūru un jutīgumu (celulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bydureon

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc attiecīgi "EXP" un "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C –8 °C). Nesasaldēt.

Pirms lietošanas komplektu līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģināliepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Bydureon komplekts, kas ticis sasaldēts, ir jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bydureon satur

- Aktīvā viela ir eksenatīds. Vienā flakonā ir 2 mg eksenatīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
- Pulverī: poli (D, L-laktīda koglikolīds) un saharoze.
- Šķīdinātāja sastāvdaļas ir: nātrijs karmeloze, nātrijs hlorīds, polisorbāts 20, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts un ūdens injekcijām.

Bydureon ārējais izskats un iepakojums

Pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai.

Pulveris ir balts līdz pelēkbalts, un šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķīdums.

Katrs vienas devas komplekts satur vienu flakonu ar 2 mg eksenatīda pulvera, vienu pilnšļirci ar 0,65 ml šķīdinātāja, vienu flakona savienotāju un divas injekcijas adatas. Viena adata ir rezerves adata.

Šīs zāles ir pieejamas iepakojumos pa 4 vienas devas komplektiem un pa 3 iepakojumiem ar 4 vienas devas komplektiem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs:

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

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

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +48 22 245 73 00

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē *exenatide*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bydureon un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bydureon lietošanas
3. Kā lietot Bydureon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bydureon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bydureon un kādam nolūkam to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu eksenatīdu. Tas ir ar injekciju ievadāmas zāles, kuras lieto, lai uzlabotu cukura līmeņa kontroli asinīs pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles lieto kombinācijā ar sekojošām pret diabēta zālēm: metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tiazolidīndiona grupas līdzekli (kombinēta terapija, vienlaikus lietojot tiazolidīndionu, ir pētīta tikai pieaugušiem pacientiem), SGLT2 inhibitoriem un/vai ilgstošās darbības insulīnu. Ārsts šīs zāles Jums tagad parakstījis kā papildu līdzekli, lai labāk kontrolētu cukura līmeni asinīs. Turpiniet ievērot savu diētu un fizisko vingrojumu plānu.

Jums ir cukura diabēts, jo Jūsu organisms nespēj saražot pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai arī Jūsu organisms nespēj pareizi izmantot insulīnu. Šīs zāles palīdz organismam pastiprināt insulīna veidošanos, ja cukura līmenis asinīs ir augsts.

2. Kas Jums jāzina pirms Bydureon lietošanas

Nelietojiet Bydureon šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret eksenatīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bydureon lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu par tālāk minēto.

- Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var rasties ļoti zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Regulāri kontrolējiet glikozes līmeni asinīs. Vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai, ja neesat pārlicināts, vai kādas no citām Jūsu zālēm nesatur sulfonilurīnvielas atvasinājumu.
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts vai diabētiska ketoacidoze, šīs zāles var nedrīkst lietot.

- kā šīs zāles jāinjicē. Tās jāinjicē ādā, to nedrīkst injicēt vēnā vai muskulī.
- ja Jums ir smagi kuņģa iztukšošanās traucējumi (tai skaitā gastroparēze) vai gremošanas traucējumi, šo zāļu lietošana nav ieteicama. Šo zāļu aktīvā viela aizkavē kuņģa iztukšošanos, tādēļ uzņemta pārtika daudz lēnāk tiek izvadīta no kuņģa.
- ja Jums kādreiz ir bijis aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (skatīt 4. punktu).
- ja Jūs pārāk strauji zaudējat ķermeņa masu (vairāk par 1,5 kg nedēļā), pārrunājiet to ar savu ārstu, jo tas var radīt problēmas, piemēram, žultakmeņus.
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai ja Jums tiek veikta dialīze, šīs zāles nav ieteicams lietot.

Bydureon nav insulīns un tādēļ to nedrīkst izmantot insulīna aizstāšanai.

Bērni un pusaudži

Bydureon var lietot pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma. Dati par šo zāļu lietošanu bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Citas zāles un Bydureon

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, īpaši:

- citām zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, piemēram, zālēm ar līdzīgu darbības mehānismu kā Bydureon (piemēram, liraglutīdu vai citas eksenatīdu saturošas zāles), jo šo zāļu lietošana ar Bydureon nav ieteicama;
- zālēm, ko lieto asins šķidrināšanai (antikoagulantiem), piemēram, varfarīnu, Jums būs nepieciešama papildus INR (asinsreces parametra) izmaiņu uzraudzība terapijas ar šīm zālēm uzsākšanas laikā.
- zālēm, kuras satur sulfonilurīnvielas atvasinājumu, jo, kombinējot ar Bydureon, var rasties zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- ja Jūs lietojat insulīnu, ārsts Jums pastāstīs, kā samazināt insulīna devu un ieteiks Jums biežāk kontrolēt cukura līmeni asinīs, lai izvairītos no hiperglikēmijas (augsta cukura līmeņa asinīs) un diabētiskās ketoacidozes (diabēta komplikācijas, kas rodas, kad organisms nespēj sadalīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, tādēļ nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā un vismaz 3 mēnešus pirms plānotās grūtniecības.

Nav zināms, vai eksenatīds izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles barošanas ar krūti laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jālieto kontracetīvie līdzekļi, ja Jums potenciāli var iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Hipoglikēmija var mazināt Jūsu spēju koncentrēties. Lūdzu, atceraties to visos gadījumos, kad varat radīt risku sev vai citiem (piemēram, vadot transportlīdzekli vai lietojiet mehānismus).

Svarīga informācija par Bydureon sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Bydureon

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai.

Šīs zāles jāinjicē vienu reizi nedēļā, jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Šīs zāles injicē vēdera, augšstilba (ciskas) vai augšdelma mugurējās virsmas ādā (subkutāna injekcija). Neinjicējiet vēnā vai muskulī.

Jūs varat ievadīt zāles vienā un tajā pašā ķermeņa apvidū katru nedēļu. Tomēr izvēlieties citu injekcijas vietu šajā apvidū.

Nekad nejauciet (nemaisiet) insulīnu un Bydureon vienā injekcijā. Ja abas zāles ir jāievada vienlaicīgi, veiciet divas atsevišķas injekcijas. Jūs abas injekcijas drīkst ievadīt vienā un tajā pašā ķermeņa apvidū (piemēram, vēdera rajonā), taču injekcijas nedrīkst ievadīt vienu blakus otram.

Regulāri pārbaudiet glikozes līmeni asinīs, sevišķi svarīgi to ir veikt, ja lietojat arī sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

Ievērojiet pievienotos “Norādījumus lietotājam” par Bydureon injicēšanu

Pirms lietosiet šīs zāles pirmo reizi ārstam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai vajadzētu Jūs apmācīt, kā to injicēt.

Izņemiet vienu pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja un atstājiet vismaz 15 minūtes istabas temperatūrā.

Pirms injekcijas pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs un nesatur daļiņas. Pēc šķidruma un pulvera samaisīšanas suspensiju drīkst lietot tikai tad, ja maisījums ir balts līdz pelēkbalts un duļķains. Ja uz pildspalvveida pilnšļirces sienas vai dibena redzat sausa pulvera pikas, zāles NAV labi samaisītas. Vēlreiz kārtīgi piesitiet, līdz ir labi samaisīts.

Šīs zāles jāinjicē uzreiz pēc pulvera samaisīšanas ar šķīdinātāju.

Katras injekcijas veikšanai izmantojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci. Pēc lietošanas izmetiet pildspalvveida šļirci, ar tai pievienoto adatu, ta kā Jums ir mācījis ārsts vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsa.

Ja esat lietojis Bydureon vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis pārāk daudz šo zāļu, vispirms konsultējieties ar savu ārstu, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Pārāk daudz šo zāļu var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, reiboni vai simptomus, kas rodas, ja asinīs ir pārāk zems cukura līmenis (skatīt 4. punktu).

Ja esat aizmirsis lietot Bydureon

Jūs varat izvēlēties noteiktu dienu, kurā vienmēr plānojat veikt sev Bydureon injekciju dienā.

Ja deva ir izlaista, un līdz Jūsu nākamās devas ievadīšanai ir 3 dienas vai vairāk, izlaistā deva ir jāievada tiklīdz tas ir iespējams. Pie nākamās injekcijas varat atgriezties pie savas izvēlētas injekciju dienas, tomēr 24 stundu periodā jāveic tikai viena injekcija. Ja deva ir izlaista un Jūsu nākamā deva ir jāievada jau pēc 1 vai 2 dienām, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo kā parasti, tajā dienā, kad to bija paredzēts ievadīt. Jūs variet arī mainīt izvēlēto injekcijas dienu, ja vien Jūsu iepriekšējā deva tika ievadīta pirms vismaz 3 dienām.

Neievadiet 2 Bydureon devas, ja starplaiks ir mazāks par 3 dienām.

Ja neesat pārliecināts, ka esat saņēmis pilnu Bydureon devu

Ja neesat pārliecināts, vai esat saņēmis pilnu devu, neinjicējiet citu šo zāļu devu, vienkārši lietojiet to nākamajā nedēļā atbilstoši plānam.

Ja pārtraucat lietot Bydureon

Ja domājat, ka Jums vajadzētu pārtraukt šo zāļu lietošanu, lūdzu, vispirms konsultējieties ar savu ārstu. Šo zāļu lietošanas pārtraukšana var ietekmēt cukura līmeni Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Reti ir ziņots par **smagām alerģiskām reakcijām** (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem).

Jums nekavējoties jāapmeklē ārsts, ja rodas šādi simptomi:

- sejas, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma),
- paaugstināta jutība (izsitumi, nieze un kakla, sejas, mutes vai rīkles audu strauja pietūkšana),
- apgrūtināta rīšana,
- nātrene un apgrūtināta elpošana.

Pacienti, kas lietojuši šīs zāles, retākos gadījumos (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem) ziņots par **aizkuņģa dziedzera iekaisuma** (pankreatīta) gadījumiem. Pankreatīts var būt nopietna, iespējami dzīvībai bīstama saslimšana.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums kādreiz ir bijis pankreatīts, žultsakmeņi, cietāt no alkoholisma vai bijis ļoti augsts triglicerīdu līmenis. Šajos gadījumos var palielināties pankreatīta rašanās vai atkārtotas rašanās risks neatkarīgi no šo zāļu lietošanas.
- Pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas **smagas un nepārejošas** sāpes vēderā ar vemšanu vai bez tās, jo Jums varētu būt aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- slikta dūša (visbiežāk slikta dūša rodas, sākot šo zāļu lietošanu pirmo reizi, taču vairumam pacientu laika gaitā tā mazinās),
- caureja,
- hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs), ja lieto kopā ar zālēm, kuras satur **sulfonilurīnvielas atvasinājumu**.

Ja šīs zāles tiek lietots kopā ar zālēm, kas satur **sulfonilurīnvielas** atvasinājumu, var rasties epizodes, kad asinīs ir zems cukura līmenis (hipoglikēmija, parasti viegla vai vidēji smaga). Šo zāļu lietošanas laikā, iespējams, būs jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva. Izpausmes un simptomi, kādi var būt zēmam cukura līmenim asinīs, ir galvassāpes, miegainība, vājums, reibonis, apjukums, aizkaitināmība, izsalkums, paātrināta sirdsdarbība, svīšana un nervozitātes sajūta. Ārsts Jums pastāstīs, kā rīkoties tad, ja ir zēms cukura līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- hipoglikēmija (zēms cukura līmenis asinīs), ja lieto kopā ar insulīnu,
- reibonis,
- galvassāpes,
- vemšana,
- enerģijas un spēka trūkums,
- nogurums (nespēks),
- aizcietējums,

- sāpes pakrūtē,
- vēdera uzpūšanās,
- gremošanas traucējumi,
- meteorisms (gāzu uzkrāšanās zarnās),
- dedzināšanas sajūta aiz krūšu kaula,
- samazināta apetīte.

Šīs zāles var samazināt Jūsu apetīti, apēstās pārtikas daudzumu un ķermeņa masu.

Ja Jūs novājējat pārāk ātri (vairāk par 1,5 kg nedēļā), pārrunājiet to ar savu ārstu, jo tas var radīt problēmas, tādas kā žultsakmeņi.

- reakcijas injekcijas vietā.

Ja Jums ir reakcija injekcijas vietā (apsārtums, izsitumi vai nieze), varat lūgt ārstam kādu līdzekli, kas mazinās izpausmes vai simptomus. Pēc injekcijas varat saredzēt vai sajūst nelielu mezgliņu; tam jāizzūd pēc 4 līdz 8 nedēļām. Jums nav jāpārtrauc ārstēšana.

Retākas blakusparādības:

- nieru darbības pasliktināšanās,
- organisma atūdeņošanās (reizēm ar nieru darbības pavājināšanos),
- zarnu obstrukcija (zarnu blokāde)
- atraugāšanās
- neparasta garša mutē,
- palielināta svīšana,
- matu izkrišana,
- miegainība,
- kavēta kuņģa iztukšošanās,
- iekaisis žultspūslis,
- žultsakmeņi.

Retas blakusparādības:

- nervozitātes sajūta.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Papildus ir ziņots par **dažām citām blakusparādībām**:

- mazā trombocītu skaita dēļ asiņošana vai zilumi rodas vieglāk nekā parasti;
- INR (asinsreces parametrs) pārmaiņas, kas novērotas pēc lietošanas vienlaikus ar varfarīnu;
- ādas reakcijas injekcijas vietā pēc eksanatīda injekcijām. Tās iekļauj: ar strutām pildīts dobums (abscess) un pietūkums, sarkana ādas zona ar paaugstinātu ādas temperatūru un jutīgumu (celulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bydureon

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc attiecīgi "EXP" un "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C –8 °C). Nesasaldēt.

Pirms lietošanas komplektu līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģināliepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Bydureon pildspalvveida pilnšļircē, kas bijušas sasaldētas, ir jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bydureon satur

- Aktīvā viela ir eksenatīds. Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 2 mg eksenatīda. Pēc suspendēšanas ir iespējams ievadīt 2 mg/0,65 ml lielu devu.
- Citas sastāvdaļas ir:
- Pulverī: poli (D, L-laktīda koglikolīds) un saharoze.
- Šķīdinātāja sastāvdaļas ir: nātrijs karmeloze, nātrijs hlorīds, polisorbāts 20, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām un nātrijs hidroksīds pH pielāgošanai.

Bydureon ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir pieejamas kā pulveris un šķīdinātājs (šķidrums) injicējamās suspensijas pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē. Pulveris (2 mg) vienā kamerā ir balts līdz pelēkbalts, un šķīdinātājs (0,65 ml) otrā kamerā ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens vai gaiši brūns šķidrums. Katrai vienas devas pildspalvveida pilnšļircēi ir pievienota īpaša adata. Katrā kastītē ir arī viena rezerves adata.

Šīs zāles ir pieejamas iepakojumos pa četrām vienreizlietojamām pildspalvveida pilnšļircēm, kā arī daudzpaku iepakojumos ar 12 (trijiem iepakojumiem ar četrām) vienreizlietojamām pildspalvveida pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *exenatidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bydureon un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bydureon lietošanas
3. Kā lietot Bydureon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bydureon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bydureon un kādam nolūkam to lieto

Bydureon BCise satur aktīvo vielu eksenatīdu. Tas ir ar injekciju ievadāmas zāles, kuras lieto, lai uzlabotu cukura līmeņa kontroli asinīs pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles lieto kombinācijā ar sekojošām pret diabēta zālēm: metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tiazolidīndiona grupas līdzekli (kombinēta terapija, vienlaikus lietojot tiazolidīndionu, ir pētīta tikai pieaugušiem pacientiem), SGLT2 inhibitoriem un/vai ilgstošās darbības insulīnu. Ārsts šīs zāles Jums tagad parakstījis kā papildu līdzekli, lai labāk kontrolētu cukura līmeni asinīs. Turpiniet ievērot savu diētu un fizisko vingrojumu plānu.

Jums ir cukura diabēts, jo Jūsu organisms nespēj saražot pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai arī Jūsu organisms nespēj pareizi izmantot insulīnu. Šīs zāles palīdz organismam pastiprināt insulīna veidošanos, ja cukura līmenis asinīs ir augsts.

2. Kas Jums jāzina pirms Bydureon lietošanas

Nelietojiet Bydureon šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret eksenatīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bydureon lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu par tālāk minēto.

- Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var rasties ļoti zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Regulāri kontrolējiet glikozes līmeni asinīs. Vaicājiet savam ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māšai, ja neesat pārlicināts, vai kādas no citām Jūsu zālēm nesatur sulfonilurīnvielas atvasinājumu.
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts vai diabētiska ketoacidoze, šīs zāles var nedrīkst lietot.
- kā šīs zāles jāinjicē. Tās jāinjicē ādā, to nedrīkst injicēt vēnā vai muskulī.

- ja Jums ir smagi kuņģa iztukšošanās traucējumi (tai skaitā gastroparēze) vai gremošanas traucējumi, šo zāļu lietošana nav ieteicama. Šo zāļu aktīvā viela aizkavē kuņģa iztukšošanos, tādēļ uzņemtā pārtika daudz lēnāk tiek izvadīta no kuņģa.
- ja Jums kādreiz ir bijis aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (skatīt 4. punktu).
- ja Jūs pārāk strauji zaudējat ķermeņa masu (vairāk par 1,5 kg nedēļā), pārrunājiet to ar savu ārstu, jo tas var radīt problēmas, piemēram, žultakmeņus.
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai ja Jums tiek veikta dialīze, šīs zāles nav ieteicams lietot.

Bydureon nav insulīns un tādēļ to nedrīkst izmantot insulīna aizstāšanai.

Bērni un pusaudži

Bydureon var lietot pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma. Dati par šo zāļu lietošanu bērniem līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Citas zāles un Bydureon

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, īpaši:

- citām zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, piemēram, zālēm ar līdzīgu darbības mehānismu kā Bydureon (piemēram, liraglutīdu vai citas eksenatīdu saturošas zāles), jo šo zāļu lietošana ar Bydureon nav ieteicama;
- zālēm, ko lieto asins šķīdināšanai (antikoagulantiem), piemēram, varfarīnu, Jums būs nepieciešama papildus INR (asins reces parametra) izmaiņu uzraudzība terapijas ar šīm zālēm uzsākšanas laikā.
- zālēm, kuras satur sulfonilurīnvielu, jo, kombinējot ar Bydureon, var rasties zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- ja Jūs lietojat insulīnu, ārsts Jums pastāstīs, kā samazināt insulīna devu un ieteiks Jums biežāk kontrolēt cukura līmeni asinīs, lai izvairītos no hiperglikēmijas (augsta cukura līmeņa asinīs) un diabētiskās ketoacidozes (diabēta komplikācijas, kas rodas, kad organisms nespēj sadalīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, tādēļ nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā un vismaz 3 mēnešus pirms plānotās grūtniecības.

Nav zināms, vai eksenatīds izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles barošanas ar krūti laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jālieto kontraceptīvie līdzekļi, ja Jums potenciāli var iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Hipoglikēmija var mazināt Jūsu spēju koncentrēties. Lūdzu, atceraties to visos gadījumos, kad varat radīt risku sev vai citiem (piemēram, vadot transportlīdzekli vai lietojiet mehānismus).

3. Kā lietot Bydureon

BCise ir pildspalvveida pilnšļīces ierīces nosaukums, ar kuru tiek injicēts Bydureon.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai.

Šīs zāles jāinjicē vienu reizi nedēļā, jebkurā dienas laikā, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Šīs zāles injicē vēdera, augšstilba (ciskas) vai augšdelma mugurējās virsmas ādā (subkutāna injekcija). Neinjicējiet vēnā vai muskulī.

Jūs varat ievadīt zāles vienā un tajā pašā ķermeņa apvidū katru nedēļu. Tomēr izvēlieties citu injekcijas vietu šajā apvidū.

Regulāri pārbaudiet glikozes līmeni asinīs, sevišķi svarīgi to ir veikt, ja lietojat arī sulfonilurīnvielas atvasinājumus.

Ievērojiet pievienotos “Norādījumus lietotājam” par Bydureon BCise injicēšanu

Pirms lietosiet šīs zāles pirmo reizi ārstam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai vajadzētu Jūs apmācīt, kā to injicēt.

Izņemiet vienu pildspalvveida šļirci no ledusskapja un vismaz 15 minūtes ļaujiet tai pastāvēt uz līdzenas virsmas. Sajauciet suspensiju, vismaz 15 sekundes intensīvi kratot. Lietojiet suspensiju tikai tad, ja tā ir vienmērīgi sajaukusies, baltā līdz pelēkbaltā krāsā un duļķaina. Ja uz pildspalvveida šļirces lodziņa malām, apakšā vai augšā redzat baltas zāles, zāles NAV labi sajaukušās. Vēlreiz kārtīgi sakratiet, līdz ir labi samaisīts.

Jums šīs zāles jāinjicē uzreiz pēc suspensijas sajaukšanas.

Katras injekcijas veikšanai izmantojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci. Pēc katras lietošanas reizes izmetiet pildspalvveida šļirci, kā Jums ir mācījis ārsts vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsa.

Ja esat lietojis Bydureon vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis pārāk daudz šo zāļu, vispirms konsultējieties ar savu ārstu, jo Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Pārāk daudz šo zāļu var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, reiboni vai simptomus, kas rodas, ja asinīs ir pārāk zems cukura līmenis (skatīt 4. punktu).

Ja esat aizmirsis lietot Bydureon

Jūs varat izvēlēties noteiktu dienu, kurā vienmēr plānojat veikt sev Bydureon injekciju. dienā.

Ja deva ir izlaista, un līdz Jūsu nākamās devas ievadīšanai ir 3 dienas vai vairāk, izlaistā deva ir jāievada tiklīdz tas ir iespējams. Pie nākamās injekcijas varat atgriezties pie savas izvēlētās injekciju dienas, tomēr 24 stundu periodā jāveic tikai viena injekcija. Ja deva ir izlaista un Jūsu nākamā deva ir jāievada jau pēc 1 vai 2 dienām, izlaidiet aismirsto devu un lietojiet nākamo kā parasti, tajā dienā, kad to bija paredzēts ievadīt. Jūs variet arī mainīt izvēlēto injekcijas dienu, ja vien Jūsu iepriekšējā deva tika ievadīta pirms vismaz 3 dienām.

Neievadiet divas Bydureon devas, ja starplaiks ir mazāks par 3 dienām.

Ja neesat pārliecināts, ka esat saņēmis pilnu Bydureon devu

Ja neesat pārliecināts, vai esat saņēmis pilnu devu, neinjicējiet citu šo zāļu devu, vienkārši lietojiet to nākamajā nedēļā atbilstoši plānam.

Ja pārtraucat lietot Bydureon

Ja domājat, ka Jums vajadzētu pārtraukt šo zāļu lietošanu, lūdzu, vispirms konsultējieties ar savu ārstu. Šo zāļu lietošanas pārtraukšana var ietekmēt cukura līmeni Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai cukura diabēta slimnieku aprūpes mātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Reti ir ziņots par **smagām alerģiskām reakcijām** (anafilaksi) (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem).

Jums nekavējoties jāapmeklē ārsts, ja rodas šādi simptomi:

- sejas, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma),
- paaugstināta jutība (izsitumi, nieze un kakla, sejas, mutes vai rīkles audu strauja pietūkšana),
- apgrūtināta rīšana,
- nātrene un apgrūtināta elpošana.

Pacientiem, kas lietojuši šīs zāles, retākos gadījumos (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem) ziņots par **aizkuņģa dziedzera iekaisuma** (pankreatīta) gadījumiem. Pankreatīts var būt nopietna, iespējami dzīvībai bīstama saslimšana.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums kādreiz ir bijis pankreatīts, žultsakmeņi, cietāt no alkoholisma vai bijis ļoti augsts triglicerīdu līmenis. Šajos gadījumos var palielināties pankreatīta rašanās vai atkārtotas rašanās risks neatkarīgi no šo zāļu lietošanas.
- Pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas **smagas un nepārejošas** sāpes vēderā ar vemšanu vai bez tās, jo Jums varētu būt aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs), ja lieto kopā ar zālēm, kuras satur **sulfonilurīnvielas atvasinājumu**.

Ja šīs zāles tiek lietots kopā ar zālēm, kas satur **sulfonilurīnvielas** atvasinājumu, var rasties epizodes, kad asinīs ir zems cukura līmenis (hipoglikēmija, parasti viegla vai vidēji smaga). Šo zāļu lietošanas laikā, iespējams, būs jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva. Izpausmes un simptomi, kādi var būt zēmam cukura līmenim asinīs, ir galvassāpes, miegainība, vājums, reibonis, apjukums, aizkaitināmība, izsalkums, paātrināta sirdsdarbība, svīšana un nervozitātes sajūta. Ārsts Jums pastāstīs, kā rīkoties tad, ja ir zems cukura līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs), ja lieto kopā ar insulīnu,
- galvassāpes,
- reibonis,
- slikta dūša (slikta dūša visbiežāk rodas, sākot lietot šīs zāles, un laika gaitā lielākajai daļai pacientu samazinās),
- caureja,
- vemšana,
- aizcietējums,
- gremošanas traucējumi,
- grēmas,
- vēdera uzpūšanās,
- sāpes kuņģa apvidū,
- nieze vai apsārtums injekcijas vietā,
- nogurums (nespēks).

Retākas blakusparādības:

- hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs), ja šīs zāles lieto kopā ar zālēm, kuras nesatur **sulfonilurīnvielas atvasinājumu**,
- samazināta apetīte.

Šīs zāles var samazināt Jūsu apetīti, apēstās pārtikas daudzumu un ķermeņa masu.

Ja Jūs novājējat pārāk ātri (vairāk par 1,5 kg nedēļā), pārrunājiet to ar savu ārstu, jo tas var radīt problēmas, tādas kā žultsakmeņi;

- dehidratācija,
- neparasta garša mutē,
- miegainība,
- meteorisms (gāzu uzkrāšanās),
- gāzu izdalīšanās,
- atraugāšanās,
- zarnu obstrukcija (zarnu nosprostošanās),
- nātrene,
- pastiprināta svīšana,
- izsitumi, nieze,
- matu izkrišana,
- nieru darbības pavājināšanās,
- reakcijas injekcijas vietā.

Ja Jums ir reakcija injekcijas vietā (apsārtums, izsitumi vai nieze), varat lūgt ārstam kādu līdzekli, kas mazinās izpausmes vai simptomus. Pēc injekcijas varat saredzēt vai sajūst nelielu mezgliņu; tam jāizzūd pēc 4 līdz 8 nedēļām. Jums nav jāpārtrauc ārstēšana;

- enerģijas un spēka trūkums,
- kavēta kuņģa iztukšošanās,
- iekaisis žultspūslis,
- žultsakmeņi.

Retas blakusparādības:

- nervozitātes sajūta.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Papildus ir ziņots par **dažām citām blakusparādībām**:

- mazā trombocītu skaita dēļ asiņošana vai zilumi rodas vieglāk nekā parasti;
- ādas reakcijas injekcijas vietā pēc eksanāta injekcijām. Tās iekļauj: ar strutām pildīts dobums (abscess) un pietūkums, sarkana ādas zona ar paaugstinātu ādas temperatūru un jutīgumu (celulīts);
- INR (asinsreces parametrs) pārmaiņas, kas novērotas pēc lietošanas vienlaikus ar varfarīnu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai cukura diabēta slimnieku aprūpes māsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bydureon

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc attiecīgi "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C –8 °C).

Pirms lietošanas pildspalvveida šļirci līdz 4 nedēļām var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida šļirce jāuzglabā guļus stāvoklī.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bydureon satur

- Aktīvā viela ir eksenatīds. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 2 mg eksenatīda.
- Citas sastāvdaļas ir: poli (D, L-laktīda koglikolīds), saharoze un vidējas virknes triglicerīdi.

Bydureon ārējais izskats un iepakojums

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida šļircē (BCise).

Balta līdz pelēkbalta, necaurspīdīga suspensija.

Ar katru pildspalvveida šļirci var ievadīt 2 mg eksenatīda, kas atrodas 0,85 ml tilpumā.

Šīs zāles ir pieejamas iepakojumā pa 4 vienas devas pildspalvveida šļircēm (BCise) un daudzpaku iepakojums – 12 (trīs iepakojumi pa četrām) vienas devas pildspalvveida pilnšļircēs (BCise). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

NORĀDĪJUMI LIETOTĀJAM

Norādījumi soli pa solim

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai

Ja Jums ir jautājumi par Bydureon lietošanu

- Sīkāku informāciju skatīt sadaļā „Biežāk uzdotie jautājumi un atbildes”

Noderīgi padomi

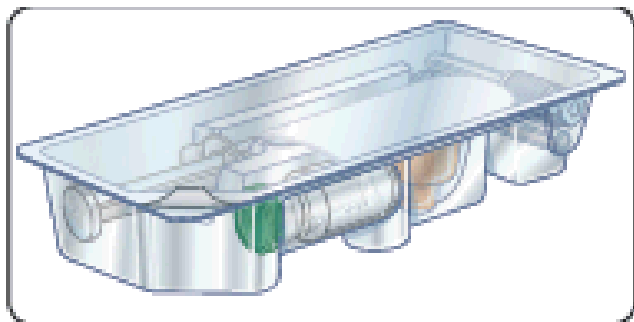
- Nesteidzieties.
- Sekojiet šiem norādījumiem soli pa solim.
- Jums būs nepieciešams pietiekami daudz laika, lai veiktu visas darbības bez pārtraukumiem.
- Pakāpeniski pierodot veikt sev injekciju, Jums, domājams, vajadzēs mazāk laika.

SVARĪGI:

Rūpīgi izlasiet un ievērojiet katru darbību šajos norādījumos *vienmēr*, kad lietojat Bydureon. Neizlaidiet nevienu darbību. Izlasiet arī *Lietošanas instrukciju*, kas pievienota kastītei.

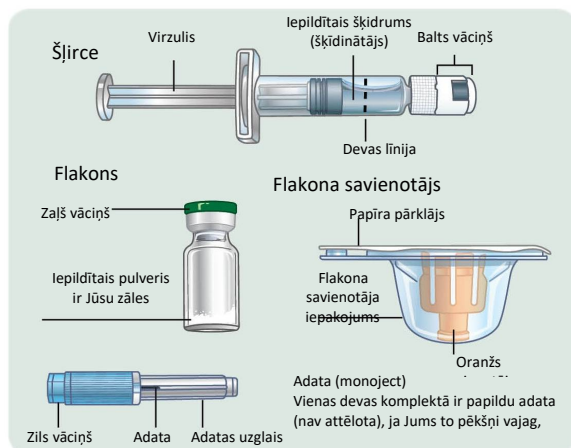
Norādījumi par sastāvdaļām

- Vienas devas komplekts



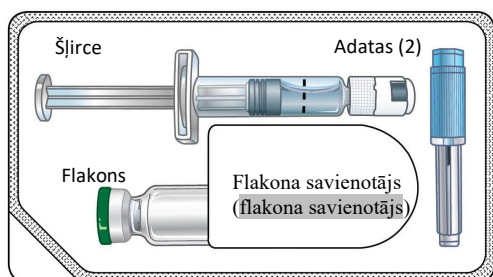
Atveriet šeit, lai sīkāk apskatītu sastāvdaļas

Turiet šo pārklājumu atvērtu, lai varētu redzēt, veicot atbilstošos soļus



Jūsu ceļvedis par komplekta sastāvdaļām

Vienas devas komplekts



Kas atrodas iekšā

Lai ievadītu pareizu devu, izlasiet katru apakšpunktu, lai veiktu visas darbības pareizā secībā.

Šie norādījumi sadalīti šādos apakšpunktos:

1. Darbošanās sākums
2. Sastāvdaļu savienošana
3. Zāļu samaisīšana un šīrces uzpildīšana
4. Zāļu ievadīšana

Bieži uzdoti jautājumi un atbildes

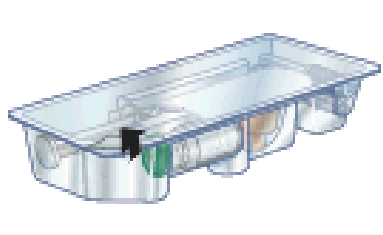
1. Darbošanās sākums

1a Izņemiet vienas devas komplektu no ledusskapja.

Sagatavojieties izlietotās adatas un šīrces izmest droši. Sagatavojiet visu, kas nepieciešams, lai droši izmestu izmantotās adatas un šīrces.

1b Nomazgājiet rokas.

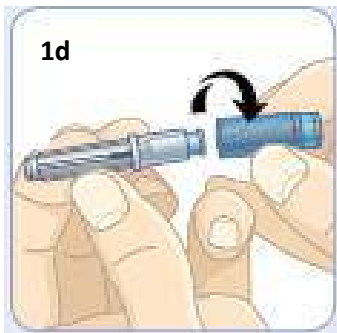
1c



Paraujiet virsējo pārklājumu, lai atvērtu iepakojumu.

Izņemiet šīrci. Šīrcē esošam šķidrumam jābūt dzidram, un tajā nedrīkst būt daļiņas. Tajā var būt gaisa burbuļi.

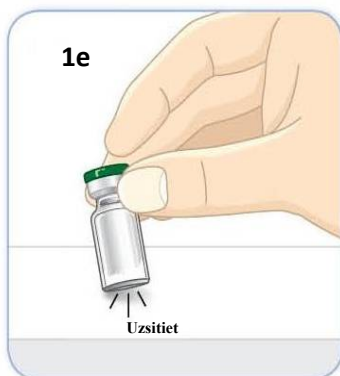
Novietojiet adatu, flakona savienotāja iepakojumu, flakonu un šīrci uz tīras, līdzenas virsmas.



Paņemiet adatu un noskrūvējiet zilo vāciņu.

Nolieciet adatu ar tās uzgali. Adata tagad ir sagatavota. Jums tā būs vajadzīga vēlāk.

Ja Jums nepieciešams, komplektā ir arī papildu adata.



Paņemiet flakonu.

Vairākas reizes ar flakonu uzsitiet pa stingru virsmu, lai uzirdinātu pulveri.



Izmantojiet ikšķi, lai noņemtu zaļo vāciņu.

Nolieciet flakonu.

2. Sastāvdaļu savienošana



Paņemiet flakona savienotāja iepakojumu un noņemiet papīra pārklājumu. Nepieskarieties iepakojumā esošajam oranžajam savienotājam.



Turiet flakona savienotāja iepakojumu.

Otrā rokā turiet flakonu.



Stingri iespiediet flakona augšdaļu oranžajā savienotājā.

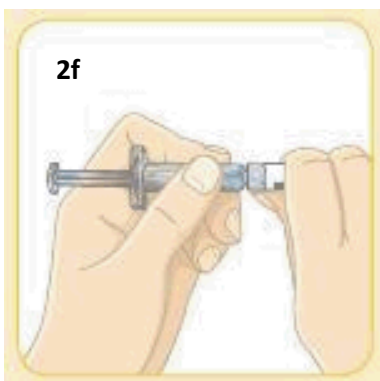


Izceliet flakonu ar tagad tam pievienoto oranžo savienotāju no tā iepakojuma.



Tagad flakonam ir jāizskatās šādi.

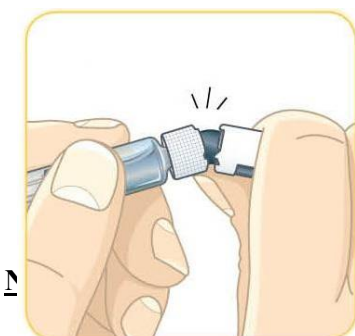
Pagaidām to nolieciet.



Paņemiet šļirci.

Ar otru roku cieši satveriet divus pelēkos kvadrātiņus uz baltā vāciņa.

2g



Vāciņa nolaušana

Uzmanieties, lai nepiespiestu virzuli.

Nolauziet vāciņu tādā veidā, it kā Jums vajadzētu pārlauzt nūju.

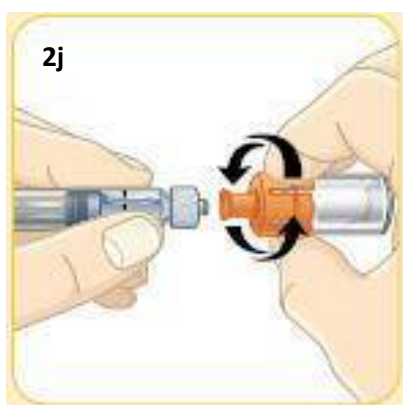


Šādi izskatās nolauztais vāciņš.

Vāciņš Jums vairs nebūs vajadzīgs, tādēļ varat to izmest.

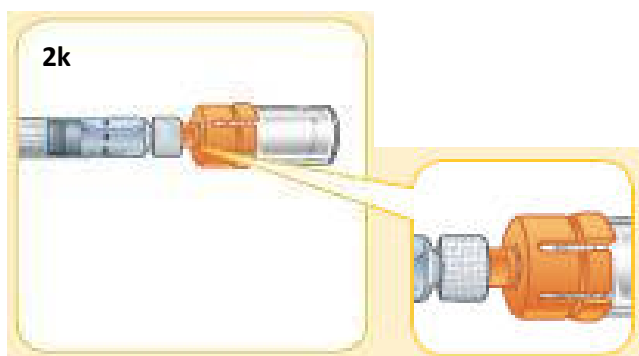


Šļircei tagad jāizskatās šādi.



Tagad paņemiet flakonu, kuram pievienots oranžais savienotājs.

Uzskrūvējiet oranžo savienotāju uz šļirces, līdz tas ir cieši piestiprināts. Uzskrūvēšanas laikā turiet oranžo savienotāju. Nepieskrūvējiet to pārāk cieši. Rīkojieties uzmanīgi, lai nenospiestu virzuli.

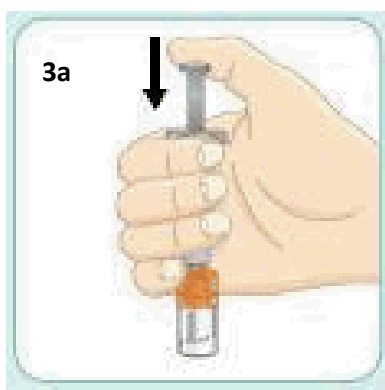


Šādi sastāvdaļām jāizskatās pēc to savienošanas.

3. Zāļu samaisīšana un šļirces uzpildīšana

UZMANĪBU:

Nākamo darbību laikā Jūs samaisīsiet zāles un uzpildīsiet šļirci. Pēc zāļu samaisīšanas Jums tās nekavējoties ir jāievada. **Jūs nedrīkstat uzglabāt samaisītās zāles, lai tās injicētu vēlāk.**



Ar ikšķi spiediet virzuli uz leju, līdz tas apstājas, un turpiniet turēt ikšķi uz virzuļa.

Var rasties sajūta, ka virzulis nedaudz atlec atpakaļ.





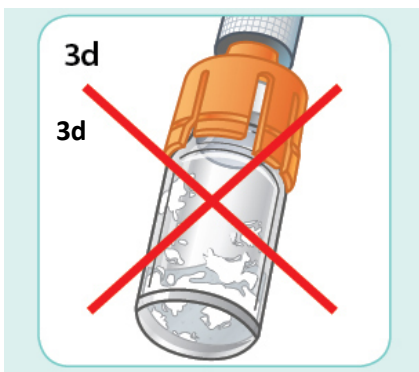
Turpiniet turēt virzuli piespiestu un stipri sakratiet. Turpiniet kratīšanu, līdz šķidrums un pulveris ir labi sajaukušies.

Neuztraucieties, ka flakons varētu nokrist. Oranžais savienotājs nodrošinās, ka tas ir piestiprināts pie šļirces.

Kratiet enerģiski, it kā Jums būtu jāsakrata pudele ar eļļas un etiķa salātu mērci.



Ja zāles ir labi sajaukušās, tām jāizskatās duļķainām.



Ja uz flakona sieniņām vai dibenā redzamas sausa pulvera pikas, zāles NAV labi sajaukušās.

Turpiniet enerģiski kratīt, līdz zāles ir labi sajaukušās.

Sakratīšanas laikā ar īkšķi turpiniet turēt virzuli piespiestu.

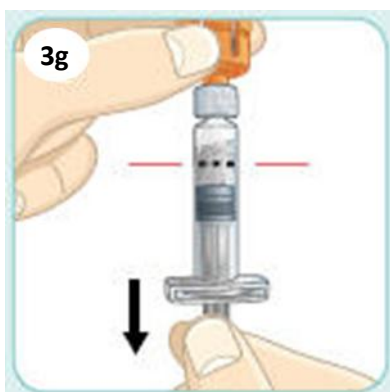


Tagad pagrieziet flakonu, lai šļirce ir vērsta uz augšu. Turpiniet ar īkšķi spiest virzuli, līdz tas apstājas, un noturiet to šādā pozīcijā.



Ar otru roku viegli pasitiet pie flakona. Turpiniet ar īkšķi spiest virzuli, lai tas saglabātos šādā pozīcijā.

Uzsitieni palīdz zālēm nopilēt lejā gar flakona malām. Nav nekā slihta, ja rodas gaisa burbuļi.



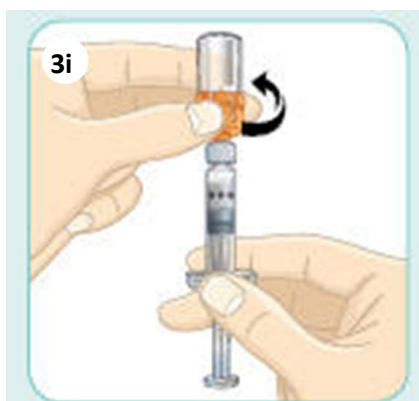
Atvelciet virzuli uz leju zem melnās, raustītās devas līnijas.

Tas iepilda zāles no flakona šļircē. Iespējams, ka redzēsiet gaisa burbuļus. Tas ir normāli.

Nedaudz šķidruma var palikt uz flakona sienām. Arī tas ir normāli.

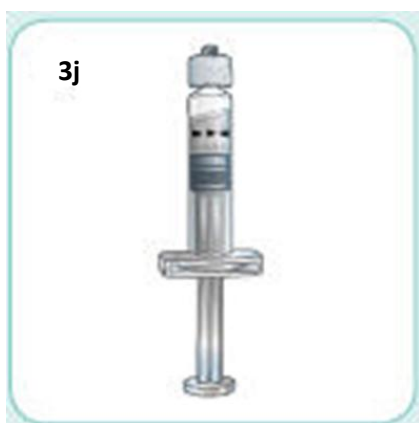


Ar vienu roku noturiet virzuli, lai tas nekustētos.



Ar otru roku pagrieziet oranžo savienotāju, lai to noskrūvētu.

Pēc savienotāja noņemšanas uzmanieties, lai nepiespiestu virzuli.

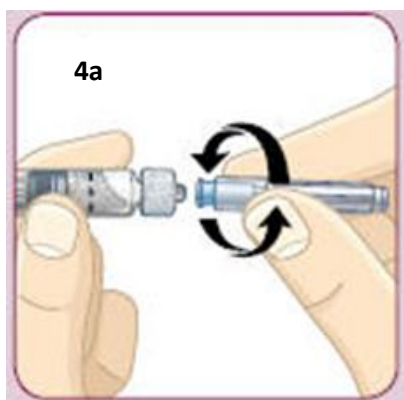


Šļircei tagad jāizskatās šādi.

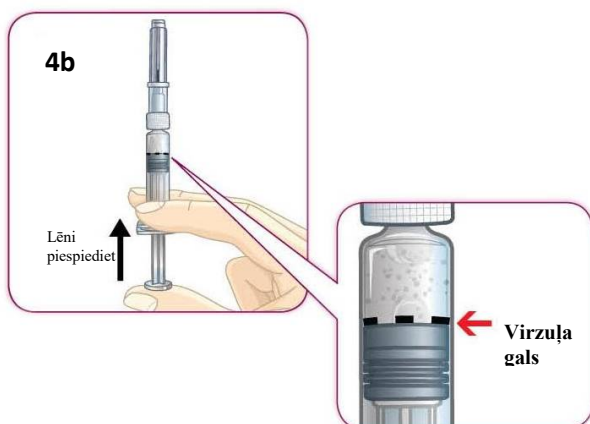
4. Zāļu ievadīšana

UZMANĪBU:

Rūpīgi izlasiet turpmāko rīcību un apskatiet attēlus.
Tas palīdzēs Jums ievadīt pareizo zāļu devu.

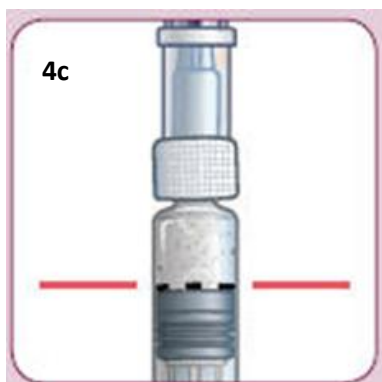


Uzskrūvējiet adatu šļircei, līdz tā cieši pieskrūvēta. Pagaidām vēl nenoņemiet adatas uzgali. Rīkojieties uzmanīgi, lai nepiespiestu virzuli.



Lēni piespiediet virzuli tā, lai virzuļa gals atrodas vienā līnijā ar melno, pārtraukto devas līniju. Tad noņemiet īkšķi no virzuļa.

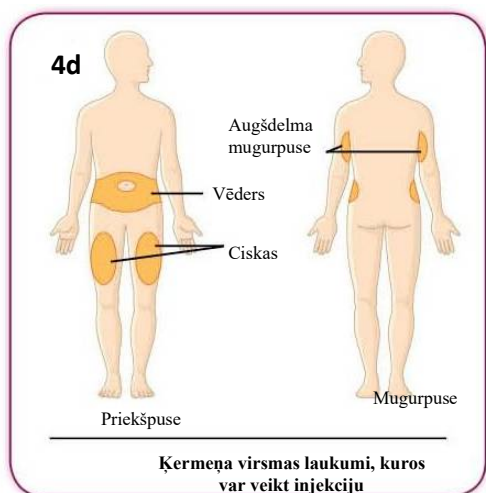
Ir svarīgi šajā brīdī pārtraukt turēt virzuli piespiestu, citādi izniekosiet zāles, un Jums netiks ievadīta pareizā deva.



Virzuļa galam ir jāpaliek vienā līnijā ar melno, pārtraukto devas līniju, kamēr veicat turpmāko rīcību. Tas palīdzēs Jums ievadīt pareizo zāļu devu.

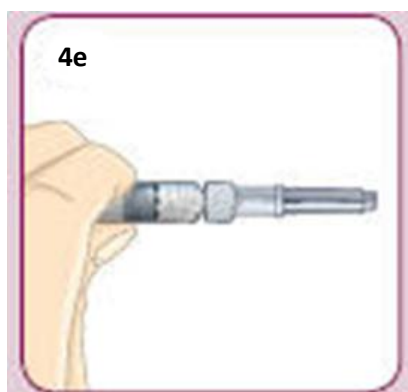
UZMANĪBU:

Ir normāli, ja maisījumā ir daži gaisa burbuļi.
Gaisa burbuļi Jums nekaitēs un neietekmēs ievadīto devu.

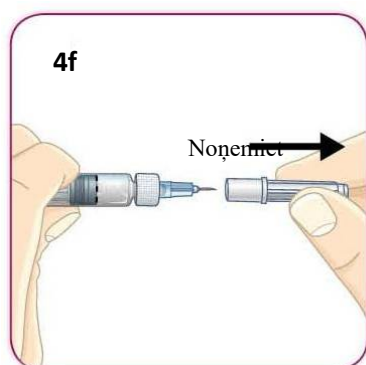


Jūs varat ievadīt katru zāļu devu vēdera rajonā, ciskās vai augšdelmu mugurpusē.

Visas nedēļas Jūs varat izmantot vienu un to pašu ķermeņa virsmas laukumu. Taču noteikti izvēlieties citu vietu injekcijai šajā laukumā.



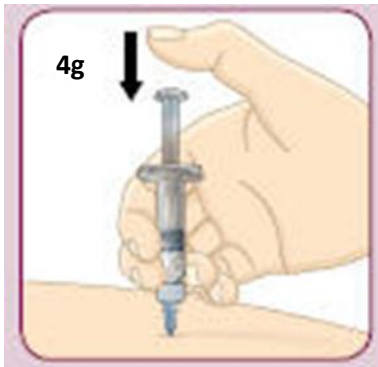
Turiet šļirci pie melnās, pārtrauktās devas līnijas.



Taisni noņemiet adatas uzgali.
Negrieziet to.

Uzmanieties, lai nepiespiestu virzuli.

Pēc uzgaļa noņemšanas adatas galā var būt 1 vai 2 pilieni šķidruma. Tas ir normāli.



Lietojiet injekcijas tehniku, kādu ieteicis Jūsu veselības aprūpes speciālists.
Atcerieties: Jums jāveic Bydureon injekcija uzreiz pēc tā samaisīšanas.

Ieduriet adatu ādā (subkutāni). Lai injicētu visu devu, ar īkšķi spiediet virzuli uz leju, līdz tas apstājas.

Izvelciet adatu.

Sīkāku informāciju par rīcību tad, ja neesat pārliecināts, ka ievadīta visa deva, skatīt lietošanas instrukcijā (3. apakšpunktā).

4h. Izmetiet šļirci ar adatu, kas vēl arvien ir piestiprināta pie šļircēs, kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists. Necenšaties piestiprināt adatai uzgali vai to izmantot vēlreiz. Jums nevajag saglabāt nevienu komplekta daļu. Visos vienas devas komplektos ir viss, kas Jums nepieciešams Bydureon nedēļas devas ievadīšanai.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Kad pienācis laiks nākamās nedēļas devas ievadīšanai, atkal sāciet rīkoties ar 1. soli.

Bieži uzdotie jautājumi un atbildes

<i>Ja Jūsu jautājums ir:</i>	<i>Skatiet šādu punktu</i>
Cik ātri zāles pēc to samaisīšanas ir jāievada	1
Zāļu samaisīšana	2
Gaisa burbuļi šļircē	3
Adatas piestiprināšana	4
Adatas uzgala noņemšana	5
Virzulis nav vienā līnijā ar melno, pārtraukto devas līniju	6
Veicot injekciju, nespējat nospiegt virzuli uz leju	7

Bieži uzdotie jautājumi un atbildes

1. Cik ilgs laiks drīkst paiet no zāļu samaisīšanas līdz injekcijas veikšanai?

Jums jāveic Bydureon injekcija tūlīt pēc zāļu samaisīšanas. Ja neinjicēsiet **Bydureon** nekavējoties, zāles šļircē sāks veidot nelielas pikas. Šīs pikas var aizsprostot adatu injekcijas laikā (skatīt 7. jautājumu).

2. Kā zināt, ka zāles ir labi samaisījušās?

Ja zāles ir labi samaisījušās, tām jāklūst duļķainām. Uz flakona sienām vai dibena nedrīkst būt sauss pulveris. Ja redzat sausu pulveri, turpiniet enerģiski kratīt, ar īkšķi turot virzuli piespiestu uz leju. (Šis jautājums saistīts ar darbības soli, kas redzams 46- 47. lappusē, 3a līdz 3d apakšpunktā).

3. Esmu gatavs ievadīt injekciju. Ko man darīt, ja šļircē redzu gaisa burbuļus?

Ir normāli, ja šļircē ir gaisa burbuļi. Tie Jums nekaitēs un neietekmēs ievadīto devu. Bydureon tiek ievadīts zem ādas (subkutāni). Šāda veida injekcijas gadījumā gaisa burbuļi nerada nekādas problēmas.

4. Ko man darīt, ja ir grūti piestiprināt adatu?

Vispirms pārlicinieties, ka esat noņēmis zilo vāciņu. Tad uzskrūvējiet adatu uz šļircēs, līdz tā turas cieši. Lai novērstu zāļu zudumu, adatas piestiprināšanas laikā neturiet virzuli piespiestu. Sīkāku informāciju par injicēšanas metodi vaicājiet savam veselības aprūpes speciālistam. (Šis jautājums attiecināms uz 4a soli.)

5. Ko man darīt, ja nevaru noņemt adatas uzgali?

Ar vienu roku turiet šļirci pie melnās, pārtrauktās devas līnijas. Ar otru roku turiet adatas uzgali. Noņemiet adatas uzgali taisni no adatas. Neskrūvējiet to (šis jautājums attiecināms uz 4f soli).

6. Es esmu 4c solī. Ko man darīt, ja virzuļa gals ir aizspiests tālāk par melno, pārtraukto devas līniju?

Melnā, pārtrauktā devas līnija attēlo pareizo devu. Ja virzuļa gals ticis aizspiests tālāk par līniju, Jums jāturpina 4d solis un jāveic injekcija. Pirms nākamās injekcijas veikšanas pēc 1 nedēļas rūpīgi pārskatiet norādījumus par 3a līdz 4h soli.

7. Ko darīt, ja, veicot injekciju, nespēju līdz galam piespiest virzuli?

Tas nozīmē, ka adata ir nosprostojusies. Noņemiet adatu un aizstājiet to ar komplektā esošo papildu adatu. Tad izvēlieties citu vietu injekcijai un pabeidziet injekcijas ievadīšanu.

Lai pārskatītu, kā:

- noņemt adatas zilo vāciņu, skatīt 1d soli;
- pievienot adatu, skatīt 50. lappusē 4a soli;
- noņemt adatas uzgali un veikt injekciju, skatīt 4e līdz 4g soli

Ja vēl arvien nespējat piespiest virzuli līdz galam, izvelciet adatu. Rūpīgi uzlieciet adatai uzgali. Informāciju, ko darīt, ja neesat pārlicināts, ka Jums ievadīta visa deva, skatīt lietošanas instrukcijā (3. apakšpunktā).

Lai novērstu adatas nosprostošanos, vienmēr zāles samaisiet ļoti labi un injekciju veiciet uzreiz pēc zāļu samaisīšanas.

Bydureon jālieto tikai vienu reizi nedēļā.

Atzīmējiet, ka šodien esat veicis savu Bydureon injekciju, un kalendārā atzīmējiet, kad Jums jāveic nākamā injekcija.

Kur par Bydureon var uzzināt vairāk

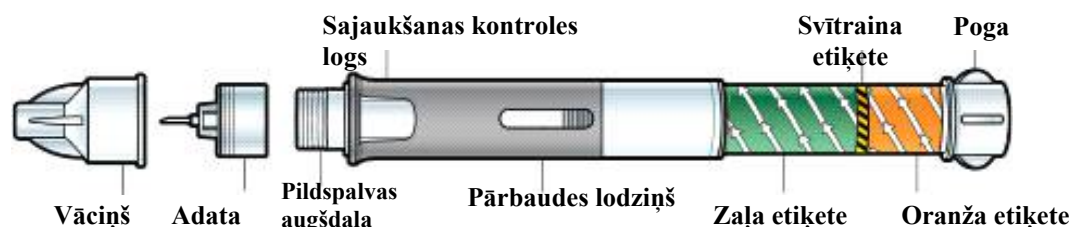
- **Konsultējieties ar savu ārstu vai diabēta māsu**
- **Rūpīgi izlasiet lietošanas instrukciju**

NORĀDĪJUMI LIETOTĀJAM

Pirms lietošanas uzmanīgi izlasiet šos norādījumus

Bydureon 2 mg pulveris un šķīdinātājs ilgstošās darbības injekciju suspensijas pagatavošanai pildspalvveida pilnšļircē

Kā lietot Bydureon pildspalvveida pilnšļirci



Pirms lietot pildspalvveida pilnšļirci, ieteicams saņemt ārsta vai diabēta māsas apmācību par pareizu pilnšļirces lietošanu.

Aklajiem, kā arī slimniekiem ar sliktu redzi bez apmācītas personas palīdzības pašiem injicēt šīs zāles nav ieteicams.

1. solis: pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana

A. Ļaujiet pilnšļirci sasilt.

Izņemiet no ledusskapja vienu pildspalvveida pilnšļirci un uz vismaz 15 minūtēm atstājiet to istabas temperatūrā. **NELIETOJIET** pildspalvveida pilnšļirces pēc to derīguma termiņa beigām.

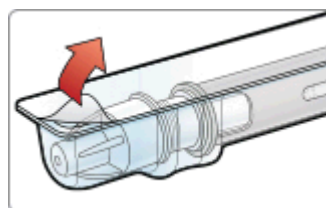
Nogaidiet



Kamēr pildspalvveida pilnšļirce sasilst, nomazgājiet rokas.

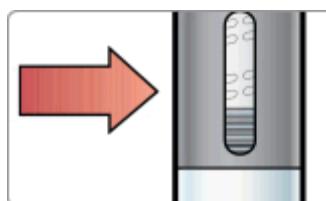
B. Atveriet iepakojumu,

pavelkot aiz sloksnītes tā stūrī. Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci un adatu. **NELIETOJIET** pilnšļirces, kuru daļas ir bojātas vai pazudušas.



C. Apskatiet pārbaudes lodziņā redzamo šķidrumu.

Tam jābūt caurspīdīgam un bez daļiņām. Tas nekas, ja šķīdumā ir redzami burbulīši.



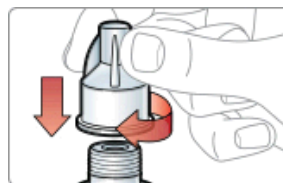
D. Noplēsiet papīra sloksnīti

no adatas aizsarga.



E. Pievienojiet pildspalvveida pilnšļirces adatu,

to uzspiežot pildspalvveida pilnšļirces augšdaļai un stingri pieskrūvējot. Adatas aizsargu **VĒL NENOŅEMĪET**.

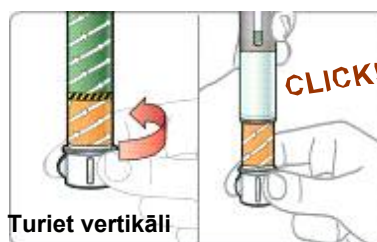


NELIETOJĪET, ja nav pievienota adata

2. solis: devas sajaukšana

A. Samaisiet zāles.

Pildspalvveida pilnšļirci turot vertikāli, **lēni** pagrieziet pogu. Kad izdzirdat klikšķi un pazūd zaļā etiķete, **PĀRTRAUCIET** griešanu.



Turiet vertikāli

Klikšķis

B. Stipri piesitiet pie pildspalvveida pilnšļirces, lai samaisītu tās saturu.

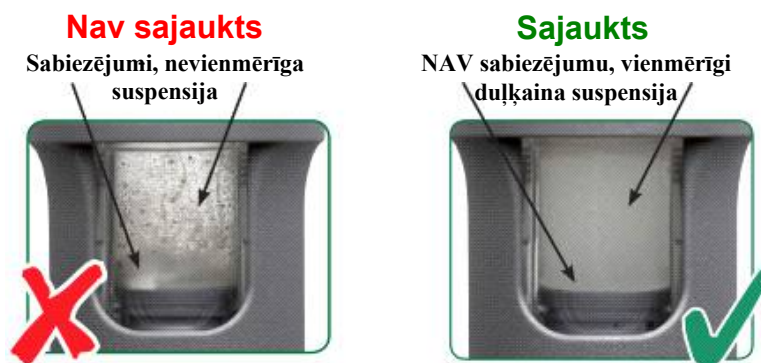
- Turot pildspalvveida pilnšļirci aiz gala ar oranžo etiķeti, **spēcīgi sitiet to pret plaukstu**.
- **NEGROZOT** pogu, ik pēc dažiem piesitieniem pildspalvveida pilnšļirci **PAGROZIET**.
- Ir nepieciešami vismaz 80 piesitieni.



vismaz 80 reižu

C. Apskatiet suspensiju.

Turiet pildspalvveida pilnšļirci pret gaismu un no abām pusēm ieskatieties sajaukšanas kontroles lodziņā. Suspensijā **NEDRĪKST BŪT SABIEZĒJUMI**, un tai jābūt vienmērīgi duļķainai.



Lai saņemtu pilnu devu, zāles ir labi jā sajauc.

Ja tās nav labi sajauktas, šļirce pret plaukstu jāsit ilgāk un stiprāk.

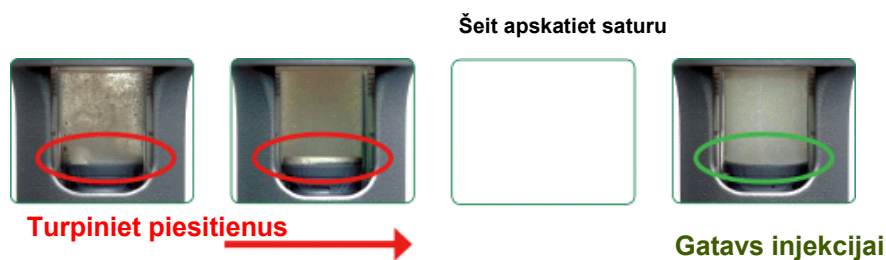


NETURPINIET procedūru, kamēr Jūsu zāles nav labi sajauktas.

Lai saņemtu pilnu devu, zāles ir labi jā sajauc. Ja tās nav labi sajauktas, šļirce pret plaukstu jāsit ilgāk un stiprāk.

D. Turot pildspalvveida pilnšļirci pret šo lappusi, **salīdziniet abās sajaukšanas kontroles lodziņa pusēs redzamo ar nākamajiem fotoattēliem.**

Pievērsiet uzmanību **pamatnes virsmai**. Ja **nav redzami sabiezējumi**, Jūs esat sagatavojies injekcijai.

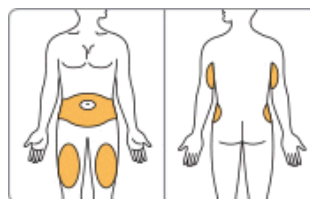


3. solis: devas injekcija

UZMANĪBU! Kad zāles ir labi sajauktas, tās **nekavējieties jāinjicē**. Šīs zāles nav atļauts atstāt vēlākai lietošanai.

A. Izvēlieties injekcijas vietu,

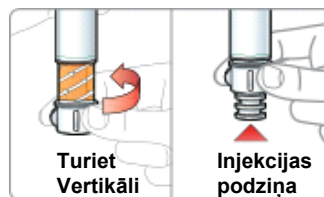
uz vēdera, augšstilba vai rokas mugurējās daļas. Katru nedēļu Jūs varat izvēlēties vienu un to pašu ķermeņa rajonu, tomēr šajā rajonā katreiz jāizvēlas cita injekcijas vieta. Ar ziepēm un ūdeni vai spirta tamponu **uzmanīgi**



notīriet šo rajonu.

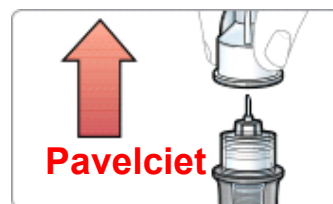
B. Pagrieziet pogu, lai atbrīvotu injekcijas podziņu.

Turot pildspalvveida pilnšļirci vertikāli, grieziet pogu, līdz nav redzama oranžā etiķete un atbrīvojas injekcijas podziņa. Injekcijas podziņu vēl **NESPIEDIET**.



C. Noņemiet adatas aizsargu,

to pavelkot taisnā virzienā. **NEGRIEZIET** adatas aizsargu. Uz adatas vai apvalkā var būt redzami daži šķidrums pilieni.



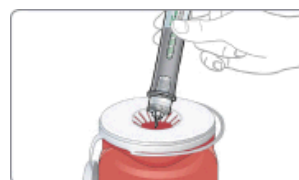
D. Injicējiet zāles.

Ieduriet adatu ādā (subkutāni). Ar īkšķi spiediet injekcijas podziņu, līdz sadzirdat klikšķi. **Pieturiet īkšķi 10 sekundes**, lai būtu droši, ka esat saņēmis pilnu devu.



E. Pareizi izmetiet savu pildspalvveida pilnšļirci

kopā ar tai pievienoto adatu, ieliekot necaurduramā traukā. **NELIECIET** atpakaļ adatas vāciņu un neizmantojiet adatu atkārtoti.



Bieži uzdotie jautājumi un atbildes

1. Kā lai zinu, ka zāles ir labi samaisītas?

Zāles ir labi samaisītas tad, kad šķidrums, skatoties pa lodziņiem abās pusēs, izskatās duļķains. Šķidrumā nedrīkst būt redzami nekādi sabiezējumi. Lai labāk ieskatītos lodziņos, pildspalvveida pilnšļirci vēlams pacelt pret gaismu. Ja ir redzami jebkāda lieluma sabiezējumi, turpiniet stipri sist ar pildspalvveida pilnšļirci pa plaukstu, līdz zāles ir samaisītas.

2. Man ir grūti samaisīt devu. Kā rīkoties?

Neaizmirstiet, ka pildspalvveida pilnšļirce no ledusskapja jāizņem vismaz 15 minūtes pirms devas sagatavošanas. Tas ļaus tai sasilt līdz istabas temperatūrai. Ja pildspalvveida pilnšļirces saturs ir istabas temperatūrā, to ir vieglāk samaisīt.

Pildspalvveida pilnšļirce noteikti jātur aiz pogas un oranžās etiķetes gala. Tā būs iespējams labāk satvert pildspalvveida pilnšļirci un to stiprāk sist pret plaukstu.

Tā arī būs vieglāk abas sajaukšanas kontroles lodziņa puses sist pret plaukstu. Ja ir redzami jebkādi suspensijas sabiezējumi, turpiniet maisīšanu.

3. Cik ilgi pēc zāļu samaisīšanas jānogaida pirms injekcijas izdarīšanas?

Devu jāinjicē tūlīt pēc zāļu sajaukšanas. Ja deva nav tūlīt injicēta, pildspalvveida pilnšļircē var veidoties nelieli zāļu sabiezējumi, un Jūs varat nesaņemt pilnu devu.

4. Esmu gatavs injicēt devu. Kā rīkoties, ja pildspalvveida pilnšļircē ir redzami gaisa burbulīši?

Tas ir normāli, ja pildspalvveida pilnšļircē ir gaisa burbulīši. Šīs zāles ir injicējamas ādā (subkutāni). Gaisa burbulīši Jums nekaitēs un neietekmēs šādas injekcijas veidā saņemtu devu.

5. Kā rīkoties, ja, mēģinot injicēt devu, nevaru līdz galam nospriest injekcijas podziņu?

Pārbaudiet, vai esat pilnībā uzskrūvējis pildspalvveida pilnšļirces adatu. Pārbaudiet arī to, vai poga ir pagriezta līdz galam, vai ir nozudusi oranžā etiķete un vai ir redzama injekcijas podziņa.

Ja joprojām nav iespējams iespiest pogu, tas var nozīmēt, ka ir aizsprostojusies adata. Izvelciet adatu no ādas un nomainiet to pret iepakojumam pievienoto rezerves adatu. Vēlreiz apskatieties, kā pievienot adatu. Izvēlieties citu injekcijas vietu un pabeidziet injicēšanu.

Ja vēl joprojām nav iespējams līdz galam iespiest podziņu, izvelciet adatu no ādas. Pildspalvveida pilnšļirci ar tai pievienoto adatu izmetiet necaurduramā traukā.

6. Kā lai zinu, ka esmu injicējis pilnu devu?

Lai būtu droši, ka esat saņēmis pilnu devu, ar īkšķi spiediet injekcijas podziņu tik ilgi, līdz dzirdat klikšķi. Kad esat dzirdējis klikšķi, 10 sekundes paturiet adatu ādā. Tas būs pietiekami ilgs laiks, lai visas pildspalvveida pilnšļircē esošās zāles nonāktu zem ādas.

7. Kā izmest Bydureon pilnšļirci?

Jums būs nepieciešams necaurdurams trauks, kas ir pietiekami liels, lai tajā varētu ielikt visu pildspalvveida pilnšļirci ar pievienotu izlietoto adatu. Traukam noteikti jābūt ar vāku. Jūs varat izmantot bīstamiem bioloģiskiem atkritumiem paredzētu trauku, citu cietas plastmasas trauku vai metāla trauku. Trauks iepakojumam nav pievienots.

Jautājiet savam farmaceitam, kā drošā veidā izmest trauku ar izlietotajām pildspalvveida pilnšļircēm un adatām. Neizmetiet šādu trauku saimniecības atkritumos.

NORĀDĪJUMI LIETOTĀJAM

Pirms lietošanas uzmanīgi izlasiet šos norādījumus
Izlasiet arī kastītē esošo lietošanas instrukciju

Bydureon 2 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Vienreiz nedēļā

Tikai subkutānai lietošanai

Vienas devas pildspalvveida pilnšļircē

BCise ir pildspalvveida pilnšļircē ierīces, kuru lieto Bydureon zāļu injicēšanai, nosaukums.



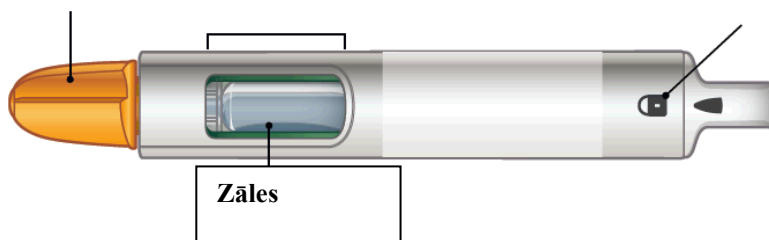
Pirms sākat

Bydureon BCise pildspalvveida šļirce:

- ir vienreizlietojams fiksētas devas pildspalvveida šļirce, ar kuru var automātiski injicēt Jūsu zāles.
- Pirms lietošanas ir bloķētā stāvoklī. Neatbloķējiet pildspalvveida šļirci, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju.
- Adata ir paslēpta. Tā nav redzama ne pirms pildspalvveida šļircē lietošanas, ne tās laikā, ne pēc lietošanas.
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja kāda no tā daļām izskatās salauzta vai bojāta.
- Uzglabājiet gulus stāvoklī ledusskapī, 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.
- Bydureon BCise pildspalvveida šļirci **nedrīkst** lietot akli cilvēki vai cilvēki ar sliktu redzi, ja vien nepalīdz cits cilvēks, kas ir apguvis šīs ierīces lietošanu.
- Pildspalvveida šļirce un visas zāles jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.

Pirms lietošanas

Pirms pirmās šo zāļu lietošanas reizes Jūsu ārstam vai diabēta medmāsai jāiemāca Jums, kā tās injicēt



A attēls

Injekcijai nepieciešamie piederumi:

- Bydureon BCise pildspalvveida šļirce
- Spirta tampons
- Tīra, gluda virsma
- Pret dūrieniem izturīga tvertne (skatīt punktu "Izmešana" šo norādījumu beigās)

1. SOLIS: Sagatavošanās injekcijai

- A. Ļaujiet pildspalvveida šļircei uzsilt līdz istabas temperatūrai.** Izņemiet 1 pildspalvveida šļirci no ledusskapja un ļaujiet tam 15 minūtes pastāvēt uz līdzenas virsmas. Bydureon BCise pildspalvveida šļirci var glabāt istabas temperatūrā līdz 4 nedēļas.



B attēls

- B. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida šļirces etiķetes (apzīmēts ar "EXP").** Pildspalvveida šļirci nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa.



C attēls

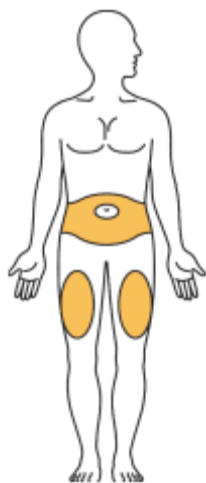
- C. Nomazgājiet rokas.**

- D. Izvēlieties injekcijas vietu.**

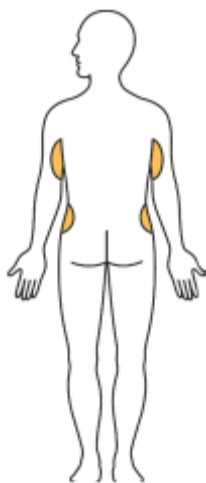
Uz vēdera, augšstilbā vai augšdelma aizmugurē; skatīt D attēlu.

Katru nedēļu var izmantot vienu un to pašu ķermeņa daļu, taču jāizvēlas cita injekcijas vieta šajā ķermeņa daļā.

Noīriiet attiecīgo zonu ar spirta tamponu.



Priekšpuse



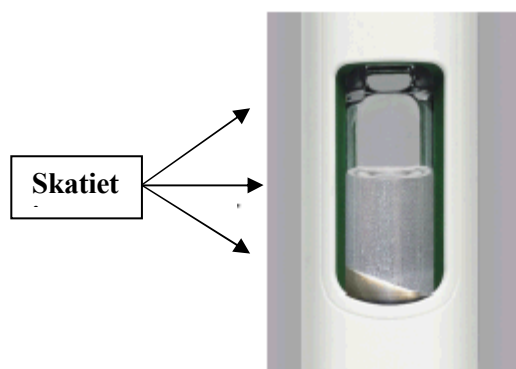
Aizmugure

D attēls

2. SOLIS: Zāļu samaisīšana

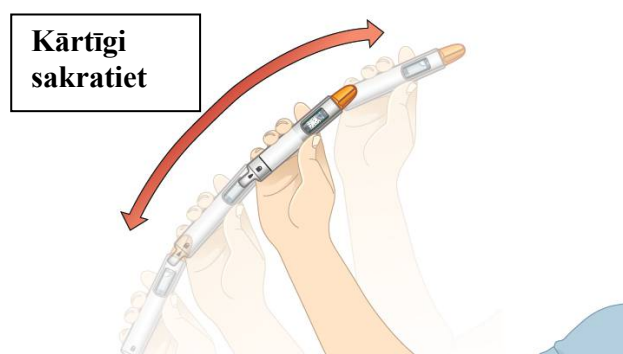
A. Paskatieties lodziņā.

Jūs varat redzēt zāles gar malām, apakšā vai augšā. Tas nozīmē, ka zāles nav vienmērīgi sajaukušās.



E attēls

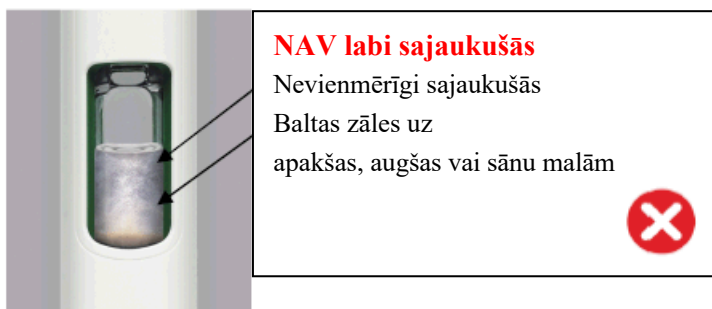
B. Kārtīgi sakratiet pildspalvveida šļirci, kustinot uz augšu un leju, līdz zāles ir vienmērīgi sajaukušās un gar malām, lejā vai augšā nav zāļu. Kratiet vismaz 15 sekundes.



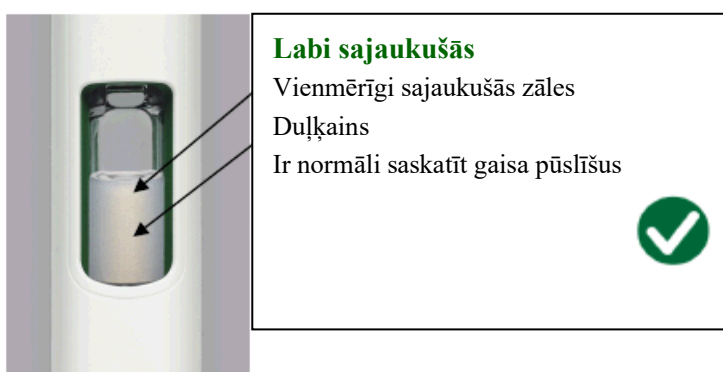
F attēls

C. Pārbaudiet, vai zāles sajaukušās.

Turiet pildspalvveida šļirci uz augšu pret gaismu un skatieties caur lodziņu no abiem sāniem un no apakšas. Ja zāles nav labi sajaukušās, atkārtojiet 2. soli un pārbaudiet vēlreiz.



G attēls



H attēls



Nepāreijiet pie nākamā soļa, kamēr zāles nav labi sajaukušās. Lai jūs saņemtu visu devu, zālēm jābūt labi sajauktām un jāizskatās duļķainām.

Ja tās nav labi sajaukušās, turpiniet kārtīgi kratīt.

3.1 3. SOLIS: Pildspalvveida šļirces sagatavošana

Svarīgi! Pēc tam, kad zāles ir pilnīgi sajaukušās, Jums **nekavējoties** jāpabeidz sagatavošanās un jāinjicē zāles, lai saņemtu visu devu. Neglabājiet zāles, lai lietotu vēlāk.

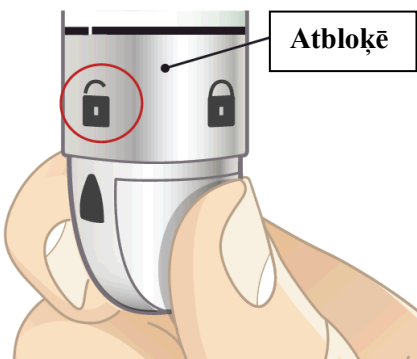
Atbloķējiet pildspalvveida šļirci tikai tad, kad esat gatavs izdarīt injekciju.

A. Atbloķējiet pildspalvveida šļirci.

Turiet pildspalvveida šļirci taisni uz augšu ar oranžo uzgali vērstu pret grieztiem. Pagrieziet pogu no pozīcijas "Bloķēts" uz pozīciju "Atbloķēts", līdz dzirdat klikšķi.



I attēls



J attēls

B. Joprojām turot pildspalvveida šļirci uz augšu, stingri noskrūvējiet oranžo uzgali.

- Pirms uzgaļa atdalīšanās Jums var nākties dažas reizes to pagriezt (ja saklausāt klikšķi, Jūs griežat nepareizā virzienā).

- Turpiniet turēt pildspalvveida šļirci uz augšu, lai novērstu zāļu nejaušu noplūdi.
 - Pēc uzgaļa noņemšanas zaļais vairogs izvirzīsies uz augšu. Aiz zaļā vairoga ir paslēpta adata.
- Ir normāli redzēt uzgalī dažus šķidruma pilienus. **Nelieciet** uz pildspalvveida šļirces atpakaļ uzgali. Izmetiet uzgali.

Turiet **vertikāli** un **stingri** noskrūvējiet



K attēls

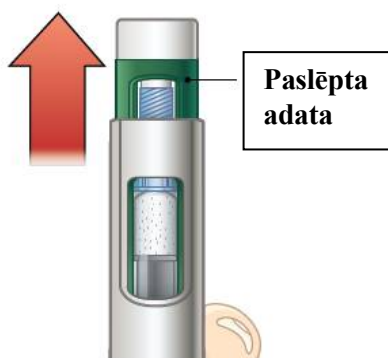
L attēls

Noņemts uzgali



M attēls

Izvirzās zaļais vairogs

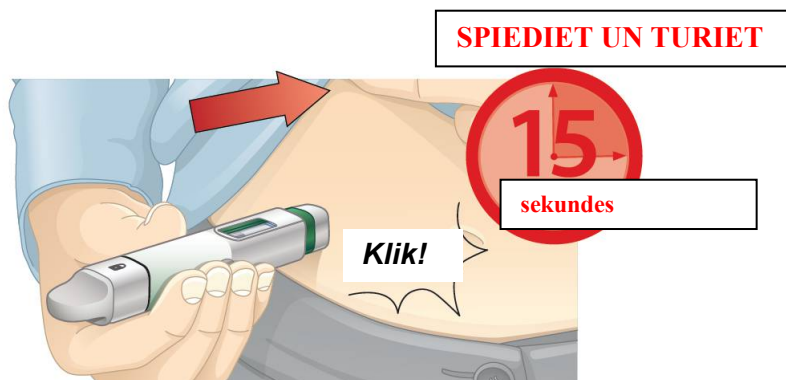


N attēls

4. SOLIS: Zāļu devas injicēšana

A. **Injicējiet un turiet** Spiediet pildspalvveida šļirci pret ādu. Kad sāksies injekcija, būs dzirdams klikšķis.

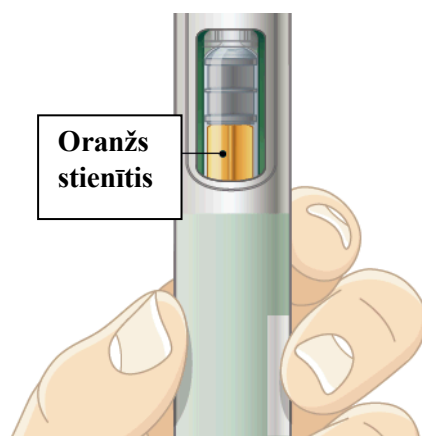
- Turpiniet turēt pildspalvveida šļirci pret ādu 15 sekundes. Tas vajadzīgs tāpēc, lai būtu droši, ka Jūs saņemat visu devu.



O attēls

B. Pārliecinieties vai saņēmt visu devu.

Pēc injekcijas lodziņā redzēsiet oranžu stienīti. Pēc pildspalvveida šļirces pacelšanas no ādas zaļais vairogs pārvietosies atpakaļ, nobloķējot adatu. Informāciju par to, kā rīkoties, ja pēc injekcijas lodziņā neredzat oranžo stienīti, skatīt pie biežāk uzdotajiem jautājumiem un atbildēm.



P attēls

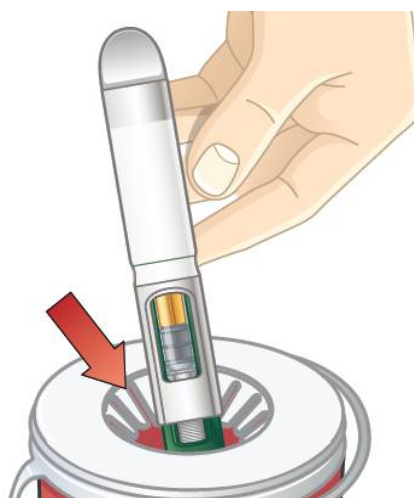
C. Izmešana.

Tūlīt pēc lietošanas pareizi izmetiet pildspalvveida šļirci saskaņā ar ārsta, farmaceita vai diabēta medmāsas norādījumiem.

Jums būs nepieciešama pret dūrieniem izturīga tvertne, kas:

- ir pietiekami liela, lai tajā varētu ievietot visu pildspalvveida šļirci;
- ir ar vāku;
- neveido noplūdes;
- ir atbilstoši marķēta, lai brīdinātu, ka tvertnē atrodas bīstamie atkritumi.

Varat izmantot bioloģiski bīstamo atkritumu tvertni, citu cietu plastmasas tvertni vai metāla tvertni.



Q attēls

Biežāk uzdotie jautājumi un atbildes

1. Kur ir adata?

Adata ir piestiprināta pildspalvveida šļircei un nosepta ar oranžo uzgali.

Noskrūvējot oranžo uzgali, adatu līdz injicēšanai sedz zaļais vairogs.

Lai iegūtu vairāk informācijas, lūdzam skatīt norādījumu lietotājam N attēlu pie 3. soļa apraksta.

2. Kā zināt, vai zāles ir pilnīgi sajaukušās?

Pēc pildspalvveida šļirces sakratīšanas jāpaskatās caur lodziņu abās pusēs. Apakšā, augšā vai malās nedrīkst būt redzamas baltas zāles. Ja ir redzamas baltas zāles, tās nav sajaukušās. Lai sajauktu, kārtīgi sakratiet pildspalvveida šļirci, līdz apakšā, augšā vai uz malām vairs nav redzamas baltas zāles. Zālēm viscaur jāizskatās vienādi (skatīt G un H attēlu pie 2.C soļa apraksta).

3. Kāpēc, noņemot oranžo uzgali, pildspalvveida šļircei jātur uz augšu?

Pildspalvveida šļirces turēšana ar oranžo uzgali taisni uz augšu ļauj izvairīties no zāļu noplūdes. Pēc noskrūvēšanas ir normāli redzēt oranžajā uzgalī dažus zāļu pilienus.

4. Kāpēc man jāinjicē zāles tūlīt pēc to sajaukšanas?

Ja zāles neinjicē tūlīt pēc sajaukšanas, zāles var atdalīties, un Jūs nesaņemsiet visu devu. Ja pildspalvveida šļirces ir bloķētā stāvoklī, zāles var no jauna sajaukt. Savukārt pēc tā atbloķēšanas Jums nekavējoties jāpabeidz sagatavošanās un jāinjicē zāles, lai saņemtu visu devu. Zāles nevar uzglabāt vēlākai lietošanai.

5. Kā zināt, vai ir ievadīta visa zāļu deva?

Lai būtu droši, ka tiek ievadīta visa zāļu deva, pildspalvveida šļirce jāspiež un jātur pret ādu.

Jūs jutīsiet, kā adata tiek ievadīta ādā. Turpiniet turēt adatu pret ādu 15 sekundes. Tas būs pietiekami ilgs laiks, lai visas zāles no pildspalvveida šļirces tiktu ievadītas zem ādas. Pēc adatas izņemšanas skatieties, vai lodziņā ir oranžais stienītis, - pēc tā var noteikt, vai ir ievadīta zāļu deva. Ja oranžais stienītis neparādās, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi (kontaktinformāciju katrā valstī lūdzam skatīt lietošanas instrukcijas 6. punktā).

6. Kāpēc pildspalvveida šļirce jāglabā ledusskapī guļus stāvoklī?

Vertikāli (ar adatu uz augšu vai uz leju) uzglabātos pildspalvveida šļircēs ir grūtāk panākt zāļu sajaukšanos. Zāles joprojām var labi sajaukt, taču tam būs nepieciešama intensīvāka kratīšana un ilgāks laiks.

7. Kā izmest Bydureon BCise pildspalvveida šļirci?

Pildspalvveida šļirci **nedrīkst** izmest sadzīves atkritumos. Jums būs nepieciešama pret dūrieniem izturīga tvertne, kas ir pietiekami liela, lai tajā varētu ievietot visu pildspalvveida šļirci. Raugieties, lai tvertne būtu ar vāku. Drīkstat izmantot bioloģiski bīstamo atkritumu tvertni, citu cietu plastmasas tvertni vai metāla tvertni. Tvertne nav pievienota iepakojumam.

Tvertni ar izlietotām pildspalvveida šļircēm nedrīkst nodot otrreizējai pārstrādei. Vaicājiet farmaceitam to, kā to droši izmest. Tvertni nedrīkst izmest sadzīves atkritumos.

8. Kā rīkoties, ja ierīce nedarbojas un to nevar atbloķēt?

Pārbaudiet 3. soļa aprakstu šajos lietošanas norādījumos, lai pārliecinātos par darbību secību, un tad sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi (kontaktinformāciju katrā valstī lūdzam skatīt lietošanas instrukcijas 6. punktā). Nemēģiniet atbloķēt, piemērojot pārmērīgi lielu spēku vai izmantojot instrumentus.

9. Kā rīkoties, ja ierīce nedarbojas un es nevaru noņemt oranžo uzgali?

Pārbaudiet 3. soļa aprakstu šajos lietošanas norādījumos, lai pārliecinātos par darbību secību, pārbaudiet arī to, vai poga ir līdz galam atbloķēšanas stāvoklī, un tad sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi (kontaktinformāciju katrā valstī lūdzam skatīt lietošanas instrukcijas 6. punktā). Neizmantojiet instrumentus un nemēģiniet nodabūt uzgali nost ar spēku.

10. Kur uzzināt vairāk informācijas par Bydureon BCise pildspalvveida šļirci

- **Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai diabēta medmāsu.**
- **Uzmanīgi izlasiet lietošanas instrukciju.**

Kā uzglabāt Bydureon BCise pildspalvveida šļirci

- Uzglabājiet guļus stāvoklī ledusskapī, 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.
- Ja nepieciešams, katru pildspalvveida šļirci kopumā 4 nedēļas var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 30 °C.
- Uzglabājiet nodrošinātajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas, līdz esat gatavs sagatavot un lietot zāļu devu.
- Nelietot pēc derīguma termiņa. Derīguma termiņš ir apzīmēts ar "EXP".
- Pildspalvveida šļirce jātur tīra un atstatu no noplūdēm.