

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2 mg eksenatida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

prašek: bel do belkast prašek

vehikel: bistra, brezbarvna do bledo rumena oziroma do bledo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bydureon je indicirano pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2, za izboljšanje urejenosti glikemije v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje glukoze vključno z bazalnim insulinom, če trenutno uporabljana zdravila (skupaj s prehrano in telesno dejavnostjo) ne zagotovijo ustrezne urejenosti glikemije.

Za rezultate študij glede kombinacij, učinkov na urejenost glikemije, srčno-žilne dogodke in proučevano populacijo glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 2 mg eksenatida enkrat tedensko.

Bolniki, ki prehajajo od uporabe eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Byetta) k eksenatidu v obliki s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Bydureon ali Bydureon BCise), lahko občutijo prehodno zvišanje koncentracije glukoze v krvi, kar se navadno izboljša v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja. Bolniki lahko prehajajo med zdravili, ki vsebujejo eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Bydureon ali Bydureon BCise); ob tem ni pričakovati pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze v krvi.

Kadar dodamo eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem k obstoječemu zdravljenju z metforminom in/ali tiazolidindionom, lahko nadaljujemo s predpisanim odmerkom metformina in/ali tiazolidindiona. Kadar dodamo zdravljenju s sulfonilsečnino, moramo premisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine, da zmanjšamo tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4). Kombinirano zdravljenje s tiazolidindionom so proučevali le pri odraslih bolnikih.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem se daje enkrat tedensko, na enak dan v tednu. Dan tedenske uporabe se po potrebi lahko zamenja, pri čemer pa mora biti zadnji odmerek uporabljen vsaj tri dni prej. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem se lahko uporabi kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

V primeru zamujenega odmerka je tega potrebno dati čim prej, ko je to mogoče, a pod pogojem, da je do uporabe naslednjega rednega odmerka 3 dni ali več. Potem lahko bolnik nadaljuje uporabo po običajnemu urniku enkrat na teden.

V primeru, da bolnik izpusti odmerek, naslednji redni odmerek pa je na vrsti 1 ali 2 dneva pozneje, naj ne uporabi izpuščenega odmerka, temveč naj namesto tega nadaljuje z uporabo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem na naslednji običajni dan uporabe zdravila po urniku.

Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne zahteva dodatnega bolnikovega samonadzora. Bolnikov samonadzor glukoze v krvi pa je potreben za prilagajanje odmerka sulfonilsečnine in insulina, zlasti ob začetku zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in zmanjšanju odmerka insulina. Priporoča se postopen pristop k zmanjševanju odmerka insulina.

Če se po končanem zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem začne zdravljenje z drugim antidiabetikom, je potrebno upoštevati podaljšan učinek tega zdravila (glejte poglavje 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših prilagajanja odmerka ni potrebno. Ker pa se delovanje ledvic z leti slabša, je pozornost potrebno posvetiti bolnikovemu delovanju ledvic (glejte *Okvara ledvic*) (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s končno stopnjo boleznimi ledvic ali hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije [GFR] < 30 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Za mladostnike in otroke, stare 10 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno. Za otroke, mlajše od 10 let podatkov ni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

subkutana uporaba

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem si bolnik da sam. Vsak set je namenjen samo enemu bolniku in je za enkratno uporabo.

Zelo priporočljivo je, da zdravnik pred uvedbo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem bolnike in njihove negovalce ustrezno usposobi. Natančno je treba upoštevati "Navodila za uporabnika", ki so priložena v škatli.

Vsak odmerek moramo kot subkutano injekcijo dati v trebuh, stegno ali nadlaket takoj po pripravi suspenzije iz praška in vehikla.

Če se eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem uporablja skupaj z insulinom, je potrebno zdravili dati v dveh ločenih injekcijah.

Za navodila o pripravi suspenzije pred dajanjem glejte poglavje 6.6 in "Navodila za uporabnika".

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne smemo uporabljati pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ni nadomestilo za insulin. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, so po hitri ukinitvi ali zmanjšanju odmerka insulina poročali o diabetični ketoacidozi (glejte poglavje 4.2).

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne smemo dati intravensko ali intramuskularno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic na dializi so odmerki eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem povečali pogostnost in resnost neželenih učinkov na prebavila. Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic ali hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) ni priporočljiva.

Z eksenatidom so bili zabeleženi občasni primeri spremenjenega delovanja ledvic, vključno z zvišanjem kreatinina v serumu, okvaro ledvic, poslabšanjem kronične odpovedi ledvic in akutno odpovedjo ledvic, z občasno potrebo po hemodializi. Nekateri izmed teh dogodkov so se pojavili pri bolnikih, ki so izkusili stanja, ki lahko vplivajo na hidracijo, vključno z navzeo, bruhanjem in/ali diarejo in/ali so prejeli zdravila z učinkom na delovanje ledvic/stanje hidracije. Sočasno uporabljena zdravila so vključevala zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila in diuretike. S podpornim zdravljenjem ter ukinitvijo potencialno vzročnih zdravil, vključno z eksenatidom, so opazili reverzibilnost spremenjenega delovanja ledvic.

Hude bolezni prebavil

Uporabe eksenatida v obliki podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s hudo boleznijo prebavil, vključno z gastroparezo, niso preučevali. Uporabo zdravila pogosto povezujejo z neželenimi učinki na prebavila, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko. Zato bolnikom s hudo boleznijo prebavil ne priporočamo uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Akutni pankreatitis

Uporabo agonistov za GLP-1 receptorje povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. V kliničnih študijah eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem se je akutni pankreatitis pojavil pri 0,3 % bolnikov. Obstajajo tudi spontana poročila o primerih akutnega pankreatitisa pri uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem. Ob podpornem zdravljenju so opažali izboljšanje pankreatitisa, vendar so opisani tudi zelo redki primeri nekrotizirajočega ali hemoragičnega pankreatitisa in/ali smrt. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa: vztrajni, hudi bolečini v trebuhu. Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebna ukinitvev zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. Če je akutni pankreatitis potrjen, se zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem ne sme ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis, je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba zdravil

Sočasne uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem z derivati D-fenilalanina (meglitinidi), zaviralci alfa-glukozidaze, zaviralci dipeptil peptidaze-4 ali drugih zaviralcev receptorjev GLP-1 niso preučevali. Sočasne uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem niso preučevali in se ne priporoča.

Pomanjkanje učinkovitosti zaradi protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) pri pediatričnih bolnikih

Pediatrični bolniki so verjetno bolj dovzetni k razvoju visokih titrov ADA, kot pa odrasli (glejte poglavje 4.8). Bolniki z višjim titrom protiteles imajo lahko oslabljen odziv na HbA_{1c}.

Komercialno testiranje protiteles proti zdravilu ni na voljo, vendar če ciljna urejenost glikemije ni dosežena, kljub bolnikovi potrditvi, da je jemal zdravilo v skladu z navodili, bi morali zdravniki ne glede na razlog za pomanjkanje učinkovitosti razmisliti o alternativnem zdravljenju sladkorne bolezni.

Medsebojno delovanje z varfarinom

Ob sočasnem jemanju varfarina z eksenatidom so spontano poročali o primerih zvišane vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje), ki je bila včasih povezana s krvavitvami (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hipoglikemijo povečano ob sočasni uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem s sulfonilsečnino. V kliničnih študijah pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki so jemali kombinacijo s sulfonilsečnino, je bila incidenca hipoglikemije večja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, povezano z uporabo sulfonilsečnine, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine.

Hitra izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom, so poročali o hitri izgubi telesne mase, večji kot 1,5 kg tedensko. Takšna izguba telesne mase ima lahko škodljive posledice. Bolnike, ki hitro izgubljajo telesno maso, je treba spremljati glede znakov in simptomov holelitiaze.

Ukinitev zdravljenja

Po ukinitvi zdravljenja se lahko učinek eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem nadaljuje, saj koncentracija eksenatida v plazmi pada naslednjih 10 tednov. To je potrebno upoštevati pri izboru drugih zdravil in odmerkov, saj se lahko neželeni učinki nadaljujejo in učinkovitost se lahko vsaj delno ohranja do padca koncentracije eksenatida.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija: Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sulfonilsečnine

Zaradi povečane možnosti hipoglikemije, povezane z zdravljenjem s sulfonilsečnino, bo morda potrebno prilagoditi odmerek sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Praznjenje želodca

Rezultati študije, pri kateri so kot kazalec praznjenja želodca uporabili paracetamol, so pokazali, da je učinek eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem na upočasnjeno praznjenje želodca minimalen in ni pričakovati, da bi povzročalo pomembne spremembe v hitrosti in obsegu absorpcije sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Zato ni potrebe po spreminjanju odmerka zdravil, ki so občutljiva na zakasnjeno praznjenje želodca.

Ko so bolnikom po 14-tedenskem zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem dali 1000 mg paracetamola, s hrano ali brez nje, niso opazili pomembnih sprememb v AUC v primerjavi s kontrolnim obdobjem. C_{max} paracetamola se je zmanjšal za 16 % (na tešče) in 5 % (po jedi) in t_{max} se je podaljšal iz približno 1 ure v kontrolnem obdobju na 1,4 ure (na tešče) in 1,3 ure (po jedi).

Sledeče študije medsebojnega delovanja so bile narejene za uporabo 10 µg eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem, in ne za uporabo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem:

Varfarin

Po dajanju varfarina 35 minut po eksenatidu s takojšnjim sproščanjem so opazili podaljšanje t_{max} za približno 2 uri. Klinično pomembnih učinkov na C_{max} ali AUC niso opazili. Ob sočasni uporabi varfarina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem so spontano poročali o zvišani vrednosti INR. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in/ali derivate kumarola je med uvajanjem zdravljenja

eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem potrebno spremljati vrednosti INR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zaviralci hidroksimetilglutaril koencim A reduktaze

Ob dajanju eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem sočasno z enkratnim odmerkom lovastatina (40 mg) sta se vrednosti AUC in C_{max} v primerjavi z dajanjem lovastatina samega zmanjšali za približno 40 % in 28 % in t_{max} se je podaljšal za približno 4 ure. V 30-tedenskih s placebom kontroliranih kliničnih študijah sočasna uporaba eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem in zaviralcev HMG CoA reduktaze ni bila povezana s stalnimi spremembami lipidnega profila (glejte poglavje 5.1). Vnaprejšnja prilagoditev odmerkov ni potrebna, zato pa je potrebno ustrezno nadzorovati lipidni profil.

Digoksin in liziniopril

V študijah medsebojnega delovanja učinka eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem na digoksin in liziniopril niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov na C_{max} ali AUC. Opazili so podaljšanje t_{max} za 2 uri.

Etinilestradiol in levonorgestrel

Dajanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) eno uro pred dajanjem eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem ni spremenilo AUC, C_{max} ali C_{min} etinilestradiola ali levonorgestrela. Dajanje peroralnega kontraceptiva 35 minut po dajanju eksenatida ni vplivalo na AUC, vendar je povzročilo znižanje C_{max} etinildiestrola za 45 % in C_{max} levonorgestrela za 27-41 % ter zakasnitev t_{max} za 2-4 ure zaradi upočasnjenega praznjenja želodca. Znižanje C_{max} ima majhno klinično pomembnost, zato prilagoditev odmerjanja peroralnih kontraceptivov ni potrebna.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z eksenatidom so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zaradi dolgega odstranjevanja eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem iz telesa morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem uporabljati kontracepcijo. Zdravljenje s tem zdravilom je treba prekiniti vsaj tri mesece pred načrtovano nosečnostjo.

Nosečnost

O uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri nosečih ženskah nimamo ustreznih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Med nosečnostjo se eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne sme uporabljati in priporoča se uporaba insulina.

Dojenje

Ni znano, ali se eksenatid izloča v materino mleko. Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem med dojenjem ne smemo uporabljati.

Plodnost

Študij plodnosti pri ljudeh niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kadar eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem uporabljamo v kombinaciji s sulfonilsečnino, moramo bolnikom svetovati o previdnostnih ukrepih, da bi se med vožnjo in upravljanjem strojev izognili hipoglikemiji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri odraslih so bili večinoma povezani s prebavili (navzea, ki je bila najpogostejši učinek, povezana je bila s pričetkom zdravljenja in se je sčasoma zmanjšala, ter driska). Pojavile so se tudi reakcije na mestu injiciranja (pruritus, noduli, eritem), hipoglikemija (s sulfonilsečninami) in glavobol. Večina neželenih učinkov, povezanih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je bila blaga do srednja huda.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Preglednica 1, spodaj, povzema pogostnost neželenih učinkov eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, ugotovljenih v kliničnih študijah in na podlagi spontanih poročil pri odraslih (neopaženi v kliničnih študijah, neznana pogostnost).

V kliničnih študijah eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih so osnovna zdravljenja obsegala: dieto in fizično aktivnost, metformin, sulfonilsečnino, tiazolidindion, kombinacijo peroralnih antidiabetikov ali bazalni insulin.

Neželeni učinki so navedeni kot MedDRA preferenčni izrazi glede na razred organskega sistema in absolutno pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, ugotovljeni v kliničnih študijah in na podlagi spontanih poročil pri odraslih

Organski sistem /poimenovanje neželenih učinkov	Pogostnost pojavljanja					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						
z zdravili povzročena trombocitopenija						X ⁴
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
holecistitis			X ⁶			
holelitiaza			X ⁶			
Bolezni imunskega sistema						
anafilaktična reakcija				X ¹		
Presnovne in prehranske motnje						
hipoglikemija (s sulfonilsečnino)	X ¹					
hipoglikemija (z insulinom)		X ^{2,3}				
zmanjšanje teka		X ¹				
dehidracija			X ¹			
Bolezni živčevja						
glavobol		X ¹				
omotica		X ¹				
dizgevizija			X ¹			
somnolenca			X ¹			
Bolezni prebavil						
intestinalna obstrukcija			X ¹			
akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4).			X ¹			
navzea	X ¹					

Organski sistem /poimenovanje neželenih učinkov	Pogostnost pojavljanja					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
bruhanje		X ¹				
driska	X ¹					
dispepsija		X ¹				
bolečine v trebuhu		X ¹				
gastroezofagealna refluksna bolezen		X ¹				
napihnjenost trebuha		X ¹				
spahovanje			X ¹			
zaprtost		X ¹				
flatulenca		X ¹				
upočasnjeno praznjenje želodca			X ⁵			
Bolezni kože in podkožja						
makularni in papulozni izpuščaji						X ⁴
srbenje in/ali urtikarija		X ¹				
angionevrotični edem						X ⁴
abscesi in celulitis na mestu injiciranja						X ⁴
hiperhidroza			X ¹			
alopecija			X ¹			
Bolezni sečil						
spremenjeno delovanje ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, poslabšanjem kronične odpovedi ledvic, okvaro ledvic, zvišanjem kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.4)			X ¹			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						
srbenje na mestu injiciranja		X ¹				
utrujenost		X ¹				
eritem na mestu injiciranja		X ¹				
izpuščaji na mestu injiciranja			X ¹			
astenija		X ¹				
občutek živčnosti				X ¹		
Preiskave						
zvišanje mednarodnega umerjenega razmerja (glejte poglavje 4.4)						X ⁴

¹ Pogostnost na podlagi dvanajstih dokončanih dolgoročnih študij učinkovitosti in varnosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, n skupaj = 2868, (število bolnikov na sulfonilsečnini n = 1002).

² Na podlagi hipoglikemij, ki 1. povzročijo izgubo zavesti, konvulzije ali komo in minejo po dajanju glukagona ali glukoze ALI 2. zaradi spremenjene zavesti ali vedenja za razrešitev zahtevajo pomoč nekoga tretjega ter jih spremlja koncentracija glukoze v krvi < 54 mg/dl (3 mmol/l) ALI 3. povzročijo

simptome, značilne za hipoglikemijo, ter jih ob tem spremlja koncentracija glukoze pred zdravljenjem < 54 mg/dl (3 mmol/l).

³ Pogostnost, zabeležena med 28-tedenskim kontroliranim obdobjem zdravljenja v študiji eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem kot dodatka insulinu glarginu (N = 231).

⁴ Pogostnost na podlagi podatkov spontanih poročil o eksenatidu v obliki s podaljšanim sproščanjem (neznani imenovalci).

⁵ Pogostnost na podlagi šestnajstih dokončanih dolgoročnih študij učinkovitosti in varnosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, n skupaj = 4086.

⁶ Pogostnost na podlagi dokončanih študij varnosti in učinkovitosti zdravila BYDUREON (n skupaj = 3560); vključno s študijama DURATION 7 in DURATION 8.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravili povzročena trombocitopenija

V obdobju trženja zdravila so poročali o z zdravili povzročeni trombocitopeniji (DITP – drug-induced thrombocytopenia) z od eksenatida odvisnimi protitelesi proti trombocitom pri odraslih. DITP je imunska reakcija, ki jo povzročajo od zdravila odvisna, proti trombocitom reaktivna protitelesa. Ta protitelesa lahko povzročijo uničenje trombocitov v prisotnosti senzibilizirajočega zdravila.

Hipoglikemija

Incidenca hipoglikemije je bila zvišana ob uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih v kombinaciji s sulfonilsečnino (24,0 % proti 5,4 %) (glejte poglavje 4.4). Da se izognemo tveganju za hipoglikemijo, povezano z uporabo sulfonilsečnine, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V primerjavi z bazalnim insulinom je bil eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem povezan z znatno nižjo incidenco epizod hipoglikemije pri bolnikih, ki so sočasno prejemali metformin (3 % proti 19 %) in pri bolnikih, ki so sočasno prejemali metformin in sulfonilsečnino (20 % proti 42 %).

V 12 študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bila večina epizod hipoglikemij (99,9, n = 649) blaga in rešena z dajanjem peroralnih ogljikovih hidratov. Pri enem bolniku so poročali o hujši hipoglikemiji, saj je bila pri njem vrednost glukoze v krvi nizka (2,2 mmol/l) in je potreboval pomoč peroralnih ogljikovih hidratov, kar je rešilo stanje.

Če je bil eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem dodan bazalnemu insulinu, začetnega odmerka insulina ni bilo treba prilagoditi. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z bazalnim insulinom ni pokazal klinično pomembnih razlik v pojavnosti hipoglikemij v primerjavi z insulinom. V skupini, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem skupaj z insulinom, ni bilo hudih hipoglikemij.

Navzea

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali pri odraslih, je bila navzea. Pri bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, so na splošno v 20 % poročali o najmanj eni epizodi navzee v primerjavi s 34 % pri zdravljenju z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem. Večina epizod navzee je bila blaga do zmerna. Z nadaljevanjem zdravljenja se je pogostnost pri večini bolnikov, ki so na začetku občutili navzeo, zmanjšala.

Incidenca prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov v 30-tedenski kontrolirani študiji je bila pri bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, 6 % in pri bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, 5 %. Najpogostejša neželena učinka, ki sta vodila do prekinitve pri obeh zdravljenih skupinah, sta bila navzea in bruhanje. Prekinitve zaradi navzee ali bruhanja je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, < 1 %, in pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, 1 %.

Reakcije na mestu injiciranja

V 6-mesečni kontrolirani fazi študij so ugotovili, da so bile reakcije na mestu injiciranja pri odraslih bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, bolj pogoste kot pri

zdravljenju s podobnimi zdravili (16 % proti 2-7 %). Te reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage in niso vodile do prekinitve študije. Bolnikove simptome se lahko blaži ob nadaljevanju zdravljenja. Mesto injiciranja nadaljnjih injekcij naj bo vsak teden različno. V obdobju trženja zdravila so poročali o abscesih in celulitisu na mestu injiciranja.

V kliničnih študijah so se na mestu injiciranja zelo pogosto pojavili majhni podkožni noduli, kar je skladno z znanimi lastnostmi poli (D,L-laktid koglikolid) polimernih mikrosfernih formulacij. Večina nodulov je bila asimptomatska, ni vplivala na udeležbo v študiji in je izzvenela v 4 do 8 tednih.

Imunogenost

V skladu z morebitno imunogenimi lastnostmi beljakovinskih in peptidnih učinkovin, lahko bolniki po zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem razvijejo protitelesa proti eksenatidu. Pri večini bolnikov, ki razvijejo protitelesa, se titri protiteles s časom zmanjšajo.

Prisotnost protiteles (visoki in nizki titri) ne napove glikemične kontrole pri posameznih bolnikih.

Na koncu kliničnih študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih, je imelo približno 45 % bolnikov nizke titre protiteles proti eksenatidu. Celotno je bil odstotek bolnikov s pozitivnimi protitelesi v kliničnih študijah podoben. Celotno je bil nivo glikemične kontrole (HbA_{1c}) primerljiv s tistimi, ki so ga opazili pri bolnikih brez titra protiteles. V študijah III. faze je imelo povprečno 12 % bolnikov visok titer protiteles. Pri deležu je bil glikemični odziv na eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ob koncu kontroliranih študij odsoten; 2,6 % bolnikov ni pokazalo izboljšanja glukoze z višjimi titri protiteles, 1,6 % bolnikov pa ni pokazalo izboljšanja, ko so bili negativni za protitelesa.

Pri bolnikih, ki so razvili protitelesa proti eksenatidu, se je pogosteje pojavila reakcija na mestu injiciranja (na primer rdečica na koži in srbenje), sicer pa so imeli podobne deleže in vrste neželenih učinkov kot tisti brez protiteles proti eksenatidu.

Incidenca možno imunogenih reakcij na mestu injiciranja (najpogosteje pruritis z ali brez eritema) pri odraslih bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je bila v 30-tedenski in dveh 26-tedenskih študijah 9 %. Te reakcije so bile manj pogoste pri bolnikih brez titrov protiteles (4 %) v primerjavi z bolniki s prisotnimi protitelesi (13 %), z večjo incidenco pri tistih z višjim titrom protiteles.

Preiskava vzorcev s pozitivnimi protitelesi ni pokazala značilne navzkrižne reaktivnosti s podobnimi endogenimi peptidi (glukagon ali GLP-1).

Hitra izguba telesne mase

V 30-tedenski študiji z odraslimi, je približno 3 % (n = 4/148) bolnikov, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, v vsaj enem časovnem obdobju izkusilo hitro izgubo telesne mase (izmerjena izguba telesne mase med dvema zaporednima obiskoma večja od 1,5 kg/teden).

Zvišan srčni utrip

V združenih kliničnih študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih, so opazili povprečno zvišanje srčnega utripa za 2,6 utripa na minuto v primerjavi z začetno vrednostjo (74 utripov na minuto). Petnajst odstotkov bolnikov, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je imelo povprečno zvišanje srčnega utripa za ≥ 10 utripov na minuto; v drugih zdravljenih skupinah je imelo povprečno zvišanje srčnega utripa za več kot ≥ 10 utripov na minuto približno 5 % do 10 % preiskovancev.

Pediatrična populacija

Varnostni profil eksenatida v klinični študiji z mladostniki in otroki, starimi 10 let in več (glejte poglavje 5.1), je bil podoben tistemu, ki so ga opazili v študijah pri odraslih.

V pediatrični študiji ni bilo večjih hipoglikemičnih dogodkov.

V 24-tedenskem dvojno slepem obdobju zdravljenja, sta imela en bolnik (1,7 %) v skupini z eksenatidom s podaljšanim sproščanjem in en bolnik (4,3 %) v skupini s placebom manjšo hipoglikemijo (opredeljeno, kot ne-veliki hipoglikemični dogodek, ki je imel simptome, ki ustrezajo hipoglikemiji in vrednostim glukoze manj od 3 mmol/l [54 mg/dl] pred zdravljenjem epizode). Oba bolnika sta kot osnovno zdravljenje prejela insulin.

O drugih hipoglikemičnih dogodkih, epizodah, ki niso izpolnjevale večjih ali manjših meril, je preiskovalec poročal pri 8 bolnikih (13,6 %) iz skupine, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in pri 1 bolniku (4,3 %) iz skupine, ki je prejela placebo. Od teh je 6 bolnikov iz skupine, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in 1 bolnik iz skupine, ki je prejela placebo, prejela insulin kot osnovno zdravljenje.

V pediatrični študiji je bil največji titer protiteles, ki je bil dosežen kadar koli med študijo, nizek (< 625) pri 29,3 % bolnikov in visok (\geq 625) pri približno 63,8 % bolnikov. Odstotek bolnikov s pozitivnimi titri protiteles je dosegel najvišjo vrednost pri približno 12. tednu. Ko se je študija nadaljevala do 52. tedna, se je odstotek bolnikov z visokimi titri zmanjšal (30,4 %) in povečal se je odstotek bolnikov z nizkimi titri (41,3 %). Bolniki z višjim titrom protiteles imajo lahko oslabljen odziv na HbA_{1c} (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerjanja eksenatida (na osnovi kliničnih študij z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem) so vključevali hudo navzeo, hudo bruhanje in hitro padanje koncentracije glukoze v krvi. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem glede na bolnikove klinične znake in simptome.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ01.

Mehanizem delovanja

Eksenatid je agonist na receptorju za glukagonu podobnem peptidu-1 (GLP-1), ki kaže nekaj antihiperglikemičnih učinkov glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Aminokislinsko zaporedje eksenatida se delno prekriva z zaporedjem humanega GLP-1. Pokazali so, da se eksenatid *in vitro* veže na in aktivira znani humani receptor GLP-1, katerega mehanizem delovanja posreduje ciklični AMP in/ali druge znotrajcelične poti sporočanja.

V odvisnosti od glukoze eksenatid poveča izločanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Ko se koncentracija glukoze v krvi zniža, izločanje insulina upade. Ko so eksenatid uporabljali v kombinaciji z metforminom in/ali tiazolidindionom, niso opazili povečanja incidence hipoglikemije glede na placebo v kombinaciji z metforminom in/ali tiazolidindionom, kar je lahko zaradi tega od glukoze odvisnega insulinotropnega mehanizma (glejte poglavje 4.4).

Eksenatid zavre izločanje glukagona, ki je pri bolnikih z diabetesom tipa 2 neustrezno povečano. Nižje koncentracije glukagona vodijo v manjše sproščanje jetrne glukoze. Vendar eksenatid ne poslabša običajnega odgovora glukagona in ostalih hormonov na hipoglikemijo.

Eksenatid upočasni praznjenje želodca, s čimer zmanjša hitrost, s katero se glukoza iz obroka pojavi v krvnem obtoku.

Ugotovili so, da uporaba eksenatida zaradi zmanjšanega apetita in povečanega občutka sitosti zmanjša vnos hrane.

Farmakodinamični učinki

Eksenatid izboljša glikemični nadzor s takojšnjimi in trajnimi učinki zniževanja tako postprandialne koncentracije glukoze kot koncentracije glukoze na tešče pri bolnikih z diabetesom tipa 2. V nasprotju z nativnim GLP-1 ima eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem tak farmakokinetični in farmakodinamični profil pri ljudeh, da je primeren za uporabo enkrat tedensko.

Farmakodinamične študije eksenatida so pokazale, da se pri bolnikih z diabetesom tipa 2 ($n = 13$) popravi prva faza izločanja insulina in izboljša druga faza izločanja insulina v odzivu na bolus injekcije glukoze.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati dolgotrajnih kliničnih študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so prikazani spodaj. Te študije so vključevale 1356 odraslih oseb zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, 52 % moških in 48 % žensk; 230 oseb (17 %) je bilo starih ≥ 65 let.

Poleg tega je dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija srčno-žilnih izidov (EXSCEL) zajela 14.752 odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in kakršno koli ravno srčno-žilnega tveganja, po dodatku k trenutnemu običajnemu zdravljenju.

Glikemična kontrola

Dve študiji z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih 2 mg enkrat tedensko sta bili primerjani z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem 5 μg dvakrat dnevno 4 tedne, čemur je sledil eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 μg dvakrat dnevno. Ena študija je trajala 24 tednov ($n = 252$), druga pa 30 tednov ($n = 295$), čemur je sledilo odprto podaljšanje, kjer so bili vsi bolniki zdravljeni z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat tedensko nadaljnjih 7 let ($n = 258$). V obeh študijah je prišlo do znižanja HbA_{1c} pri obeh skupinah že pri prvem merjenju HbA_{1c} po začetku zdravljenja (4. in 6. teden).

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, statistično značilno znižalo HbA_{1c} (Preglednica 2).

Klinično pomemben učinek na HbA_{1c} je bil opažen pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem ali eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, neodvisno od osnovnega antidiabetičnega zdravljenja, v obeh študijah.

Klinično in statistično značilno več oseb, ki so se zdravile z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem doseglo znižanje $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ ali $< 7\%$ v obeh študijah ($p < 0,05$ in $p \leq 0,0001$).

Tako bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem kot tudi bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, so dosegli zmanjšanje telesne mase v primerjavi z osnovno, čeprav razlike pri obeh načinih zdravljenja niso bile značilne.

V podaljšani nekontrolirani študiji so ovrednoteni bolniki, ki so v 30. tednu ($n = 121$) prešli iz eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem na eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, v 52. tednu dosegli enako izboljšanje HbA_{1c} v vrednosti $-2,0\%$ v primerjavi z izhodiščem kot bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Pri vseh bolnikih, ki so zaključili 7-letno nekontrolirano podaljšano študijo ($n = 122$ od 258 bolnikov, ki so bili vključeni v podaljšano fazo), se je HbA_{1c} skozi obdobje od 52. tedna naprej postopno

povečeval, toda po 7 letih je bil še vedno znižan v primerjavi z izhodiščem (-1,5 %). Pri teh bolnikih je bila izguba telesne mase v 7 letih vzdrževana.

Preglednica 2: Rezultati dveh študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem proti eksenatidu v obliki s takojšnjim sproščanjem v kombinaciji z dieto in fizično aktivnostjo samima, metforminom in/ali sulfonilsečnino in metforminom in/ali tiazolidindionom (bolniki z-namenom-zdravljenja)

24-tedenska študija	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 µg dvakrat dnevno
N	129	123
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,4
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	58	30
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	97	94
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-tedenska študija		
N	148	147
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,3	8,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	102	102
Sprememba glede na izhodišče (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05, **p< 0,0001

V 26-tedenski študiji so pri odraslih primerjali 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem z insulinom glarginom enkrat dnevno. V primerjavi z insulinom glarginom je zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pokazalo večjo spremembo v HbA_{1c}, značilno znižalo srednjo vrednost telesne mase in je bilo povezano z redkejšimi hipoglikemičnimi dogodki (Preglednica 3).

Preglednica 3: Rezultati 26-tedenske študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z insulinom glarginom v kombinaciji z metforminom samim ali metforminom in sulfonilsečnino (bolniki z-namenom-zdravljenja)

	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,3	8,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	91	91
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p < 0,05

¹Insulin glargin je bil odmerjen do ciljne koncentracije glukoze med 4,0 in 5,5 mmol/l (72 do 100 mg/dl). Srednja vrednost odmerka insulina glargina na začetku zdravljenja je bila 10,1 i.e./dan in je narasla na 31,1 i.e./dan pri bolnikih, zdravljenih z insulinom glarginom.

Rezultati po 156 tednih so bili skladni s tistimi, ki so bili predhodno poročani v vmesnem poročilu po 26 tednih. Zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je trajno izboljšalo urejenost glikemije in nadzorovanje telesne mase, v primerjavi z zdravljenjem z insulinom glarginom. Ugotovitve o varnosti po 156 tednih so bile skladne s tistimi, ki so bile poročane po 26 tednih.

V 26-tedenski dvojno slepi študiji so eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem primerjali z največjim dnevnim odmerkom sitagliptina in pioglitazona pri odraslih bolnikih, ki so jemali metformin. Pri vseh zdravljenih skupinah je prišlo do značilnega znižanja HbA_{1c} v primerjavi z začetno vrednostjo. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je bil v spremembi HbA_{1c} od začetne vrednosti boljši od sitagliptina in pioglitazona.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je pokazal značilno večje znižanje telesne mase v primerjavi s sitagliptinom. Bolniki na pioglitazonu so pridobili na telesni masi (Preglednica 4).

Preglednica 4: Rezultati 26-tedenske študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s sitagliptinom in v primerjavi s pioglitazonom v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom-zdravljenja)

	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	8,6	8,5	8,5
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti sitagliptinu	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti pioglitazonu	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	89	87	88
Sprememba glede na Izhodišče (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti sitagliptinu	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Povprečna vrednost spremembe od začetne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti pioglitazonu	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05, **p< 0,0001

V 28-tedenski dvojno slepi študiji so pri odraslih kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina primerjali z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim in dapagliflozinom samim pri bolnikih, ki so uporabljali tudi metformin. V primerjavi z izhodiščem se je HbA_{1c} znižal v vseh zdravljenih skupinah. Bolniki, ki so prejeli eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozin, so dosegli boljše znižanje HbA_{1c} v izhodišču v primerjavi s tistimi, ki so prejeli ali sam eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ali sam dapagliflozin (preglednica 5).

S kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina je bilo dokazano značilno večje zmanjšanje telesne mase kot z eno ali drugo učinkovino samo (preglednica 5).

Preglednica 5: Rezultati 28-tedenske študije kombinacije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina v primerjavi s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in s samim dapagliflozinom v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + 10 mg dapagliflozina enkrat na dan	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden
N	228	227	230
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	9,3	9,3	9,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Povprečna razlika od izhodišča v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Povprečna razlika od izhodišča v postprandialni koncentraciji glukoze v plazmi po 2 urah (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	92	89	91
Sprememba glede na izhodišče (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov.

^aPrilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - least squares) in razlika(e) sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – mixed model with repeated measures), v

katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in tedenska primerjava zdravljenja vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

V 28-tedenski dvojno slepi študiji so pri odraslih ekstenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, dodan insulinu glarginu samemu ali skupaj z metforminom, primerjali s placebo, dodanem insulinu glarginu samemu ali skupaj z metforminom. Odmerek insulina glargina je bil določen s ciljno koncentracijo glukoze v plazmi na tešče od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Ekstenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s placebo dokazano bolj znižal HbA_{1c} od izhodišča do 28. tedna (preglednica 6).

Ekstenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s placebo bolj zmanjšal telesno maso do 28. tedna (preglednica 6).

Preglednica 6: Rezultati 28-tedenske študije ekstenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebo v kombinaciji z insulinom glarginom samim ali skupaj z metforminom (bolniki z namenom-zdravljenja)

	2 mg ekstenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem + insulin glargin^a	Placebo + insulin glargin^a
N	230	228
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,5
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	94	94
Sprememba glede na izhodišče (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Sprememba postprandialne koncentracije glukoze v plazmi (mmol/l) 2 uri po obroku glede na izhodišče (± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = število bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, SE = standardna napaka (*standard error*),

IZ = interval zaupanja. *Vrednost p < 0,001 (korigirana za večkratne primerjave).

a. Povprečna sprememba po metodi LS povprečnega dnevnega odmerka insulina je bila 1,6 enote v skupini z ekstenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in 3,5 enote v skupini s placebo.

b. Prilagojena povprečja po metodi LS in razlika(e) sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), izhodiščni stratum glede uporabe sulfonilsečnine (da ali ne), teden in tedenska primerjava zdravljenja vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka. Absolutna sprememba postprandialne koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku po 28 tednih je modelirana podobno z uporabo ANCOVA.

c. Vsi bolniki, ki niso imeli podatkov o opazovanem dogodku, so bili obravnavani kot neodzivni.

d. Po tolerančnem testu s standardnim obrokom.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

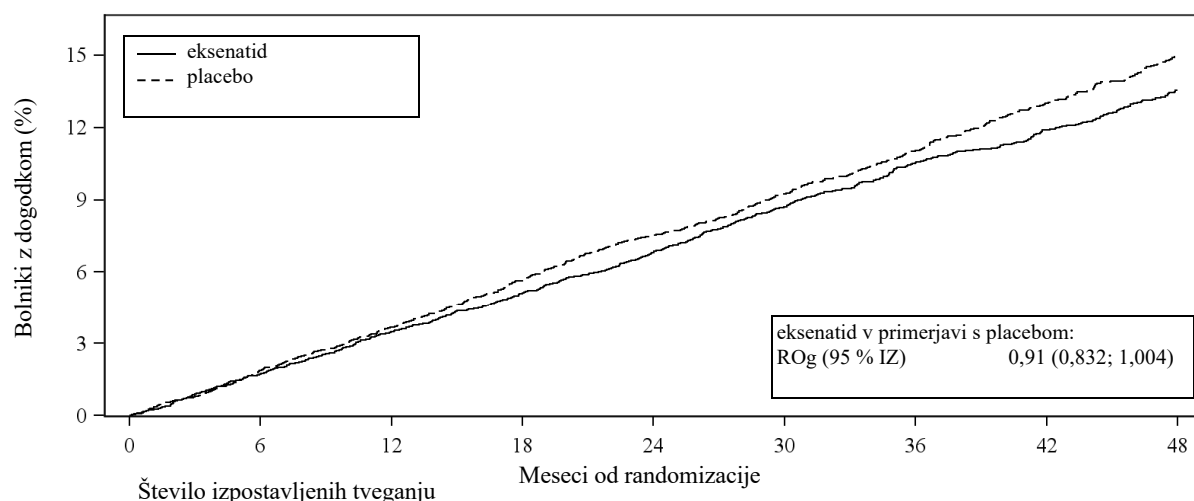
Srčno-žilno ovrednotenje

Študija EXSCEL je bila pragmatična študija srčno-žilnih (SŽ) izidov pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kakršno koli ravno SŽ tveganja. Skupno 14.752 bolnikov so v razmerju 1:1 randomizirali ali na 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden ali na placebo; eden ali drugi sta bila dodana trenutnemu običajnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo zaviralce SGLT2. Bolnike so nato spremljali tako kot v redni klinični praksi, in sicer mediano 38,7 meseca in z medianim trajanjem zdravljenja 27,8 meseca. Vitalno stanje je bilo ob koncu študije znano za 98,9 % bolnikov v skupini z eksenatom v obliki s podaljšanim sproščanjem in za 98,8 % bolnikov v skupini s placebo. Povprečna starost ob vstopu v študijo je bila 62 let (8,5 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let). Približno 62 % bolnikov je bilo moških. Povprečni ITM je bil 32,7 kg/m² in povprečno trajanje sladkorne bolezni 13,1 leta. Povprečni HbA_{1c} je bil 8,1 %. Približno 49,3 % bolnikov je imelo blago okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²) in 21,6 % jih je imelo zmerno okvaro ledvic (eGFR ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m²). V celoti ni imelo 26,9 % bolnikov nobenega predhodnega SŽ dogodka, 73,1 % pa jih je imelo vsaj en predhoden SŽ dogodek.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornost) in učinkovitosti (superiornost) v študiji EXSCEL je bil čas do prvega potrjenega hudega srčnega neželenega dogodka (MACE – *Major Adverse Cardiac Event*): smrti zaradi SŽ vzroka, miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila uvodni ocenjevani sekundarni opazovani dogodek.

Eksenatid s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v primerjavi s placebo ni povečal srčno-žilnega tveganja, če je bil dodan trenutnemu običajnemu zdravljenju (Rog: 0,91, 95 % IZ: 0,832; 1,004, $p < 0,001$ za neinferiornost); glejte sliko 1. V vnaprej določeni analizi podskupin v študiji EXSCEL je bilo Rog za MACE 0,86 (95 % IZ: 0,77-0,97) pri bolnikih z izhodišnim eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² in 1,01 (95 % IZ: 0,86-1,19) pri bolnikih z izhodišnim eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Rezultati primarnega sestavljenega dogodka in sekundarnih srčno-žilnih opazovanih dogodkov so prikazani na sliki 2.

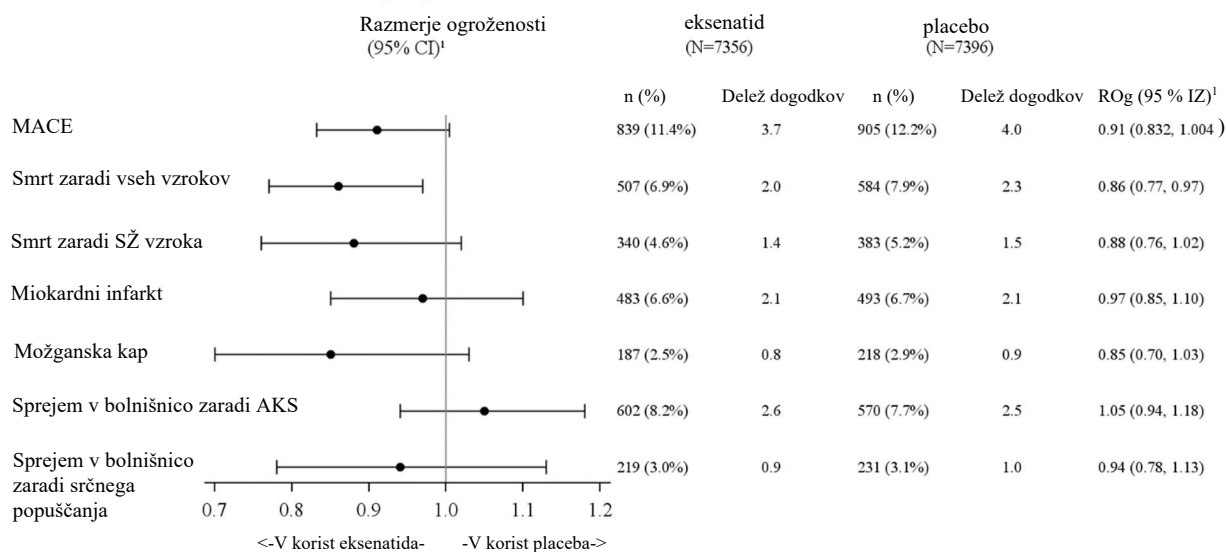
Slika 1: Čas do prvega presojenega dogodka MACE (bolniki z-namenom-zdravljenja)



eksenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

Rog = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja

Slika 2: Drevesni diagram: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov (bolniki z-namenom-zdravljenja)



AKS = akutni koronarni sindrom, IZ = interval zaupanja, SŽ = srčno-žilni, SP = srčno popuščanje, Rog = razmerje ogroženosti, MACE = hud srčni neželen dogodek, MI = miokardni infarkt, n = število bolnikov z dogodkom, N = število bolnikov v terapevtski skupini.

¹ Razmerje ogroženosti (učinkovina/placebo) in IZ temeljijo na Coxovem modelu sorazmernih ogroženosti, stratificiranem glede na predhoden SŽ dogodek in s terapevtsko skupino zgolj kot razlagalno spremenljivko.

Potreba po dodatnem antihiperlipidemičnem zdravilu se je v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem zmanjšala za 33 % (za izpostavljenost korigirana pojavnost 10,5 na 100 bolnikov-let) v primerjavi s placebom (za izpostavljenost korigirana pojavnost 15,7 na 100 bolnikov-let). Med preskušanjem so opazili znižanje HbA_{1c}; celotna razlika med terapevtskima skupinama je bila -0,53 % (eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom).

Telesna masa

Pri vseh študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je prišlo do znižanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. V 4 s primerjalnimi zdravili kontroliranih študijah je bilo to znižanje telesne mase pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, neodvisno od pojava navzee, bilo pa je večje pri skupini z navzeo (povprečno znižanje -2,9 kg do -5,2 kg z navzeo proti -2,2 kg do -2,9 kg brez navzee).

V 4 s primerjalnimi zdravili kontroliranih študijah je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja telesne mase in HbA_{1c}, med 70 in 79 % (delež bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja HbA_{1c} je bil 88 do 96 %).

Glukoza v plazmi/serumu

Zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je značilno vplivalo na znižanje koncentracije glukoze v plazmi/serumu na tešče. Znižanje so opazili že od 4. tedna naprej. V študiji z insulinom glarginom, kontrolirani s placebom, je bila sprememba koncentracije glukoze v plazmi na tešče od izhodišča do 28. tedna v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem -0,7 mmol/l in v skupini s placebom -0,1 mmol/l.

Opazili so tudi nadaljnje znižanje v koncentraciji glukoze po jedi. Izboljšanje v koncentraciji glukoze v plazmi na tešče je trajalo vseh 52 tednov.

Delovanje beta celic

Klinične študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so pokazale izboljšano delovanje beta celic, kar je bilo dokazano z metodami kot je ocenjevanje homeostaznega modela (HOMA-B). Učinek na beta celice je trajal vseh 52 tednov.

Krvni tlak

V 4, s primerjalnimi zdravili kontroliranih, študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, so opazili znižanje sistoličnega krvnega tlaka (2,9 mmHg do 4,7 mmHg). V 30-tedenski primerjalni študiji z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem sta tako eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem kot eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem značilno znižala sistolični krvni tlak v primerjavi z začetnim (4,7±1,1 mmHg in 3,4±1,1 mmHg). Razlika med obema zdravljenjema ni bila statistično pomembna. Izboljšanje krvnega tlaka je trajalo vseh 52 tednov.

V študiji z insulinom glarginom, kontrolirani s placebom, je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do 28. tedna v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem -2,6 mmHg in v skupini s placebom -0,7 mmHg.

Zdravljenje s kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina je v 28. tednu doseglo značilno znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka za -4,3±0,8 mmHg v primerjavi z -1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$) za eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, uporabljen samostojno in -1,8±0,8 mmHg ($p < 0,05$) za dapagliflozin, uporabljen samostojno.

Lipidi na tešče

Za eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem niso ugotovili nobenega neugodnega učinka na parametre lipidov.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat na teden ali placeba, so ocenili v randomizirani, dvojno slep, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin pri mladostnikih in otrocih starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih samo z dieto in telesno vadbo ali v kombinaciji s stalnim odmerkom peroralnih antidiabetikov in/ali insulina. Eksenatid s podaljšanim sproščanjem je bil pri znižanju HbA_{1c} po 24 tednih boljši v primerjavi s placebom (preglednica 7).

Preglednica 7: Rezultati 24-tedenske študije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih, starih 10 let in več (bolniki z-namenom-zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	Placebo enkrat na teden
Populacija z-namenom-zdravljenja (N)	58	24
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,11	8,22
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Povprečna vrednost glukoze v plazmi na tešče (mmol/l)		
Izhodišče	9,24	9,08
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	Placebo enkrat na teden
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	100,33	96,96
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Dosežen delež HbA_{1c} < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Dosežen delež HbA_{1c} ≤ 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Dosežen delež HbA_{1c} < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Prilagojena povprečna vrednost LS in razlika v skupini zdravljenja v spremembi glede na izhodiščne vrednosti ob vsakem obisku sta modelirani z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), vključno s skupino zdravljenja, regijo, obiskom, interakcijo skupine zdravljenja in obiska, izhodiščnim HbA_{1c} in interakcijo izhodiščnega HbA_{1c} in obiska, kot fiksni učinki z uporabo nestrukturirane kovariančne matrike.

^b Prilagojena povprečna vrednost LS in razlika v skupini zdravljenja v spremembi glede na izhodiščne vrednosti ob vsakem obisku sta modelirani z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), vključno s skupino zdravljenja, regijo, obiskom, interakcijo skupine zdravljenja in obiska, izhodiščnim HbA_{1c}, presejalnim HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %) in interakcije izhodiščne vrednosti in obiska, kot fiksni učinki z uporabo nestrukturirane kovariančne matrike.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcijske lastnosti eksenatida odražajo podaljšano sproščanje eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem. Ko se eksenatid absorbira v krvožilni sistem, se porazdeli in izloči skladno z znanimi sistemskimi farmakokinetičnimi lastnostmi (kot je opisano v tem poglavju).

Absorpcija

Ob tedenskem dajanju 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem je povprečna koncentracija eksenatida v dveh tednih presegla minimalno učinkovito koncentracijo (~ 50 pg/ml), s postopnim povečevanjem povprečne plazemske koncentracije eksenatida preko 6 do 7 tednov. Po tem je koncentracija eksenatida ostala na približno 151-265 pg/ml, kar je znak, da je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Koncentracija eksenatida v stanju dinamičnega ravnovesja se tekom enotedenskega intervala med odmerki ohranja, z minimalnim nihanjem (med največjo in najmanjšo koncentracijo) od te povprečne terapevtske koncentracije.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve eksenatida po subkutanem dajanju enkratnega odmerka eksenatida je 28 l.

Biotransformacija in izločanje

Predklinične študije so pokazale, da se eksenatid izloča pretežno z glomerulno filtracijo z nadaljnjo proteolitično razgradnjo. Povprečni navidezni očistek eksenatida je 9 l/h. Te farmakokinetične značilnosti eksenatida so neodvisne od odmerka. Približno 10 tednov po prenehanju zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem srednja vrednost plazemske koncentracije eksenatida pade pod minimalno zaznavno koncentracijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza bolnikov z okvaro ledvic, ki so prejeli 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, kaže, da lahko pride do zvišane sistemske izpostavljenosti pri približno 74 % in 23 % (predvideni srednji vrednosti v vsaki skupini) bolnikov z zmerno (n = 10) in blago (n = 56) okvaro ledvic, v primerjavi z bolniki z normalnim (n = 84) delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter farmakokinetičnih študij niso opravili. Eksenatid se izloča zlasti preko ledvic, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na koncentracije eksenatida v krvi.

Spol, rasa in telesna masa

Spol, rasa in telesna masa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko eksenatida.

Starejši

Podatkov o uporabi pri starejših je malo, vendar pa s staranjem vse do približno 75. leta ne kažejo izrazitih sprememb v izpostavljenosti eksenatidu.

V farmakokinetični študiji na bolnikih z diabetesom tipa 2, ki so prejeli eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem, je bila povprečna vrednost AUC pri 15 osebah, starih med 75 in 85 let, za 36 % večja v primerjavi s 15 osebami, starih med 45 in 65 let. To je bilo zelo verjetno povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic pri starejših (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetična analiza pri populaciji mladostnikov in otrok, z nizkim titrom ADA, starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 je pokazala, da je uporaba eksenatida s podaljšanim sproščanjem (2 mg) povzročila podobno izpostavljenost, kot so to opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti, izvedenih z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

Pri podganah in miših so ob dolgodelujočih agonistih receptorjev GLP-1 opazili tumorje ščitnice. V 2-letni študiji karcinogenosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri podganah so ob odmerkih, ki so bili na podlagi $AUC \geq 2$ -kratnik sistemske izpostavljenosti pri človeku, opazili večjo pojavnost adenomov celic C in karcinomov celic C. Klinični pomen teh ugotovitev trenutno ni znan.

Študije na živalih z eksenatidom niso pokazale neposrednih škodljivih učinkov na plodnost; veliki odmerki eksenatida so povzročili učinke na okostju in manjšo rast ploda in novorojenčka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

poli (d,l-laktid koglikolid)
saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat
natrijev klorid
polisorbat 20
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat
natrijev hidrogen fosfat heptahidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po suspendiranju

Suspenzija mora biti injicirana nemudoma po mešanju praška in vehikla.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

Set je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po mešanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek se nahaja v 3-mililitrski viali iz stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim batom in aluminijastim pokrovčkom s plastičnim zamaškom.

Vehikel se nahaja v 1,5-mililitrski injekcijski brizgi iz stekla tipa I, z bromobutilnim gumijastim zamaškom in gumijastim batom.

Vsak enoodmerni set vsebuje eno vialo z 2 mg eksenatida za suspenzijo za injiciranje, eno predhodno napolnjeno injekcijsko brizgo z 0,65 ml vehikla za injiciranje, en povezovalnik vialo in dve injekcijski igli (ena dodatna).

Velikosti pakiranja so 4 enoodmerni seti in veliko pakiranje, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) enoodmernih setov. Na trgu morda ni obeh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolnika naučite, da brizgo po vsakem injiciranju varno zavrže, pri čemer naj bo igla po injiciranju pritrjena. Bolniku ni treba prihraniti nobenega dela seta za enkratno uporabo.

Vehikel je pred uporabo potrebno dobro vizualno pregledati. Vehikel se lahko uporabi le v primeru, ko je bister in ne vsebuje delcev. Po pripravi se lahko mešanico uporabi le, če je bela do belkasta in motna.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je potrebno po pripravi suspenzije praška in vehikla nemudoma injicirati.

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, ki je bil zamrznjen, ne smete uporabiti.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/696/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. junij 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg eksenatida. Po suspendiranju je prejeti odmerek v enem peresniku 2 mg/0,65 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

prašek: bel do belkast prašek

vehikel: bistra, brezbarvna do bledo rumena oziroma do bledo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bydureon je indicirano pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2, za izboljšanje urejenosti glikemije v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje glukoze vključno z bazalnim insulinom, če trenutno uporabljana zdravila (skupaj s prehrano in telesno dejavnostjo) ne zagotovijo ustrezne urejenosti glikemije.

Za rezultate študij glede kombinacij, učinkov na urejenost glikemije, srčno-žilne dogodke in proučevano populacijo glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 2 mg eksenatida enkrat tedensko.

Bolniki, ki prehajajo od uporabe eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Byetta) k eksenatidu v obliki s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Bydureon ali Bydureon Bcise), lahko občutijo prehodno zvišanje koncentracije glukoze v krvi, kar se navadno izboljša v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja. Bolniki lahko prehajajo med zdravili, ki vsebujejo eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Bydureon ali Bydureon Bcise); ob tem ni pričakovati pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze v krvi.

Kadar dodamo eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem k obstoječemu zdravljenju z metforminom in/ali tiazolidindionom, lahko nadaljujemo s predpisanim odmerkom metformina in/ali tiazolidindiona. Kadar dodamo zdravljenju s sulfonilsečnino, moramo premisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine, da zmanjšamo tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4). Kombinirano zdravljenje s tiazolidindionom so proučevali le pri odraslih bolnikih.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem se daje enkrat tedensko, na enak dan v tednu. Dan tedenske uporabe se po potrebi lahko zamenja, pri čemer pa mora biti zadnji odmerek uporabljen vsaj tri dni prej. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem se lahko uporabi kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

V primeru zamujenega odmerka je tega potrebno dati čim prej, ko je to mogoče, a pod pogojem, da je do uporabe naslednjega rednega odmerka 3 dni ali več. Potem lahko bolnik nadaljuje uporabo po običajnemu urniku enkrat na teden.

V primeru, da bolnik izpusti odmerek, naslednji redni odmerek pa je na vrsti 1 ali 2 dneva pozneje, naj ne uporabi izpuščenega odmerka, temveč naj namesto tega nadaljuje z uporabo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem na naslednji običajni dan uporabe zdravila po urniku.

Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne zahteva dodatnega bolnikovega samonadzora. Bolnikov samonadzor glukoze v krvi pa je potreben za prilagajanje odmerka sulfonilsečnine in insulina, zlasti ob začetku zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in zmanjšanju odmerka insulina. Priporoča se postopen pristop k zmanjševanju odmerka insulina.

Če se po končanem zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem začne zdravljenje z drugim antidiabetikom, je potrebno upoštevati podaljšan učinek tega zdravila (glejte poglavje 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših prilagajanja odmerka ni potrebno. Ker pa se delovanje ledvic z leti slabša, je pozornost potrebno posvetiti bolnikovemu delovanju ledvic (glejte *Okvara ledvic*) (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic ali hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije [GFR] < 30 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Za mladostnike in otroke, stare 10 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno. Za otroke, mlajše od 10 let podatkov ni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

subkutana uporaba

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem si bolnik da sam. Vsak peresnik lahko uporablja samo en bolnik in je za enkratno uporabo.

Zelo priporočljivo je, da zdravnik pred uvedbo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem bolnike in njihove negovalce ustrezno usposobi. Natančno je treba upoštevati "Navodila za uporabnika", ki so priložena v škatli.

Vsak odmerek moramo kot subkutano injekcijo dati v trebuh, stegno ali nadlaket takoj po pripravi suspenzije iz praška in vehikla.

Če se eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem uporablja skupaj z insulinom, je potrebno zdravili dati v dveh ločenih injekcijah.

Za navodila o pripravi suspenzije pred dajanjem glejte poglavje 6.6 in "Navodila za uporabnika".

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne smemo uporabljati pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ni nadomestilo za insulin. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, so po hitri ukinitvi ali zmanjšanju odmerka insulina poročali o diabetični ketoacidozi (glejte poglavje 4.2).

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne smemo dati intravensko ali intramuskularno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic na dializi so odmerki eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem povečali pogostnost in resnost neželenih učinkov na prebavila. Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic ali hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) ni priporočljiva.

Z eksenatidom so bili zabeleženi občasni primeri spremenjenega delovanja ledvic, vključno z zvišanjem kreatinina v serumu, okvaro ledvic, poslabšanjem kronične odpovedi ledvic in akutno odpovedjo ledvic, z občasno potrebo po hemodializi. Nekateri izmed teh dogodkov so se pojavili pri bolnikih, ki so izkusili stanja, ki lahko vplivajo na hidracijo, vključno z navzeo, bruhanjem in/ali diarejo in/ali so prejeli zdravila z učinkom na delovanje ledvic/stanje hidracije. Sočasno uporabljena zdravila so vključevala zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila in diuretike. S podpornim zdravljenjem ter ukinitvijo potencialno vzročnih zdravil, vključno z eksenatidom, so opazili reverzibilnost spremenjenega delovanja ledvic.

Hude bolezni prebavil

Uporabe eksenatida v obliki podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s hudo boleznijo prebavil, vključno z gastroparezo, niso preučevali. Uporabo zdravila pogosto povezujejo z neželenimi učinki na prebavila, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko. Zato bolnikom s hudo boleznijo prebavil ne priporočamo uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Akutni pankreatitis

Uporabo agonistov za GLP-1 receptorje povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. V kliničnih študijah eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem se je akutni pankreatitis pojavil pri 0,3 % bolnikov. Obstajajo tudi spontana poročila o primerih akutnega pankreatitisa pri uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem. Ob podpornem zdravljenju so opažali izboljšanje pankreatitisa, vendar so opisani tudi zelo redki primeri nekrotizirajočega ali hemoragičnega pankreatitisa in/ali smrt. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa: vztrajni, hudi bolečini v trebuhu. Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebna ukinitvev zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. Če je akutni pankreatitis potrjen, se zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem ne sme ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis, je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba zdravil

Sočasne uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem z derivati D-fenilalanina (meglitinidi), zaviralci alfa-glukozidaze, zaviralci dipeptil peptidaze-4 ali drugih zaviralcev receptorjev GLP-1 niso preučevali. Sočasne uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem niso preučevali in se ne priporoča.

Pomanjkanje učinkovitosti zaradi protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) pri pediatričnih bolnikih

Pediatrični bolniki so verjetno bolj dovzetni k razvoju visokih titrov ADA, kot pa odrasli (glejte poglavje 4.8). Bolniki z višjim titrom protiteles imajo lahko oslavljen odziv na HbA_{1c}.

Komercialno testiranje protiteles proti zdravilu ni na voljo, vendar če ciljna urejenost glikemije ni dosežena, kljub bolnikovi potrditvi, da je jemal zdravilo v skladu z navodili, bi morali zdravniki ne glede na razlog za pomanjkanje učinkovitosti razmisliti o alternativnem zdravljenju sladkorne bolezni.

Medsebojno delovanje z varfarinom

Ob sočasnem jemanju varfarina z eksenatidom so spontano poročali o primerih zvišane vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje), ki je bila včasih povezana s krvavitvami (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hipoglikemijo povečano ob sočasni uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem s sulfonilsečnino. V kliničnih študijah pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki so jemali kombinacijo s sulfonilsečnino, je bila incidenca hipoglikemije večja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, povezano z uporabo sulfonilsečnine, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine.

Hitra izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom, so poročali o hitri izgubi telesne mase, večji kot 1,5 kg tedensko. Takšna izguba telesne mase ima lahko škodljive posledice. Bolnike, ki hitro izgubljajo telesno maso, je treba spremljati glede znakov in simptomov holelitiaze.

Ukinitiv zdravljenja

Po ukinitvi zdravljenja se lahko učinek eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem nadaljuje, saj koncentracija eksenatida v plazmi pada naslednjih 10 tednov. To je potrebno upoštevati pri izboru drugih zdravil in odmerkov, saj se lahko neželeni učinki nadaljujejo in učinkovitost se lahko vsaj delno ohranja do padca koncentracije eksenatida.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija: Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sulfonilsečnine

Zaradi povečane možnosti hipoglikemije, povezane z zdravljenjem s sulfonilsečnino, bo morda potrebno prilagoditi odmerek sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Praznjenje želodca

Rezultati študije, pri kateri so kot kazalec praznjenja želodca uporabili paracetamol, so pokazali, da je učinek eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem na upočasnjeno praznjenje želodca minimalen in ni pričakovati, da bi povzročalo pomembne spremembe v hitrosti in obsegu absorpcije sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Zato ni potrebe po spreminjanju odmerka zdravil, ki so občutljiva na zakasnjeno praznjenje želodca.

Ko so bolnikom po 14-tedenskem zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem dali 1000 mg paracetamola, s hrano ali brez nje, niso opazili pomembnih sprememb v AUC v primerjavi s kontrolnim obdobjem. C_{max} paracetamola se je zmanjšal za 16 % (na tešče) in 5 % (po jedi) in t_{max} se je podaljšal iz približno 1 ure v kontrolnem obdobju na 1,4 ure (na tešče) in 1,3 ure (po jedi).

Sledeče študije medsebojnega delovanja so bile narejene za uporabo 10 µg eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem, in ne za uporabo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem:

Varfarin

Po dajanju varfarina 35 minut po eksenatidu s takojšnjim sproščanjem so opazili podaljšanje t_{max} za približno 2 uri. Klinično pomembnih učinkov na C_{max} ali AUC niso opazili. Ob sočasni uporabi varfarina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem so spontano poročali o zvišani vrednosti INR. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in/ali derivate kumarola je med uvajanjem zdravljenja

eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem potrebno spremljati vrednosti INR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zaviralci hidroksimetilglutaril koencim A reduktaze

Ob dajanju eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem sočasno z enkratnim odmerkom lovastatina (40 mg) sta se vrednosti AUC in C_{max} v primerjavi z dajanjem lovastatina samega zmanjšali za približno 40 % in 28 % in t_{max} se je podaljšal za približno 4 ure. V 30-tedenskih s placebom kontroliranih kliničnih študijah sočasna uporaba eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem in zaviralcev HMG CoA reduktaze ni bila povezana s stalnimi spremembami lipidnega profila (glejte poglavje 5.1). Vnaprejšnja prilagoditev odmerkov ni potrebna, zato pa je potrebno ustrezno nadzorovati lipidni profil.

Digoksin in liziniopril

V študijah medsebojnega delovanja učinka eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem na digoksin in liziniopril niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov na C_{max} ali AUC. Opazili so podaljšanje t_{max} za 2 uri.

Etinilestradiol in levonorgestrel

Dajanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) eno uro pred dajanjem eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem ni spremenilo AUC, C_{max} ali C_{min} etinilestradiola ali levonorgestrela. Dajanje peroralnega kontraceptiva 35 minut po dajanju eksenatida ni vplivalo na AUC, vendar je povzročilo znižanje C_{max} etinildiestrola za 45 % in C_{max} levonorgestrela za 27-41 % ter zakasnitev t_{max} za 2-4 ure zaradi upočasnjenega praznjenja želodca. Znižanje C_{max} ima majhno klinično pomembnost, zato prilagoditev odmerjanja peroralnih kontraceptivov ni potrebna.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z eksenatidom so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zaradi dolgega odstranjevanja eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem iz telesa morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem uporabljati kontracepcijo. Zdravljenje s tem zdravilom je treba prekiniti vsaj tri mesece pred načrtovano nosečnostjo.

Nosečnost

O uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri nosečih ženskah nimamo ustreznih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Med nosečnostjo se eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne sme uporabljati in priporoča se uporaba insulina.

Dojenje

Ni znano, ali se eksenatid izloča v materino mleko. Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem med dojenjem ne smemo uporabljati.

Plodnost

Študij plodnosti pri ljudeh niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kadar eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem uporabljamo v kombinaciji s sulfonilsečnino, moramo bolnikom svetovati o previdnostnih ukrepih, da bi se med vožnjo in upravljanjem strojev izognili hipoglikemiji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri odraslih so bili večinoma povezani s prebavili (navzea, ki je bila najpogostejši učinek, povezana je bila s pričetkom zdravljenja in se je sčasoma zmanjšala, ter driska). Pojavile so se tudi reakcije na mestu injiciranja (pruritus, noduli, eritem), hipoglikemija (s sulfonilsečninami) in glavobol. Večina neželenih učinkov, povezanih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je bila blaga do srednja huda.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Preglednica 1, spodaj, povzema pogostnost neželenih učinkov eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, ugotovljenih v kliničnih študijah in na podlagi spontanih poročil pri odraslih (neopaženi v kliničnih študijah, neznana pogostnost).

V kliničnih študijah eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih so osnovna zdravljenja obsegala dieto in fizično aktivnost, metformin, sulfonilsečnino, tiazolidindion, kombinacijo peroralnih antidiabetikov ali bazalni insulin.

Neželeni učinki so navedeni kot MedDRA preferenčni izrazi glede na razred organskega sistema in absolutno pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, ugotovljeni v kliničnih študijah in na podlagi spontanih poročil pri odraslih

Organski sistem /poimenovanje neželenih učinkov	Pogostnost pojavljanja					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						
z zdravili povzročena trombocitopenija						X ⁴
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
holecistitis			X ⁶			
holelitiaza			X ⁶			
Bolezni imunskega sistema						
anafilaktična reakcija				X ¹		
Presnovne in prehranske motnje						
hipoglikemija (s sulfonilsečnino)	X ¹					
hipoglikemija (z insulinom)		X ^{2,3}				
zmanjšanje teka		X ¹				
dehidracija			X ¹			
Bolezni živčevja						
glavobol		X ¹				
omotica		X ¹				
dizgevizija			X ¹			
somnolenca			X ¹			
Bolezni prebavil						
intestinalna obstrukcija			X ¹			
akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4).			X ¹			

Organski sistem /poimenovanje neželenih učinkov	Pogostnost pojavljanja					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
navzea	X ¹					
bruhanje		X ¹				
driska	X ¹					
dispepsija		X ¹				
bolečine v trebuhu		X ¹				
gastroezofagealna refluksna bolezen		X ¹				
napihnjenost trebuha		X ¹				
spahovanje			X ¹			
zaprta		X ¹				
flatulenca		X ¹				
upočasnjeno praznjenje želodca			X ⁵			
Bolezni kože in podkožja						
makularni in papulozni izpuščaji						X ⁴
srbenje in/ali urtikarija		X ¹				
angionevrotični edem						X ⁴
abscesi in celulitis na mestu injiciranja						X ⁴
hiperhidroza			X ¹			
alopecija			X ¹			
Bolezni sečil						
spremenjeno delovanje ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, poslabšanjem kronične odpovedi ledvic, okvaro ledvic, zvišanjem kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.4)			X ¹			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						
srbenje na mestu injiciranja		X ¹				
utrujenost		X ¹				
eritem na mestu injiciranja		X ¹				
izpuščaji na mestu injiciranja			X ¹			
astenija		X ¹				
občutek živčnosti				X ¹		
Preiskave						
zvišanje mednarodnega umerjenega razmerja (glejte poglavje 4.4)						X ⁴

¹ Pogostnost na podlagi dvanajstih dokončanih dolgoročnih študij učinkovitosti in varnosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, n skupaj = 2868, (število bolnikov na sulfonilsečnini n = 1002).

² Na podlagi hipoglikemij, ki 1. povzročijo izgubo zavesti, konvulzije ali komo in minejo po dajanju glukagona ali glukoze ALI 2. zaradi spremenjene zavesti ali vedenja za razrešitev zahtevajo pomoč

nekoga tretjega ter jih spremlja koncentracija glukoze v krvi < 54 mg/dl (3 mmol/l) ALI 3. povzročijo simptome, značilne za hipoglikemijo, ter jih ob tem spremlja koncentracija glukoze pred zdravljenjem < 54 mg/dl (3 mmol/l).

³ Pogostnost, zabeležena med 28-tedenskim kontroliranim obdobjem zdravljenja v študiji eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem kot dodatka insulinu glarginu (N = 231).

⁴ Pogostnost na podlagi podatkov spontanih poročil o eksenatidu v obliki s podaljšanim sproščanjem (neznani imenovalci).

⁵ Pogostnost na podlagi šestnajstih dokončanih dolgoročnih študij učinkovitosti in varnosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, n skupaj = 4086.

⁶ Pogostnost na podlagi dokončanih študij varnosti in učinkovitosti zdravila BYDUREON (n skupaj = 3560); vključno s študijama DURATION 7 in DURATION 8.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravili povzročena trombocitopenija

V obdobju trženja zdravila so poročali o z zdravili povzročeni trombocitopeniji (DITP – drug-induced thrombocytopenia) z od eksenatida odvisnimi protitelesi proti trombocitom pri odraslih. DITP je imunska reakcija, ki jo povzročajo od zdravila odvisna, proti trombocitom reaktivna protitelesa. Ta protitelesa lahko povzročijo uničenje trombocitov v prisotnosti senzibilizirajočega zdravila.

Hipoglikemija

Incidenca hipoglikemije je bila zvišana ob uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih v kombinaciji s sulfonilsečnino (24,0 % proti 5,4 %) (glejte poglavje 4.4). Da se izognemo tveganju za hipoglikemijo, povezano z uporabo sulfonilsečnine, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V primerjavi z bazalnim insulinom je bil eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem povezan z znatno nižjo incidenco epizod hipoglikemije pri bolnikih, ki so sočasno prejeli metformin (3 % proti 19 %) in pri bolnikih, ki so sočasno prejeli metformin in sulfonilsečnino (20 % proti 42 %).

V 12 študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bila večina epizod hipoglikemij (99,9, n = 649) blaga in rešena z dajanjem peroralnih ogljikovih hidratov. Pri enem bolniku so poročali o hujši hipoglikemiji, saj je bila pri njem vrednost glukoze v krvi nizka (2,2 mmol/l) in je potreboval pomoč peroralnih ogljikovih hidratov, kar je rešilo stanje.

Če je bil eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem dodan bazalnemu insulinu, začetnega odmerka insulina ni bilo treba prilagoditi. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z bazalnim insulinom ni pokazal klinično pomembnih razlik v pojavnosti hipoglikemij v primerjavi z insulinom. V skupini, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem skupaj z insulinom, ni bilo hudih hipoglikemij.

Navzea

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali pri odraslih, je bila navzea. Pri bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, so na splošno v 20 % poročali o najmanj eni epizodi navzee v primerjavi s 34 % pri zdravljenju z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem. Večina epizod navzee je bila blaga do zmerna. Z nadaljevanjem zdravljenja se je pogostnost pri večini bolnikov, ki so na začetku občutili navzeo, zmanjšala.

Incidenca prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov v 30-tedenski kontrolirani študiji je bila pri bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, 6 % in pri bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, 5 %. Najpogostejša neželena učinka, ki sta vodila do prekinitve pri obeh zdravljenih skupinah, sta bila navzea in bruhanje. Prekinitve zaradi navzee ali bruhanja je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, < 1 %, in pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, 1 %.

Reakcije na mestu injiciranja

V 6-mesečni kontrolirani fazi študij so ugotovili, da so bile reakcije na mestu injiciranja pri odraslih bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, bolj pogoste kot pri zdravljenju s podobnimi zdravili (16 % proti 2-7 %). Te reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage in niso vodile do prekinitve študije. Bolnikove simptome se lahko blaži ob nadaljevanju zdravljenja. Mesto injiciranja nadaljnjih injekcij naj bo vsak teden različno. V obdobju trženja zdravila so poročali o abscesih in celulitisu na mestu injiciranja.

V kliničnih študijah so se na mestu injiciranja zelo pogosto pojavili majhni podkožni noduli, kar je skladno z znanimi lastnostmi poli (D,L-laktid koglikolid) polimernih mikrosfernih formulacij. Večina nodulov je bila asimptomatska, ni vplivala na udeležbo v študiji in je izzvenela v 4 do 8 tednih.

Imunogenost

V skladu z morebitno imunogenimi lastnostmi beljakovinskih in peptidnih učinkovin, lahko bolniki po zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem razvijejo protitelesa proti eksenatidu. Pri večini bolnikov, ki razvijejo protitelesa, se titri protiteles s časom zmanjšajo.

Prisotnost protiteles (visoki in nizki titri) ne napove glikemične kontrole pri posameznih bolnikih.

Na koncu kliničnih študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih je imelo približno 45 % bolnikov nizke titre protiteles proti eksenatidu. Celotno je bil odstotek bolnikov s pozitivnimi protitelesi v kliničnih študijah podoben. Celotno je bil nivo glikemične kontrole (HbA_{1c}) primerljiv s tistimi, ki so ga opazili pri bolnikih brez titra protiteles. V študijah III. Faze je imelo povprečno 12 % bolnikov visok titer protiteles. Pri deležu je bil glikemični odziv na eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ob koncu kontroliranih študij odsoten; 2,6 % bolnikov ni pokazalo izboljšanja glukoze z višjimi titri protiteles, 1,6 % bolnikov pa ni pokazalo izboljšanja, ko so bili negativni za protitelesa.

Pri bolnikih, ki so razvili protitelesa proti eksenatidu, se je pogosteje pojavila reakcija na mestu injiciranja (na primer rdečica na koži in srbenje), sicer pa so imeli podobne deleže in vrste neželenih učinkov kot tisti brez protiteles proti eksenatidu.

Incidenca možno imunogenih reakcij na mestu injiciranja (najpogosteje pruritis z ali brez eritema) pri odraslih bolnikih, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je bila v 30-tedenski in dveh 26-tedenskih študijah 9 %. Te reakcije so bile manj pogoste pri bolnikih brez titrov protiteles (4 %) v primerjavi z bolniki s prisotnimi protitelesi (13 %), z večjo incidenco pri tistih z višjim titrom protiteles.

Preiskava vzorcev s pozitivnimi protitelesi ni pokazala značilne navzkrižne reaktivnosti s podobnimi endogenimi peptidi (glukagon ali GLP-1).

Hitra izguba telesne mase

V 30-tedenski študiji z odraslimi je približno 3 % (n = 4/148) bolnikov, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, v vsaj enem časovnem obdobju izkusilo hitro izgubo telesne mase (izmerjena izguba telesne mase med dvema zaporednima obiskoma večja od 1,5 kg/teden).

Zvišan srčni utrip

V združenih kliničnih študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih so opazili povprečno zvišanje srčnega utripa za 2,6 utripa na minuto v primerjavi z začetno vrednostjo (74 utripov na minuto). Petnajst odstotkov bolnikov, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je imelo povprečno zvišanje srčnega utripa za ≥ 10 utripov na minuto; v drugih zdravljenih skupinah je imelo povprečno zvišanje srčnega utripa za več kot ≥ 10 utripov na minuto približno 5 % do 10 % preiskovancev.

Pediatrična populacija

Varnostni profil eksenatida v klinični študiji z mladostniki in otroki, starimi 10 let in več (glejte poglavje 5.1), je bil podoben tistemu, ki so ga opazili v študijah pri odraslih.

V pediatrični študiji ni bilo večjih hipoglikemičnih dogodkov.

V 24-tedenskem dvojno slepem obdobju zdravljenja, sta imela en bolnik (1,7 %) v skupini z eksenatidom s podaljšanim sproščanjem in en bolnik (4,3 %) v skupini s placebom manjšo hipoglikemijo (opredeljeno, kot ne-veliki hipoglikemični dogodek, ki je imel simptome, ki ustrezajo hipoglikemiji in vrednostim glukoze manj od 3 mmol/l [54 mg/dl] pred zdravljenjem epizode). Oba bolnika sta kot osnovno zdravljenje prejela insulin.

O drugih hipoglikemičnih dogodkih, epizodah, ki niso izpolnjevale večjih ali manjših meril, je preiskovalec poročal pri 8 bolnikih (13,6 %) iz skupine, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in pri 1 bolniku (4,3 %) iz skupine, ki je prejela placebo. Od teh je 6 bolnikov iz skupine, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in 1 bolnik iz skupine, ki je prejela placebo, prejela insulin kot osnovno zdravljenje.

V pediatrični študiji je bil največji titer protiteles, ki je bil dosežen kadar koli med študijo, nizek (< 625) pri 29,3 % bolnikov in visok (\geq 625) pri približno 63,8 % bolnikov. Odstotek bolnikov s pozitivnimi titri protiteles je dosegel najvišjo vrednost pri približno 12. tednu. Ko se je študija nadaljevala do 52. tedna, se je odstotek bolnikov z visokimi titri zmanjšal (30,4 %) in povečal se je odstotek bolnikov z nizkimi titri (41,3 %). Bolniki z višjim titrom protiteles imajo lahko oslabljen odziv na HbA_{1c} (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerjanja eksenatida (na osnovi kliničnih študij z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem) so vključevali hudo navzeo, hudo bruhanje in hitro padanje koncentracije glukoze v krvi. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem glede na bolnikove klinične znake in simptome.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ01.

Mehanizem delovanja

Eksenatid je agonist na receptorju za glukagonu podobnem peptidu-1 (GLP-1), ki kaže nekaj antihiperglikemičnih učinkov glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Aminokislinsko zaporedje eksenatida se delno prekriva z zaporedjem humanega GLP-1. Pokazali so, da se eksenatid *in vitro* veže na in aktivira znani humani receptor GLP-1, katerega mehanizem delovanja posreduje ciklični AMP in/ali druge znotrajcelične poti sporočanja.

V odvisnosti od glukoze eksenatid poveča izločanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Ko se koncentracija glukoze v krvi zniža, izločanje insulina upade. Ko so eksenatid uporabljali v kombinaciji z metforminom in/ali tiazolidindionom, niso opazili povečanja incidence hipoglikemije glede na placebo v kombinaciji z metforminom in/ali tiazolidindionom, kar je lahko zaradi tega od glukoze odvisnega insulinotropnega mehanizma (glejte poglavje 4.4).

Eksenatid zavre izločanje glukagona, ki je pri bolnikih z diabetesom tipa 2 neustrezno povečano. Nižje koncentracije glukagona vodijo v manjše sproščanje jetrne glukoze. Vendar eksenatid ne poslabša običajnega odgovora glukagona in ostalih hormonov na hipoglikemijo.

Eksenatid upočasni praznjenje želodca, s čimer zmanjša hitrost, s katero se glukoza iz obroka pojavi v krvnem obtoku.

Ugotovili so, da uporaba eksenatida zaradi zmanjšane apetita in povečanega občutka sitosti zmanjša vnos hrane.

Farmakodinamični učinki

Eksenatid izboljša glikemični nadzor s takojšnjimi in trajnimi učinki zniževanja tako postprandialne koncentracije glukoze kot koncentracije glukoze na tešče pri bolnikih z diabetesom tipa 2. V nasprotju z nativnim GLP-1 ima eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem tak farmakokinetični in farmakodinamični profil pri ljudeh, da je primeren za uporabo enkrat tedensko.

Farmakodinamične študije eksenatida so pokazale, da se pri bolnikih z diabetesom tipa 2 ($n = 13$) popravi prva faza izločanja insulina in izboljša druga faza izločanja insulina v odzivu na bolus injekcije glukoze.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati dolgotrajnih kliničnih študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so prikazani spodaj. Te študije so vključevale 1356 odraslih oseb zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, 52 % moških in 48 % žensk; 230 oseb (17 %) je bilo starih ≥ 65 let.

Poleg tega je dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija srčno-žilnih izidov (EXSCEL) zajela 14.752 odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in kakršno koli ravno srčno-žilnega tveganja, po dodatku k trenutnemu običajnemu zdravljenju.

Glikemična kontrola

Dve študiji z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pri odraslih 2 mg enkrat tedensko sta bili primerjani z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem 5 μg dvakrat dnevno 4 tedne, čemur je sledil eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 μg dvakrat dnevno. Ena študija je trajala 24 tednov ($n = 252$), druga pa 30 tednov ($n = 295$), čemur je sledilo odprto podaljšanje, kjer so bili vsi bolniki zdravljeni z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat tedensko nadaljnjih 7 let ($n = 258$). V obeh študijah je prišlo do znižanja HbA_{1c} pri obeh skupinah že pri prvem merjenju HbA_{1c} po začetku zdravljenja (4. in 6. teden).

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, statistično značilno znižalo HbA_{1c} (Preglednica 2).

Klinično pomemben učinek na HbA_{1c} je bil opažen pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem ali eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, neodvisno od osnovnega antidiabetičnega zdravljenja, v obeh študijah.

Klinično in statistično značilno več oseb, ki so se zdravile z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem doseglo znižanje $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ ali $< 7\%$ v obeh študijah ($p < 0,05$ in $p \leq 0,0001$).

Tako bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem kot tudi bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, so dosegli zmanjšanje telesne mase v primerjavi z osnovno, čeprav razlike pri obeh načinih zdravljenja niso bile značilne.

V podaljšani nekontrolirani študiji so ovrednoteni bolniki, ki so v 30. tednu ($n = 121$) prešli iz eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem na eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, v 52. tednu dosegli enako izboljšanje HbA_{1c} v vrednosti $-2,0\%$ v primerjavi z izhodiščem kot bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Pri vseh bolnikih, ki so zaključili 7-letno nekontrolirano podaljšano študijo (n = 122 od 258 bolnikov, ki so bili vključeni v podaljšano fazo), se je HbA_{1c} skozi obdobje od 52. tedna naprej postopno povečeval, toda po 7 letih je bil še vedno znižan v primerjavi z izhodiščem (-1,5 %). Pri teh bolnikih je bila izguba telesne mase v 7 letih vzdrževana.

Preglednica 2: Rezultati dveh študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem proti eksenatidu v obliki s takojšnjim sproščanjem v kombinaciji z dieto in fizično aktivnostjo samima, metforminom in/ali sulfonilsečnino in metforminom in/ali tiazolidindionom (bolniki z-namenom-zdravljenja)

24-tedenska študija	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 µg dvakrat dnevno
N	129	123
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,4
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	58	30
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	97	94
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-tedenska študija		
N	148	147
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,3	8,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	102	102
Sprememba glede na izhodišče (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05, **p< 0,0001

V 26-tedenski študiji pri odraslih so primerjali 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem z insulinom glarginom enkrat dnevno. V primerjavi z insulinom glarginom je zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pokazalo večjo spremembo v HbA_{1c}, značilno znižalo srednjo vrednost telesne mase in je bilo povezano z redkejšimi hipoglikemičnimi dogodki (Preglednica 3).

Preglednica 3: Rezultati 26-tedenske študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z insulinom glarginom v kombinaciji z metforminom samim ali metforminom in sulfonilsečnino (bolniki z-namenom-zdravljenja)

	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,3	8,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	91	91
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05

¹Insulin glargin je bil odmerjen do ciljne koncentracije glukoze med 4,0 in 5,5 mmol/l (72 do 100 mg/dl). Srednja vrednost odmerka insulina glargina na začetku zdravljenja je bila 10,1 i.e./dan in je narasla na 31,1 i.e./dan pri bolnikih, zdravljenih z insulinom glarginom.

Rezultati po 156 tednih so bili skladni s tistimi, ki so bili predhodno poročani v vmesnem poročilu po 26 tednih. Zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je trajno izboljšalo urejenost glikemije in nadzorovanje telesne mase, v primerjavi z zdravljenjem z insulinom glarginom. Ugotovitve o varnosti po 156 tednih so bile skladne s tistimi, ki so bile poročane po 26 tednih.

V 26-tedenski dvojno slepi študiji so eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem primerjali z največjim dnevnim odmerkom sitagliptina in pioglitazona pri odraslih bolnikih, ki so jemali metformin. Pri vseh zdravljenih skupinah je prišlo do značilnega znižanja HbA_{1c} v primerjavi z začetno vrednostjo. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je bil v spremembi HbA_{1c} od začetne vrednosti boljši od sitagliptina in pioglitazona.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je pokazal značilno večje znižanje telesne mase v primerjavi s sitagliptinom. Bolniki na pioglitazonu so pridobili na telesni masi (Preglednica 4).

Preglednica 4: Rezultati 26-tedenske študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s sitagliptinom in v primerjavi s pioglitazonom v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom-zdravljenja)

	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	8,6	8,5	8,5
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti sitagliptinu	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti pioglitazonu	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	89	87	88
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti sitagliptinu	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti pioglitazonu	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05, **p< 0,0001

V 28-tedenski dvojno slepi študiji so pri odraslih kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina primerjali z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim in dapagliflozinom samim pri bolnikih, ki so uporabljali tudi metformin. V primerjavi z izhodiščem se je HbA_{1c} znižal v vseh zdravljenih skupinah. Bolniki, ki so prejeli eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozin, so dosegli boljše znižanje HbA_{1c} v izhodišču v primerjavi s tistimi, ki so prejeli ali sam eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ali sam dapagliflozin (preglednica 5).

S kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina je bilo dokazano značilno večje zmanjšanje telesne mase kot z eno ali drugo učinkovino samo (preglednica 5).

Preglednica 5: Rezultati 28-tedenske študije kombinacije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina v primerjavi s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in s samim dapagliflozinom v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + 10 mg dapagliflozina enkrat na dan	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden
N	228	227	230
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	9,3	9,3	9,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Povprečna razlika od izhodišča v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Povprečna razlika od izhodišča v postprandialni koncentraciji glukoze v plazmi po 2 urah (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	92	89	91
Sprememba glede na izhodišče (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov.

^aPrilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - least squares) in razlika(e) sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – mixed model with repeated measures), v

katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in tedenska primerjava zdravljenja vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

V 28-tedenski dvojno slepi študiji pri odraslih so eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, dodan insulinu glarginu samemu ali skupaj z metforminom, primerjali s placebo, dodanem insulinu glarginu samemu ali skupaj z metforminom. Odmerek insulina glargina je bil določen s ciljno koncentracijo glukoze v plazmi na tešče od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s placebo dokazano bolj znižal HbA_{1c} od izhodišča do 28. tedna (preglednica 6).

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s placebo bolj zmanjšal telesno maso do 28. tedna (preglednica 6).

Preglednica 6: Rezultati 28-tedenske študije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebo v kombinaciji z insulinom glarginom samim ali skupaj z metforminom (bolniki z namenom-zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem + insulin glargin^a	Placebo + insulin glargin^a
N	230	228
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,5
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	94	94
Sprememba glede na izhodišče (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Sprememba postprandialne koncentracije glukoze v plazmi (mmol/l) 2 uri po obroku glede na izhodišče (± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = število bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, SE = standardna napaka (*standard error*),

IZ = interval zaupanja. *Vrednost p < 0,001 (korigirana za večkratne primerjave).

a. Povprečna sprememba po metodi LS povprečnega dnevnega odmerka insulina je bila 1,6 enote v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in 3,5 enote v skupini s placebo.

b. Prilagojena povprečja po metodi LS in razlika(e) sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), izhodiščni stratum glede uporabe sulfonilsečnine (da ali ne), teden in tedenska primerjava zdravljenja vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka. Absolutna sprememba postprandialne koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku po 28 tednih je modelirana podobno z uporabo ANCOVA.

c. Vsi bolniki, ki niso imeli podatkov o opazovanem dogodku, so bili obravnavani kot neodzivni.

d. Po tolerančnem testu s standardnim obrokom.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

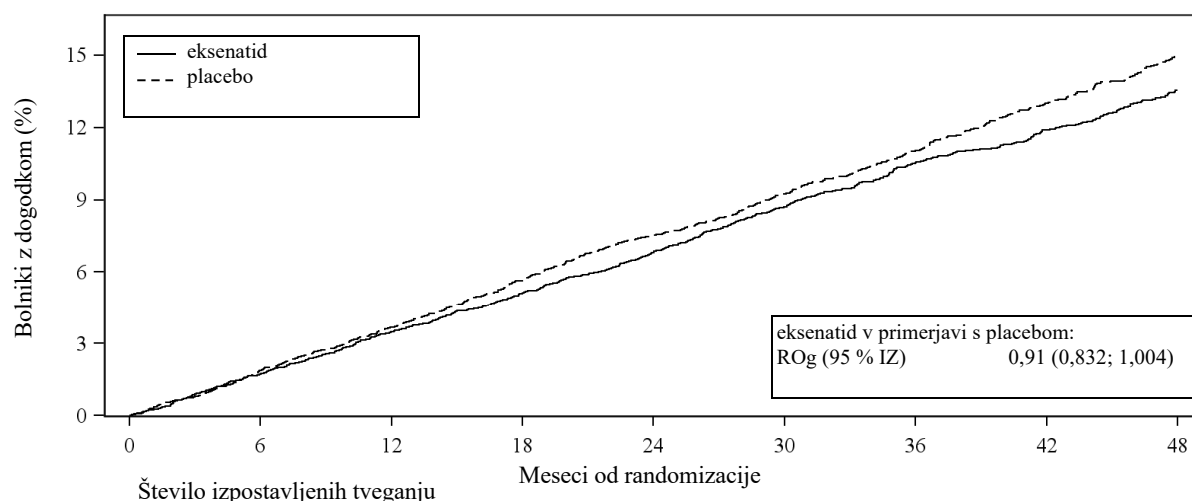
Srčno-žilno ovrednotenje

Študija EXSCEL je bila pragmatična študija srčno-žilnih (SŽ) izidov pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kakršno koli ravno SŽ tveganja. Skupno 14.752 bolnikov so v razmerju 1:1 randomizirali ali na 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden ali na placebo; eden ali drugi sta bila dodana trenutnemu običajnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo zaviralce SGLT2. Bolnike so nato spremljali tako kot v redni klinični praksi, in sicer mediano 38,7 meseca in z medianim trajanjem zdravljenja 27,8 meseca. Vitalno stanje je bilo ob koncu študije znano za 98,9 % bolnikov v skupini z eksenatom v obliki s podaljšanim sproščanjem in za 98,8 % bolnikov v skupini s placebo. Povprečna starost ob vstopu v študijo je bila 62 let (8,5 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let). Približno 62 % bolnikov je bilo moških. Povprečni ITM je bil 32,7 kg/m² in povprečno trajanje sladkorne bolezni 13,1 leta. Povprečni HbA_{1c} je bil 8,1 %. Približno 49,3 % bolnikov je imelo blago okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²) in 21,6 % jih je imelo zmerno okvaro ledvic (eGFR ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m²). V celoti ni imelo 26,9 % bolnikov nobenega predhodnega SŽ dogodka, 73,1 % pa jih je imelo vsaj en predhoden SŽ dogodek.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornost) in učinkovitosti (superiornost) v študiji EXSCEL je bil čas do prvega potrjenega hudega srčnega neželenega dogodka (MACE – *Major Adverse Cardiac Event*): smrti zaradi SŽ vzroka, miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila uvodni ocenjevani sekundarni opazovani dogodek.

Eksenatid s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v primerjavi s placebo ni povečal srčno-žilnega tveganja, če je bil dodan trenutnemu običajnemu zdravljenju (ROg: 0,91, 95 % IZ: 0,832; 1,004, $p < 0,001$ za neinferiornost); glejte sliko 1. V vnaprej določeni analizi podskupin v študiji EXSCEL je bilo ROg za MACE 0,86 (95 % IZ: 0,77-0,97) pri bolnikih z izhodišnim eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² in 1,01 (95 % IZ: 0,86-1,19) pri bolnikih z izhodišnim eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Rezultati primarnega sestavljenega dogodka in sekundarnih srčno-žilnih opazovanih dogodkov so prikazani na sliki 2.

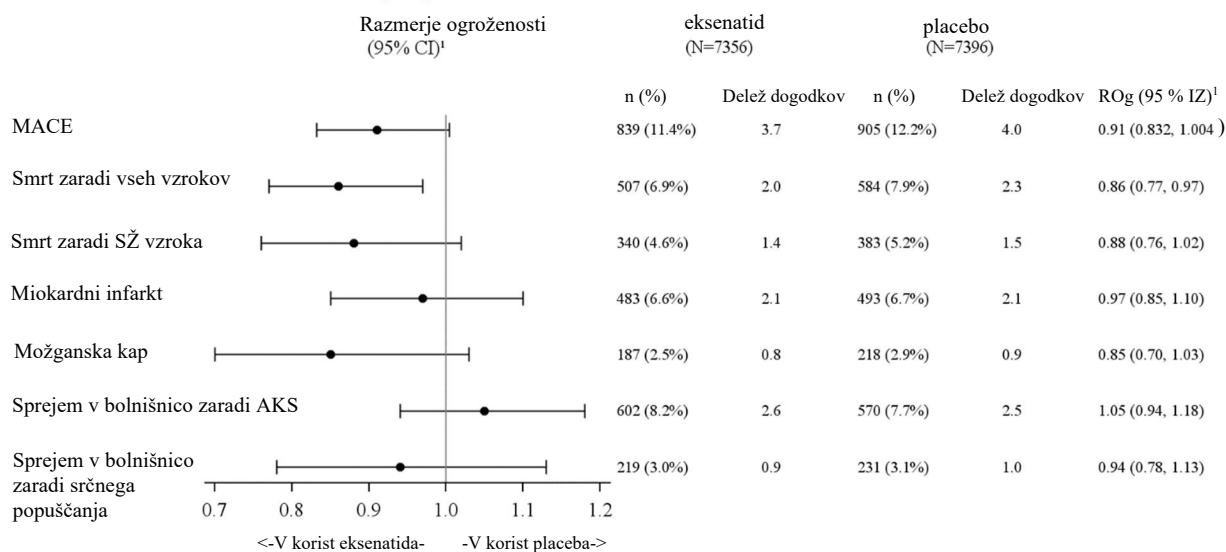
Slika 1: Čas do prvega presojenega dogodka MACE (bolniki z-namenom-zdravljenja)



eksenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

ROg = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja

Slika 2: Drevesni diagram: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov (bolniki z-namenom-zdravljenja)



AKS = akutni koronarni sindrom, IZ = interval zaupanja, SŽ = srčno-žilni, SP = srčno popuščanje, ROg = razmerje ogroženosti, MACE = hud srčni neželen dogodek, MI = miokardni infarkt, n = število bolnikov z dogodkom, N = število bolnikov v terapevtski skupini.

¹ Razmerje ogroženosti (učinkovina/placebo) in IZ temeljijo na Coxovem modelu sorazmernih ogroženosti, stratificiranem glede na predhoden SŽ dogodek in s terapevtsko skupino zgolj kot razlagalno spremenljivko.

Potreba po dodatnem antihiperlipidemičnem zdravilu se je v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem zmanjšala za 33 % (za izpostavljenost korigirana pojavnost 10,5 na 100 bolnikov-let) v primerjavi s placebom (za izpostavljenost korigirana pojavnost 15,7 na 100 bolnikov-let). Med preskušanjem so opazili znižanje HbA_{1c}; celotna razlika med terapevtskima skupinama je bila -0,53 % (eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom).

Telesna masa

Pri vseh študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je prišlo do znižanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. V 4 s primerjalnimi zdravili kontroliranih študijah je bilo to znižanje telesne mase pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, neodvisno od pojava navzee, bilo pa je večje pri skupini z navzeo (povprečno znižanje -2,9 kg do -5,2 kg z navzeo proti -2,2 kg do -2,9 kg brez navzee).

V 4, s primerjalnimi zdravili kontroliranih, študijah je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja telesne mase in HbA_{1c}, med 70 in 79 % (delež bolnikov, pri katerih je prišlo do zmanjšanja HbA_{1c} je bil 88 do 96 %).

Glukoza v plazmi/serumu

Zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je značilno vplivalo na znižanje koncentracije glukoze v plazmi/serumu na tešče. Znižanje so opazili že od 4. tedna naprej. V študiji z insulinom glarginom, kontrolirani s placebom, je bila sprememba koncentracije glukoze v plazmi na tešče od izhodišča do 28. tedna v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem -0,7 mmol/l in v skupini s placebom -0,1 mmol/l.

Opazili so tudi nadaljnje znižanje v koncentraciji glukoze po jedi. Izboljšanje v koncentraciji glukoze v plazmi na tešče je trajalo vseh 52 tednov.

Delovanje beta celic

Klinične študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so pokazale izboljšano delovanje beta celic, kar je bilo dokazano z metodami kot je ocenjevanje homeostaznega modela (HOMA-B). Učinek na beta celice je trajal vseh 52 tednov.

Krvni tlak

V 4 s primerjalnimi zdravili kontroliranih študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, so opazili znižanje sistoličnega krvnega tlaka (2,9 mmHg do 4,7 mmHg). V 30-tedenski primerjalni študiji z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem sta tako eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem kot eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem značilno znižala sistolični krvni tlak v primerjavi z začetnim (4,7±1,1 mmHg in 3,4±1,1 mmHg). Razlika med obema zdravljenjema ni bila statistično pomembna. Izboljšanje krvnega tlaka je trajalo vseh 52 tednov.

V študiji z insulinom glarginom, kontrolirani s placebom, je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do 28. tedna v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem -2,6 mmHg in v skupini s placebom -0,7 mmHg.

Zdravljenje s kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina je v 28. tednu doseglo značilno znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka za -4,3±0,8 mmHg v primerjavi z -1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$) za eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, uporabljen samostojno in -1,8±0,8 mmHg ($p < 0,05$) za dapagliflozin, uporabljen samostojno.

Lipidi na tešče

Za eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem niso ugotovili nobenega neugodnega učinka na parametre lipidov.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat na teden ali placeba, so ocenili v randomizirani, dvojno slep, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin pri mladostnikih in otrocih starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih samo z dieto in telesno vadbo ali v kombinaciji s stalnim odmerkom peroralnih antidiabetikov in/ali insulina. Eksenatid s podaljšanim sproščanjem je bil pri znižanju HbA_{1c} po 24 tednih boljši v primerjavi s placebom (preglednica 7).

Preglednica 7: Rezultati 24-tedenske študije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih, starih 10 let in več (bolniki z namenom-zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	Placebo enkrat na teden
Populacija z-namenom-zdravljenja (N)	58	24
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,11	8,22
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Povprečna vrednost glukoze v plazmi na tešče (mmol/l)		
Izhodišče	9,24	9,08
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	Placebo enkrat na teden
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	100,33	96,96
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Dosežen delež HbA_{1c} < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Dosežen delež HbA_{1c} ≤ 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Dosežen delež HbA_{1c} < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Prilagojena povprečna vrednost LS in razlika v skupini zdravljenja v spremembi glede na izhodiščne vrednosti ob vsakem obisku sta modelirani z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), vključno s skupino zdravljenja, regijo, obiskom, interakcijo skupine zdravljenja in obiska, izhodiščnim HbA_{1c} in interakcijo izhodiščnega HbA_{1c} in obiska, kot fiksni učinki z uporabo nestrukturirane kovariančne matrike.

^b Prilagojena povprečna vrednost LS in razlika v skupini zdravljenja v spremembi glede na izhodiščne vrednosti ob vsakem obisku sta modelirani z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), vključno s skupino zdravljenja, regijo, obiskom, interakcijo skupine zdravljenja in obiska, izhodiščnim HbA_{1c}, presejalnim HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %) in interakcije izhodiščne vrednosti in obiska, kot fiksni učinki z uporabo nestrukturirane kovariančne matrike.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcijske lastnosti eksenatida odražajo podaljšano sproščanje eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem. Ko se eksenatid absorbira v krvožilni sistem, se porazdeli in izloči skladno z znanimi sistemskimi farmakokinetičnimi lastnostmi (kot je opisano v tem poglavju).

Absorpcija

Ob tedenskem dajanju 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem je povprečna koncentracija eksenatida v dveh tednih presegla minimalno učinkovito koncentracijo (~ 50 pg/ml), s postopnim povečevanjem povprečne plazemske koncentracije eksenatida preko 6 do 7 tednov. Po tem je koncentracija eksenatida ostala na približno 151-265 pg/ml, kar je znak, da je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Koncentracija eksenatida v stanju dinamičnega ravnovesja se tekom enotedenskega intervala med odmerki ohranja, z minimalnim nihanjem (med največjo in najmanjšo koncentracijo) od te povprečne terapevtske koncentracije.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve eksenatida po subkutanem dajanju enkratnega odmerka eksenatida je 28 l.

Biotransformacija in izločanje

Predklinične študije so pokazale, da se eksenatid izloča pretežno z glomerulno filtracijo z nadaljnjo proteolitično razgradnjo. Povprečni navidezni očistek eksenatida je 9 l/h. Te farmakokinetične značilnosti eksenatida so neodvisne od odmerka. Približno 10 tednov po prenehanju zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem srednja vrednost plazemske koncentracije eksenatida pade pod minimalno zaznavno koncentracijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza bolnikov z okvaro ledvic, ki so prejeli 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, kaže, da lahko pride do zvišane sistemske izpostavljenosti pri približno 74 % in 23 % (predvideni srednji vrednosti v vsaki skupini) bolnikov z zmerno (n = 10) in blago (n = 56) okvaro ledvic, v primerjavi z bolniki z normalnim (n = 84) delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter farmakokinetičnih študij niso opravili. Eksenatid se izloča zlasti preko ledvic, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na koncentracije eksenatida v krvi.

Spol, rasa in telesna masa

Spol, rasa in telesna masa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko eksenatida.

Starejši

Podatkov o uporabi pri starejših je malo, vendar pa s staranjem vse do približno 75. leta ne kažejo izrazitih sprememb v izpostavljenosti eksenatidu.

V farmakokinetični študiji na bolnikih z diabetesom tipa 2, ki so prejeli eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem, je bila povprečna vrednost AUC pri 15 osebah, starih med 75 in 85 let, za 36 % večja v primerjavi s 15 osebami, starih med 45 in 65 let. To je bilo zelo verjetno povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic pri starejših (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetična analiza pri populaciji mladostnikov in otrok, z nizkim titrom ADA, starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 je pokazala, da je uporaba eksenatida s podaljšanim sproščanjem (2 mg) povzročila podobno izpostavljenost, kot so to opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti, izvedenih z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

Pri podganah in miših so ob dolgodelujočih agonistih receptorjev GLP-1 opazili tumorje ščitnice. V 2-letni študiji karcinogenosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri podganah so ob odmerkih, ki so bili na podlagi $AUC \geq 2$ -kratnik sistemske izpostavljenosti pri človeku, opazili večjo pojavnost adenomov celic C in karcinomov celic C. Klinični pomen teh ugotovitev trenutno ni znan.

Študije na živalih z eksenatidom niso pokazale neposrednih škodljivih učinkov na plodnost; veliki odmerki eksenatida so povzročili učinke na okostju in manjšo rast ploda in novorojenčka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

poli (d,l-laktid koglikolid)
saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat
natrijev klorid
polisorbat 20
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat
natrijev hidrogen fosfat heptahidrat
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagoditev ph)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po suspendiranju

Suspenzija mora biti injicirana nemudoma po mešanju praška in vehikla.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Peresniki so lahko pred uporabo do 4 tedne shranjeni na temperaturi do 30 °C. Po preteku tega obdobja je potrebno peresnik uporabiti ali zavreči.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po mešanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En dvoprekatni injekcijski peresnik vsebuje prašek eksenatida in vehikel v steklenem vložku, narejenem iz stekla tipa I, ki je na eni strani zaprt z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto zaporo, na drugi strani pa z gumijastim batom iz klorobutilne gume. Prekata med seboj loči drugi bat iz klorobutilne gume. Vsakemu peresniku je priložena ena igla. V vsaki škatli je tudi ena rezervna igla. Uporabljajte le igle, ki so priložene peresniku.

Velikosti pakiranj sta pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki z enkratnim odmerkom in veliko pakiranje, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov z enkratnim odmerkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Napolnjen injekcijski peresnik je le za enkratno uporabo.

Peresnik je treba vsaj 15 minut pred injiciranjem vzeti iz hladilnika. Prašek v enem prekatu je potrebno zmešati z vehiklom v drugem prekatu napolnjenega injekcijskega peresnika. Vehikel je pred

uporabo potrebno dobro vizualno pregledati. Vehikel se lahko uporabi le v primeru, ko je bister in ne vsebuje delcev. Po suspendiranju se lahko mešanico uporabi le, če je ta bela do belkasta in motna. Za dodatne informacije o suspendiranju in uporabi glejte navodilo za uporabo in "Navodila za uporabnika".

S peresnikom uporabite le priložene prilagojene igle.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je potrebno po pripravi suspenzije praška in vehikla nemudoma subkutano injicirati.

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, ki je bil zamrznjen, ne smete uporabiti.

Bolniku je potrebno naročiti, naj po vsakem injiciranju peresnik s še vedno nameščeno iglo varno zavrže.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/696/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. junij 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik dostavi 2 mg eksenatida v volumnu 0,85 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (BCise)

bela do skoraj bela motna suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bydureon je indicirano pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2, za izboljšanje urejenosti glikemije v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje glukoze vključno z bazalnim insulinom, če trenutno uporabljana zdravila (skupaj s prehrano in telesno dejavnostjo) ne zagotovijo ustrezne urejenosti glikemije.

Za rezultate študij glede kombinacij, učinkov na urejenost glikemije, srčno-žilne dogodke in proučevano populacijo glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1. Kombinirano zdravljenje s tiazolidindionom so proučevali le pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 2 mg eksenatida enkrat tedensko.

Bolniki, ki prehajajo od uporabe eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Byetta) k eksenatidu v obliki s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Bydureon ali Bydureon BCise), lahko občutijo prehodno zvišanje koncentracije glukoze v krvi, kar se navadno izboljša v prvih štirih tednih po začetku zdravljenja. Bolniki lahko prehajajo med zdravili, ki vsebujejo eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Bydureon ali Bydureon BCise); ob tem ni pričakovati pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze v krvi.

Kadar dodamo eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem k obstoječemu zdravljenju z metforminom in/ali tiazolidindionom, lahko nadaljujemo s predpisanim odmerkom metformina in/ali tiazolidindiona. Kadar dodamo zdravljenju s sulfonilsečnino, moramo premisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine, da zmanjšamo tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem se daje enkrat tedensko, na enak dan v tednu. Dan tedenske uporabe se po potrebi lahko zamenja, pri čemer pa mora biti zadnji odmerek uporabljen vsaj tri dni prej. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem se lahko uporabi kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

V primeru zamujenega odmerka je tega potrebno dati čim prej, ko je to mogoče, a pod pogojem, da je do uporabe naslednjega rednega odmerka 3 dni ali več. Potem lahko bolnik nadaljuje uporabo po običajnemu urniku enkrat na teden.

V primeru, da bolnik izpusti odmerek, naslednji redni odmerek pa je na vrsti 1 ali 2 dneva pozneje, naj ne uporabi izpuščenega odmerka, temveč naj namesto tega nadaljuje z uporabo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem na naslednji običajni dan uporabe zdravila po urniku.

Uporaba tega zdravila ne zahteva dodatnega bolnikovega samonadzora. Bolnikov samonadzor glukoze v krvi pa je potreben za prilagajanje odmerka sulfonilsečnine in insulina, zlasti ob začetku zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in zmanjšanju odmerka insulina. Priporoča se postopen pristop k zmanjševanju odmerka insulina.

Če se po končanem zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem začne zdravljenje z drugim antidiabetikom, je potrebno upoštevati podaljšan učinek tega zdravila (glejte poglavje 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših prilagajanja odmerka ni potrebno. Ker pa se delovanje ledvic z leti slabša, je pozornost potrebno posvetiti bolnikovemu delovanju ledvic (glejte *Okvara ledvic*) (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s končno stopnjo boleznii ledvic ali hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije [GFR] < 30 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Za mladostnike in otroke, stare 10 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno. Za otroke, mlajše od 10 let podatkov ni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

subkutana uporaba

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem si bolnik da sam. Vsak peresnik lahko uporablja samo en bolnik in je za enkratno uporabo.

Zelo priporočljivo je, da zdravnik pred uvedbo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem bolnike in njihove negovalce ustrezno usposobi. Natančno je treba upoštevati "Navodila za uporabnika", ki so priložena v škatli.

Vsak odmerek moramo kot subkutano injekcijo dati v trebuh, stegno ali nadlaket takoj, ko je zdravilo popolnoma premešano.

Če se eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem uporablja skupaj z insulinom, je potrebno zdravilo dati v dveh ločenih injekcijah.

Za navodila o pripravi zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 in "Navodila za uporabnika".

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne smemo uporabljati pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ni nadomestilo za insulin. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, so po hitri ukinitvi ali zmanjšanju odmerka insulina poročali o diabetični ketoacidozi (glejte poglavje 4.2).

Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne smemo dati intravensko ali intramuskularno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic na dializi so odmerki eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem povečali pogostnost in resnost neželenih učinkov na prebavila. Uporaba eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s končno stopnjo bolezni ledvic ali hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) ni priporočljiva.

Z eksenatidom so bili zabeleženi občasni primeri spremenjenega delovanja ledvic, vključno z zvišanjem kreatinina v serumu, okvaro ledvic, poslabšanjem kronične odpovedi ledvic in akutno odpovedjo ledvic, z občasno potrebo po hemodializi. Nekateri izmed teh dogodkov so se pojavili pri bolnikih, ki so izkusili stanja, ki lahko vplivajo na hidracijo, vključno z navzeo, bruhanjem in/ali diarejo in/ali so prejeli zdravila z učinkom na delovanje ledvic/stanje hidracije. Sočasno uporabljena zdravila so vključevala zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila in diuretike. S podpornim zdravljenjem ter ukinitvijo potencialno vzročnih zdravil, vključno z eksenatidom, so opazili reverzibilnost spremenjenega delovanja ledvic.

Hude bolezni prebavil

Uporabe eksenatida v obliki podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s hudo boleznijo prebavil, vključno z gastroparezo, niso preučevali. Uporabo zdravila pogosto povezujejo z neželenimi učinki na prebavila, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko. Zato bolnikom s hudo boleznijo prebavil ne priporočamo uporabe tega zdravila.

Akutni pankreatitis

Uporabo agonistov za GLP-1 receptorje povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. V kliničnih študijah z zdravilom Bydureon BCise se je akutni pankreatitis pojavil pri 0,4 % bolnikov. Obstajajo tudi spontana poročila o primerih akutnega pankreatitisa pri uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem. Ob podpornem zdravljenju so opažali izboljšanje pankreatitisa, vendar so opisani tudi zelo redki primeri nekrotizirajočega ali hemoragičnega pankreatitisa in/ali smrt. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa: vztrajni, hudi bolečini v trebuhu. Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebna ukinitiv zdravljenja s tem zdravilom. Če je akutni pankreatitis potrjen, se zdravljenja ne sme ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis, je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba zdravil

Sočasne uporabe eksenatida v oblikah s podaljšanim sproščanjem z derivati D-fenilalanina (meglitinidi), zaviralci alfa-glukozidaze, zaviralci dipeptid peptidaze-4 ali drugih zaviralcev receptorjev GLP-1 niso preučevali. Sočasne uporabe eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem niso preučevali in se ne priporoča.

Pomanjkanje učinkovitosti zaradi protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) pri pediatričnih bolnikih

Pediatrični bolniki so verjetno bolj dovzetni k razvoju visokih titrov ADA, kot pa odrasli (glejte poglavje 4.8). Bolniki z višjim titrom protiteles imajo lahko oslavljen odziv na HbA_{1c}.

Komercialno testiranje protiteles proti zdravilu ni na voljo, vendar če ciljna urejenost glikemije ni dosežena, kljub bolnikovi potrditvi, da je jemal zdravilo v skladu z navodili, bi morali zdravniki ne glede na razlog za pomanjkanje učinkovitosti razmisliti o alternativnem zdravljenju sladkorne bolezni.

Medsebojno delovanje z varfarinom

Ob sočasnem jemanju varfarina z eksenatidom so spontano poročali o primerih zvišane vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje), ki je bila včasih povezana s krvavitvami (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hipoglikemijo povečano ob sočasni uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem s sulfonilsečnino. V kliničnih študijah pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki so jemali kombinacijo s sulfonilsečnino, je bila incidenca hipoglikemije večja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, povezano z uporabo sulfonilsečnine, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine.

Hitra izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom, so poročali o hitri izgubi telesne mase, večji kot 1,5 kg tedensko. Takšna izguba telesne mase ima lahko škodljive posledice. Bolnike, ki hitro izgubljajo telesno maso, je treba spremljati glede znakov in simptomov holelitiaz.

Ukinitiv zdravljenja

Po ukinitvi zdravljenja se lahko učinek eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem nadaljuje, saj koncentracija eksenatida v plazmi pada naslednjih 10 tednov. To je potrebno upoštevati pri izboru drugih zdravil in odmerkov, saj se lahko neželeni učinki nadaljujejo in učinkovitost se lahko vsaj delno ohranja do padca koncentracije eksenatida.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sulfonilsečnine

Zaradi povečane možnosti hipoglikemije, povezane z zdravljenjem s sulfonilsečnino, bo morda potrebno prilagoditi odmerek sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Praznjenje želodca

Rezultati študije, pri kateri so kot kazalec praznjenja želodca uporabili paracetamol, so pokazali, da je učinek eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem na upočasnjeno praznjenje želodca minimalen in ni pričakovati, da bi povzročalo pomembne spremembe v hitrosti in obsegu absorpcije sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Zato ni potrebe po spreminjanju odmerka zdravil, ki so občutljiva na zakasnjeno praznjenje želodca.

Ko so bolnikom po 14-tedenskem zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem dali 1000 mg paracetamola, s hrano ali brez nje, niso opazili pomembnih sprememb v AUC v primerjavi s kontrolnim obdobjem. C_{max} paracetamola se je zmanjšal za 16 % (na tešče) in 5 % (po jedi) in t_{max} se je podaljšal iz približno 1 ure v kontrolnem obdobju na 1,4 ure (na tešče) in 1,3 ure (po jedi).

Sledeče študije medsebojnega delovanja so bile narejene za uporabo 10 µg eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem, in ne za uporabo eksenatida v oblikah s podaljšanim sproščanjem:

Varfarin

Po dajanju varfarina 35 minut po eksenatidu s takojšnjim sproščanjem so opazili podaljšanje t_{max} za približno 2 uri. Klinično pomembnih učinkov na C_{max} ali AUC niso opazili. Ob sočasni uporabi varfarina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem so spontano poročali o zvišani vrednosti INR. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in/ali derivate kumarola je med uvajanjem zdravljenja eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem potrebno spremljati vrednosti INR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zaviralci hidrosimetilglutaril koencim A reduktaze

Ob dajanju eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem sočasno z enkratnim odmerkom lovastatina (40 mg) sta se vrednosti AUC in C_{max} v primerjavi z dajanjem lovastatina samega zmanjšali za približno 40 % in 28 % in t_{max} se je podaljšal za približno 4 ure. V 30-tedenskih s placebom

kontroliranih kliničnih študijah sočasna uporaba eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem in zaviralcev HMG CoA reduktaze ni bila povezana s stalnimi spremembami lipidnega profila (glejte poglavje 5.1). Vnaprejšnja prilagoditev odmerkov ni potrebna, zato pa je potrebno ustrezno nadzorovati lipidni profil.

Digoksin in liziniopril

V študijah medsebojnega delovanja učinka eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem na digoksin in liziniopril niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov na C_{max} ali AUC. Opazili so podaljšanje t_{max} za 2 uri.

Etinilestradiol in levonorgestrel

Dajanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) eno uro pred dajanjem eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem ni spremenilo AUC, C_{max} ali C_{min} etinilestradiola ali levonorgestrela. Dajanje peroralnega kontraceptiva 35 minut po dajanju eksenatida ni vplivalo na AUC, vendar je povzročilo znižanje C_{max} etinildiestrola za 45 % in C_{max} levonorgestrela za 27-41 % ter zakasnitev t_{max} za 2-4 ure zaradi upočasnjene praznjenja želodca. Znižanje C_{max} ima majhno klinično pomembnost, zato prilagoditev odmerjanja peroralnih kontraceptivov ni potrebna.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z eksenatidom so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zaradi dolgega odstranjevanja eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem iz telesa morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem uporabljati kontracepcijo. Zdravljenje s tem zdravilom je treba prekiniti vsaj tri mesece pred načrtovano nosečnostjo.

Nosečnost

O uporabi eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri nosečih ženskah nimamo ustreznih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Med nosečnostjo se eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem ne sme uporabljati in priporoča se uporaba insulina.

Dojenje

Ni znano, ali se eksenatid izloča v materino mleko. Eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem med dojenjem ne smemo uporabljati.

Plodnost

Študij plodnosti pri ljudeh niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kadar ga uporabljamo v kombinaciji s sulfonilsečnino, moramo bolnikom svetovati o previdnostnih ukrepih, da bi se med vožnjo in upravljanjem strojev izognili hipoglikemiji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri odraslih v kliničnih študijah so bili povezani s prebavili (v glavnem navzea (8 %), ki je med nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenela), glavobol (4 %) in reakcije na mestu injiciranja, na primer srbenje na mestu injiciranja (3 %) ter eritem na mestu injiciranja (2 %). Poleg tega se je med uporabo s sulfonilsečninami zelo pogosto pojavila hipoglikemija (glejte Opis izbranih neželenih učinkov, spodaj). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Preglednica 1, spodaj, povzema pogostnost neželenih učinkov zdravila Bydureon BCise, ugotovljenih v kliničnih študijah pri odraslih.

Združeni podatki kliničnih študij za zdravilo Bydureon BCise obsegajo podatke dveh od 6- do 12-mesečnih kontroliranih študij 3. faze pri odraslih s primerjalno učinkovino. Vključeni so podatki faze spremljanja in faze podaljšanja študij. Osnovno zdravljenje je vključevalo dieto in telesno dejavnost sami ali z metforminom, sulfonilsečnino, tiazolidindion ali kombinacijo peroralnih antidiabetikov. Preglednica 1 vključuje tudi neželene učinke, ki so bili opaženi z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, vendar ne v kliničnih študijah z zdravilom Bydureon BCise.

V kliničnih študijah eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem so osnovna zdravljenja obsegala dieto in fizično aktivnost, metformin, sulfonilsečnino, tiazolidindion, kombinacijo peroralnih antidiabetikov ali bazalni insulin.

Neželeni učinki so navedeni kot MedDRA preferenčni izrazi glede na razred organskega sistema in absolutno pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila Bydureon BCise, ugotovljeni v kliničnih študijah in na podlagi spontanih poročil pri odraslih

Organski sistem /poimenovanje neželenih učinkov	Pogostnost pojavljanja ¹					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						
z zdravili povzročena trombocitopenija ⁹						X
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
holecistitis ¹¹			X			
holelitiaza			X			
Bolezni imunskega sistema						
anafilaktična reakcija ²				X		
Presnovne in prehranske motnje						
hipoglikemija (s sulfonilsečnino) ^{5,6,7}	X					
hipoglikemija (brez sulfonilsečnine) ^{5,6,7}			X			
hipoglikemija (z insulinom) ^{3,4,5}		X				
zmanjšanje teka			X			
dehidracija			X			
Bolezni živčevja						
glavobol		X				
omotica		X				
dizgevizija			X			
somnolenca ²			X			
Bolezni prebavil						
navzea ⁵		X				
driska		X				
bruhanje		X				
zaprtost		X				

Organski sistem /poimenovanje neželenih učinkov	Pogostnost pojavljanja ¹					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
dispepsija		X				
gastroezofagealna refluksna bolezen		X				
napihnjenost trebuha		X				
bolečine v trebuhu		X				
flatulenca			X			
akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4)			X			
spahovanje ²			X			
intestinalna obstrukcija ²			X			
upočasnjeno praznjenje želodca ¹⁰			X			
Bolezni kože in podkožja						
urtikarija			X			
hiperhidroza			X			
makularni ali papulozni izpuščaji			X			
srbenje			X			
alopecija ²			X			
angioedem ⁹						X
abscesi in celulitis na mestu injiciranja ⁹						X
Bolezni sečil						
spremenjeno delovanje ledvic ⁸			X			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						
srbenje na mestu injiciranja ⁵		X				
eritem na mestu injiciranja ⁵		X				
utrujenost		X				
reakcija na mestu injiciranja ⁵			X			
astenija			X			
izpuščaji na mestu injiciranja ⁵			X			
občutek živčnosti ²				X		
Preiskave						
zvišanje mednarodnega umerjenega razmerja ⁹ (glejte poglavje 4.4)						X

¹ Pogostnost na podlagi dokončanih dolgoročnih študij varnosti in učinkovitosti (n = 526), če ni navedeno drugače. Vključeno je spremljanje sedemdeset dni po zadnjem prejetem odmerku in obdobje podaljšanja študije.

² Pogostnost na podlagi dvanajstih dokončanih dolgoročnih študij učinkovitosti in varnosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, n skupaj = 2868.

³ Na podlagi hipoglikemij, ki 1. povzročijo izgubo zavesti, konvulzije ali komo in minejo po dajanju glukagona ali glukoze ALI 2. zaradi spremenjene zavesti ali vedenja za razrešitev zahtevajo pomoč nekoga tretjega ter jih spremlja koncentracija glukoze v krvi < 54 mg/dl (3 mmol/l) ALI 3. povzročijo

simptome, značilne za hipoglikemijo, ter jih ob tem spremlja koncentracija glukoze pred zdravljenjem < 54 mg/dl (3 mmol/l).

⁴ Pogostnost, zabeležena med 28-tedenskim kontroliranim obdobjem zdravljenja v študiji eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem kot dodatka insulinu glarginu (N = 231).

⁵ Glejte Opis izbranih neželenih učinkov, spodaj.

⁶ Pogostnosti, poročane v združenih podatkih iz kontroliranih obdobj dveh kliničnih študij 3. faze (n = 410).

⁷ Na podlagi hipoglikemij, ki imajo simptome, značilne za hipoglikemijo, ter jih ob tem spremlja koncentracija glukoze pred zdravljenjem < 54 mg/dl (3 mmol/l).

⁸ Vključuje akutno odpoved ledvic, poslabšanje kronične odpovedi ledvic, okvaro ledvic, zvišanje kreatinina v serumu. Glejte poglavje 4.4.

⁹ Pogostnost na podlagi podatkov spontanih poročil o eksenatidu v obliki s podaljšanim sproščanjem (neznani imenovalci).

¹⁰ Pogostnost na podlagi šestnajstih dokončanih dolgoročnih študij učinkovitosti in varnosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem, n skupaj = 4086.

¹¹ Pogostnost na podlagi dokončanih študij varnosti in učinkovitosti zdravila BYDUREON (n skupaj = 3560); vključno s študijama DURATION 7 in DURATION 8.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravili povzročena trombocitopenija

V obdobju trženja zdravila so poročali o z zdravili povzročeni trombocitopeniji (DITP – drug-induced thrombocytopenia) z od eksenatida odvisnimi protitelesi proti trombocitom pri odraslih. DITP je imunska reakcija, ki jo povzročajo od zdravila odvisna, proti trombocitom reaktivna protitelesa. Ta protitelesa lahko povzročijo uničenje trombocitov v prisotnosti senzibilizirajočega zdravila.

Hipoglikemija

V kliničnih študijah z zdravilom Bydureon BCise pri odraslih ni bilo hudih hipoglikemij. Celotna Incidenca blagih hipoglikemij je bila 6,3 %. Incidenca je bila večja, če je bilo zdravilo uporabljeno v kombinaciji s sulfonilsečnino (26,1 %), kot če je bilo uporabljeno brez sulfonilsečnine (0,9 %) (glejte poglavje 4.4). Da se izognemo tveganju za hipoglikemijo, povezano z uporabo sulfonilsečnine, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Če je bil eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem dodan bazalnemu insulinu, začetnega odmerka insulina ni bilo treba prilagoditi. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z bazalnim insulinom ni pokazal klinično pomembnih razlik v pojavnosti hipoglikemij v primerjavi z insulinom. V skupini, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem skupaj z insulinom, ni bilo hudih hipoglikemij.

Navzea

Gastrointestinalni neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali pri odraslih, je bila navzea. Med kontroliranim obdobjem klinične študije, ki je primerjala zdravilo Bydureon BCise in eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem, so o navzei poročali pri 9,6 % bolnikov s prvim in pri 20,5 % bolnikov z drugim. V celoti je med kontroliranim obdobjem obeh kliničnih študij o navzei poročalo 9,3 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Bydureon BCise. Večinoma je bila navzea blaga do zmerna, povezana z uvedbo zdravila ter se je sčasoma zmanjšala.

Reakcije na mestu injiciranja

Med kontroliranim obdobjem kliničnih študij pri odraslih so ugotovili, da so bile reakcije na mestu injiciranja pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Bydureon BCise, bolj pogoste kot pri zdravljenju s primerjalnimi zdravili (24 % v primerjavi s 4 % med uporabo eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem). Te reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage in niso vodile do prekinitve zdravljenja z raziskovanim zdravilom. Bolnikove simptome se lahko blaži ob nadaljevanju zdravljenja. Mesto injiciranja nadaljnjih injekcij naj bo vsak teden različno. V obdobju trženja zdravila so poročali o abscesih in celulitisu na mestu injiciranja.

V kliničnih študijah so se na mestu injiciranja pogosto pojavili podkožni noduli, kar je skladno z znanimi lastnostmi poli (D,L-laktid koglikolid) polimernih mikrosfernih formulacij. Večina nodulov ni vplivala na udeležbo v študiji in je sčasoma izzvenela.

Imunogenost

V skladu z morebitno imunogenimi lastnostmi beljakovinskih in peptidnih učinkovin, lahko bolniki po zdravljenju z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem razvijejo protitelesa proti eksenatidu.

Pri približno 42 % bolnikov so se pojavili nizki titri protiteles proti eksenatidu, visoki titri pa so se pojavili pri 32 % bolnikov, kadar koli med študijami pri odraslih. Odstotek preiskovancev s pozitivnimi titri protiteles, zlasti visokimi titri, je dosegel vrh po približno 8 do 16 tednih uporabe in se je nato sčasoma zmanjšal. Ob koncu študije je imelo nizke titre protiteles proti eksenatidu približno 43 % bolnikov in visoke titre 14 % bolnikov. Na splošno je bila raven urejenosti glikemije (HbA_{1c}) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Bydureon BCise in so imeli ob zadnjem obisku nizke titre protiteles (-1,1 % do -1,5 %), primerljiva s tisto, opaženo pri bolnikih, ki niso imeli titrov protiteles (-1,1 % do -1,4 %). Bolniki z visokimi titri protiteles na zadnjem obisku so imeli sicer manjši odziv HbA_{1c}, vendar so bila znižanja HbA_{1c} pri teh bolnikih klinično pomembna (-0,6 % do -0,7 %).

Med odraslimi bolniki, ki so bili zdravljeni z zdravilom Bydureon BCise in jih je bilo mogoče oceniti glede protiteles (N = 393), je bila pojavnost potencialno imunogenih reakcij na mestu injiciranja (najpogosteje nodule na mestu injiciranja) v teh dveh študijah približno 20 %. Te reakcije so redkeje opažali pri bolnikih, ki so bili negativni za protitelesa (16 %), in bolnikih z nizkimi titri protiteles (16 %) kot pri bolnikih z visokimi titri protiteles (27 %).

Hitra izguba telesne mase

V 30-tedenski študiji pri odraslih, je približno 3 % (n = 4/148) bolnikov, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, v vsaj enem časovnem obdobju izkusilo hitro izgubo telesne mase (izmerjena izguba telesne mase med dvema zaporednima obiskoma večja od 1,5 kg/teden).

Zvišan srčni utrip

Med kontroliranim obdobjem kliničnih študij z zdravilom Bydureon BCise pri odraslih so opazili povprečno zvišanje srčnega utripa za 2,4 utripa na minuto v primerjavi z začetno vrednostjo (74 utripov na minuto). Petnajst odstotkov bolnikov, zdravljenih z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je imelo povprečno zvišanje srčnega utripa za ≥ 10 utripov na minuto; v drugih zdravljenih skupinah je imelo povprečno zvišanje srčnega utripa za več kot ≥ 10 utripov na minuto približno 5 % do 10 % preiskovancev.

Pediatrična populacija

Varnostni profil eksenatida v klinični študiji z mladostniki in otroki, starimi 10 let in več (glejte poglavje 5.1), je bil podoben tistemu, ki so ga opazili v študijah pri odraslih.

V pediatrični študiji ni bilo večjih hipoglikemičnih dogodkov.

V 24-tedenskem dvojno slepem obdobju zdravljenja, sta imela en bolnik (1,7 %) v skupini z eksenatidom s podaljšanim sproščanjem in en bolnik (4,3 %) v skupini s placebom manjšo hipoglikemijo (opredeljeno, kot ne-veliki hipoglikemični dogodek, ki je imel simptome, ki ustrezajo hipoglikemiji in vrednostim glukoze manj od 3 mmol/l [54 mg/dl] pred zdravljenjem epizode). Oba bolnika sta kot osnovno zdravljenje prejela insulin.

O drugih hipoglikemičnih dogodkih, epizodah, ki niso izpolnjevale večjih ali manjših meril, je preiskovalec poročal pri 8 bolnikih (13,6 %) iz skupine, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in pri 1 bolniku (4,3 %) iz skupine, ki je prejela placebo. Od teh je 6 bolnikov iz skupine, ki je prejela eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in 1 bolnik iz skupine, ki je prejela placebo, prejela insulin kot osnovno zdravljenje.

V pediatrični študiji je bil največji titer protiteles, ki je bil dosežen kadar koli med študijo, nizek (< 625) pri 29,3 % bolnikov in visok (≥ 625) pri približno 63,8 % bolnikov. Odstotek bolnikov s pozitivnimi titri protiteles je dosegel najvišjo vrednost pri približno 12. tednu. Ko se je študija nadaljevala do 52. tedna, se je odstotek bolnikov z visokimi titri zmanjšal (30,4 %) in povečal se je odstotek bolnikov z nizkimi titri (41,3 %). Bolniki z višjim titrom protiteles imajo lahko oslabilen odziv na HbA_{1c} (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerjanja eksenatida (na osnovi kliničnih študij z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem) so vključevali hudo navzeo, hudo bruhanje in hitro padanje koncentracije glukoze v krvi. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem glede na bolnikove klinične znake in simptome.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ01.

Mehanizem delovanja

Eksenatid je agonist na receptorju za glukagonu podobnem peptidu-1 (GLP-1), ki kaže nekaj antihiperглиkemičnih učinkov glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Aminokislinsko zaporedje eksenatida se delno prekriva z zaporedjem humanega GLP-1. Pokazali so, da se eksenatid *in vitro* veže na in aktivira znani humani receptor GLP-1, katerega mehanizem delovanja posreduje ciklični AMP in/ali druge znotrajcelične poti sporočanja.

V odvisnosti od glukoze eksenatid poveča izločanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Ko se koncentracija glukoze v krvi zniža, izločanje insulina upade. Ko so eksenatid uporabljali v kombinaciji z metforminom in/ali tiazolidindionom, niso opazili povečanja incidence hipoglikemije glede na placebo v kombinaciji z metforminom in/ali tiazolidindionom, kar je lahko zaradi tega od glukoze odvisnega insulinotropnega mehanizma (glejte poglavje 4.4).

Eksenatid zavre izločanje glukagona, ki je pri bolnikih z diabetesom tipa 2 neustrezno povečano. Nižje koncentracije glukagona vodijo v manjše sproščanje jetrne glukoze. Vendar eksenatid ne poslabša običajnega odgovora glukagona in ostalih hormonov na hipoglikemijo.

Eksenatid upočasni praznjenje želodca, s čimer zmanjša hitrost, s katero se glukoza iz obroka pojavi v krvnem obtoku.

Ugotovili so, da uporaba eksenatida zaradi zmanjšane apetita in povečanega občutka sitosti zmanjša vnos hrane.

Farmakodinamični učinki

Eksenatid izboljša glikemični nadzor s takojšnjimi in trajnimi učinki zniževanja tako postprandialne koncentracije glukoze kot koncentracije glukoze na tešče pri bolnikih z diabetesom tipa 2. V nasprotju z nativnim GLP-1 ima eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem tak farmakokinetični in farmakodinamični profil pri ljudeh, da je primeren za uporabo enkrat tedensko.

Farmakodinamične študije eksenatida so pokazale, da se pri bolnikih z diabetesom tipa 2 (n = 13) popravi prva faza izločanja insulina in izboljša druga faza izločanja insulina v odzivu na bolus injekcije glukoze.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati dveh študij z zdravilom Bydureon BCise in šestih dolgotrajnih kliničnih študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so prikazani spodaj. Te študije so vključevale 1766 odraslih preiskovancev (556 zdravljenih z zdravilom Bydureon BCise), 53 % moških in 47 % žensk; 304 osebe (17 %) so bile stare ≥ 65 let.

Poleg tega je dvojno slepa, s placebo kontrolirana študija srčno-žilnih izidov (EXSCEL) zajela 14.752 odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in kakršno koli ravno srčno-žilnega tveganja, po dodatku k trenutnemu običajnemu zdravljenju.

Glikemična kontrola

Zdravilo Bydureon BCise

V odprti 28-tedenski študiji pri odraslih so zdravilo Bydureon BCise primerjali z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem pri bolnikih, ki so bili le na programu z dieto in telesno dejavnostjo ali na stabilni shemi zdravljenja s peroralnimi antidiabetiki. V obeh terapevtskih skupinah se je HbA_{1c} znižal v primerjavi z izhodiščem. Zdravilo Bydureon BCise je v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem superiorno znižalo HbA_{1c} od izhodišča do 28. tedna (preglednica 2). 28-tedenskemu obdobju študije, kontroliranem s primerjalno učinkovino, je sledilo 24-tedensko obdobje podaljšanja, v katerem so bili vsi sodelujoči zdravljeni s tem zdravilom. Vpliv na HbA_{1c} je ostal klinično pomemben do 52. tedna, a se je sčasoma delno zmanjšal v skupini, ki je uvodoma prejela zdravilo Bydureon BCise.

Telesna masa se je od izhodišča do 28. tedna zmanjšala tako bolnikom v skupini z zdravilom Bydureon BCise kot bolnikom v skupini z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem (preglednica 2). Razlika med terapevtskim skupinama ni bila značilna. Zmanjšanje telesne mase je bilo po 52 tednih ohranjeno.

Preglednica 2: Rezultati 28-tedenske študije zdravila Bydureon BCise v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem v kombinaciji z dieto in fizično aktivnostjo samima ali s stabilno shemo peroralnih antidiabetičnih zdravil (modificirana skupina bolnikov z-namenom-zdravljenja¹).

	Zdravilo Bydureon BCise 2 mg 1x/teden	Eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 µg 2x/dan
N	229	146
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,5
Sprememba od izhodišča (\pm SE) ²	-1,4 (\pm 0,1)	-1,0 (\pm 0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem (95 % IZ)²	-0,37* (-0,63; -0,10)	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7 %³	49	43
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	97	97
Sprememba od izhodišča (\pm SE) ²	-1,5 (\pm 0,3)	-1,9 (\pm 0,4)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem (95 % IZ)²	+0,40 (-0,48; 1,28)	

	Zdravilo Bydureon BCise 2 mg 1x/teden	Eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 µg 2x/dan
Povprečna sprememba glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z izhodiščem (mmol/l) (\pm SE)²	-1,8 (\pm 0,2)	-1,3 (\pm 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem (95 % IZ)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

1x/teden = 1-krat na teden, 2x/dan = 2-krat na dan, N = število bolnikov v terapevtski skupini, SE = standardna napaka (*standard error*), IZ = interval zaupanja.

*Vrednost $p < 0,01$.

¹ Vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila.

² Povprečje po metodi najmanjših kvadratov.

³ Prenos zadnjega opažanja (LOCF – *Last Observation Carried Forward*).

V odprti 28-tedenski študiji (slepljeni za peroralno zdravljenje) so zdravilo Bydureon BCise primerjali s sitagliptinom in placebom pri preiskovancih, ki so uporabljali tudi ≥ 1.500 mg metformina na dan. Zdravilo Bydureon BCise je tako v primerjavi s sitagliptinom kot v primerjavi s placebom superiorno znižalo HbA_{1c} od izhodišča do 28. tedna (preglednica 3).

Telesna masa se je od izhodišča do 28. tedna znižala tako bolnikom v skupini z zdravilom Bydureon BCise kot bolnikom v skupini s sitagliptinom (preglednica 3). Razlika med terapevtskimi skupinama ni bila značilna.

Preglednica 3: Rezultati 28-tedenske študije zdravila Bydureon BCise v primerjavi s sitagliptinom in placebom v kombinaciji z metforminom (modificirana skupina bolnikov z namenom-zdravljenja¹)

	Zdravilo Bydureon BCise 2 mg 1x/teden	Sitagliptin 100 mg 1x/dan	Placebo 1x/dan
N	181	122	61
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	8,4	8,5	8,5
Sprememba od izhodišča (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi s sitagliptinom (95 % IZ)²	-0,38* (-0,70; -0,06)		
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi s placebom (95 % IZ)²	-0,72** (-1,15; -0,30)		
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7 %³	43*	32	25
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	89	88	89
Sprememba od izhodišča (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,3)	-1,2 (\pm 0,3)	+0,2 (\pm 0,5)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi s sitagliptinom (95 % IZ)²	+0,07 (-0,73; 0,87)		
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi s placebom (95 % IZ)²	-1,27# (-2,34; -0,20)		

	Zdravilo Bydureon BCise 2 mg 1x/teden	Sitagliptin 100 mg 1x/dan	Placebo 1x/dan
Povprečna sprememba glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z izhodiščem (mmol/l) (\pm SE)²	-1,2 (\pm 0,2)	-0,6 (\pm 0,3)	+0,5 (\pm 0,4)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi s sitagliptinom (95 % IZ)²	-0,56 (-1,21; 0,09)		
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča v primerjavi s placebom (95 % IZ)²	-1,71 [§] (-2,59; -0,83)		

1x/teden = 1-krat na teden, 1x/dan = 1-krat na dan, N = število bolnikov v terapevtski skupini,

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ = interval zaupanja.

*p < 0,05, **p < 0,01, # nominalni p < 0,05, § nominalni p < 0,001.

¹ Vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila.

² Povprečje po metodi najmanjših kvadratov.

³ Prenos zadnjega opažanja (LOCF – *Last Observation Carried Forward*).

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem

V dveh študijah pri odraslih so eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat tedensko primerjali z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem 5 μ g dvakrat dnevno 4 tedne, čemur je sledil eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 μ g dvakrat dnevno. Ena študija je trajala 24 tednov (n = 252), druga pa 30 tednov (n = 295), čemur je sledilo odprto podaljšanje, kjer so bili vsi bolniki zdravljeni z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat tedensko nadaljnjih 7 let (n = 258). V obeh študijah je prišlo do znižanja HbA_{1c} pri obeh skupinah že pri prvem merjenju HbA_{1c} po začetku zdravljenja (4. in 6. teden).

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, statistično značilno znižal HbA_{1c} (Preglednica 4).

Klinično pomemben učinek na HbA_{1c} je bil opažen pri bolnikih, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem ali eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, neodvisno od osnovnega antidiabetičnega zdravljenja, v obeh študijah.

Klinično in statistično značilno več oseb, ki so se zdravile z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, je v primerjavi z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem doseglo znižanje HbA_{1c} \leq 7 % ali < 7 % v obeh študijah (p < 0,05 in p \leq 0,0001).

Tako bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem kot tudi bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem, so dosegli zmanjšanje telesne mase v primerjavi z izhodiščno, čeprav razlike pri obeh načinih zdravljenja niso bile značilne.

V podaljšani nekontrolirani študiji so ovrednoteni bolniki, ki so v 30. tednu (n = 121) prešli z eksenatida v obliki s takojšnjim sproščanjem na eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, v 52. tednu dosegli enako izboljšanje HbA_{1c} v vrednosti -2,0 % v primerjavi z izhodiščem kot bolniki, ki so se zdravili z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Pri vseh bolnikih, ki so zaključili 7-letno nekontrolirano podaljšano študijo (n = 122 od 258 bolnikov, ki so bili vključeni v podaljšano fazo), se je HbA_{1c} od 52. tedna naprej postopno povečeval, toda po 7 letih je bil še vedno znižan v primerjavi z izhodiščem (-1,5 %). Pri teh bolnikih se je izguba telesne mase v 7 letih ohranila.

Preglednica 4: Rezultati dveh študij z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem proti eksenatidu v obliki s takojšnjim sproščanjem v kombinaciji z dieto in fizično aktivnostjo samima, metforminom in/ali sulfonilsečnino in metforminom in/ali tiazolidindionom (bolniki z-namenom-zdravljenja)

24-tedenska študija	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem 10 µg dvakrat dnevno
N	129	123
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,4
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	58	30
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	97	94
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-tedenska študija		
N	148	147
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,3	8,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	102	102
Sprememba glede na izhodišče (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05, **p< 0,0001

V 26-tedenski študiji so pri odraslih primerjali 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem z insulinom glarginom enkrat dnevno. V primerjavi z insulinom glarginom je zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem pokazalo večjo spremembo v HbA_{1c}, značilno znižalo srednjo vrednost telesne mase in je bilo povezano z redkejšimi hipoglikemičnimi dogodki (Preglednica 5).

Preglednica 5: Rezultati 26-tedenske študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z insulinom glarginom v kombinaciji z metforminom samim ali metforminom in sulfonilsečnino (bolniki z namenom-zdravljenja)

	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,3	8,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	91	91
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05

¹Insulin glargin je bil odmerjen do ciljne koncentracije glukoze med 4,0 in 5,5 mmol/l (72 do 100 mg/dl). Srednja vrednost odmerka insulina glargina na začetku zdravljenja je bila 10,1 i.e./dan in je narasla na 31,1 i.e./dan pri bolnikih, zdravljenih z insulinom glarginom.

Rezultati po 156 tednih so bili skladni s tistimi, ki so bili predhodno poročani v vmesnem poročilu po 26 tednih. Zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je trajno izboljšalo urejenost glikemije in nadzorovanje telesne mase, v primerjavi z zdravljenjem z insulinom glarginom. Ugotovitve o varnosti po 156 tednih so bile skladne s tistimi, ki so bile poročane po 26 tednih.

V 26-tedenski dvojno slepi študiji so eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem primerjali z največjim dnevnim odmerkom sitagliptina in pioglitazona pri odraslih bolnikih, ki so jemali metformin. Pri vseh zdravljenih skupinah je prišlo do značilnega znižanja HbA_{1c} v primerjavi z začetno vrednostjo. Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je bil v spremembi HbA_{1c} od začetne vrednosti boljši od sitagliptina in pioglitazona.

Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je pokazal značilno večje znižanje telesne mase v primerjavi s sitagliptinom. Bolniki na pioglitazonu so pridobili na telesni masi (Preglednica 6).

Preglednica 6: Rezultati 26-tedenske študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s sitagliptinom in v primerjavi s pioglitazonom v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom-zdravljenja)

	Eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	8,6	8,5	8,5
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti sitagliptinu	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Srednja vrednost spremembe od začetne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti pioglitazonu	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Sprememba v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	89	87	88
Sprememba glede na izhodišče (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti sitagliptinu	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Povprečna vrednost spremembe od izhodiščne vrednosti med zdravljenji (95 % IZ) proti pioglitazonu	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ= interval zaupanja, *p< 0,05, **p< 0,0001

V 28-tedenski dvojno slepi študiji so pri odraslih kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina primerjali z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim in dapagliflozinom samim pri bolnikih, ki so uporabljali tudi metformin. V primerjavi z izhodiščem se je HbA_{1c} znižal v vseh zdravljenih skupinah. Bolniki, ki so prejeli eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozin, so dosegli boljše znižanje HbA_{1c} v izhodišču v primerjavi s tistimi, ki so prejeli ali sam eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem ali sam dapagliflozin (preglednica 7).

S kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina je bilo dokazano značilno večje zmanjšanje telesne mase kot z eno ali drugo učinkovino samo (preglednica 7).

Preglednica 7: Rezultati 28-tedenske študije kombinacije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina v primerjavi s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in s samim dapagliflozinom v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + 10 mg dapagliflozina enkrat na dan	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden
N	228	227	230
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)			
Izhodišče	9,3	9,3	9,3
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Povprečna razlika od izhodišča v glukozi na tešče (mmol/l) (±SE)	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Povprečna razlika od izhodišča v postprandialni koncentraciji glukoze v plazmi po 2 urah (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Povprečna telesna masa (kg)			
Izhodišče	92	89	91
Sprememba glede na izhodišče (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

SE = standardna napaka (*standard error*), IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov.

^aPrilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - least squares) in razlika(e) sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – mixed model with repeated measures), v

katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in tedenska primerjava zdravljenja vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

V 28-tedenski dvojno slepi študiji so pri odraslih ekstenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, dodan insulinu glarginu samemu ali skupaj z metforminom, primerjali s placebo, dodanem insulinu glarginu samemu ali skupaj z metforminom. Odmerek insulina glargina je bil določen s ciljno koncentracijo glukoze v plazmi na tešče od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Ekstenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s placebo dokazano bolj znižal HbA_{1c} od izhodišča do 28. tedna (preglednica 6).

Ekstenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s placebo bolj zmanjšal telesno maso do 28. tedna (preglednica 6).

Preglednica 8: Rezultati 28-tedenske študije ekstenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebo v kombinaciji z insulinom glarginom samim ali skupaj z metforminom (bolniki z namenom-zdravljenja)

	2 mg ekstenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem + insulin glargin^a	Placebo + insulin glargin^a
N	230	228
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,5	8,5
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	94	94
Sprememba glede na izhodišče (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Sprememba postprandialne koncentracije glukoze v plazmi (mmol/l) 2 uri po obroku glede na izhodišče (± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = število bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, SE = standardna napaka (*standard error*),

IZ = interval zaupanja. *Vrednost p < 0,001 (korigirana za večkratne primerjave).

a. Povprečna sprememba po metodi LS povprečnega dnevnega odmerka insulina je bila 1,6 enote v skupini z ekstenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem in 3,5 enote v skupini s placebo.

b. Prilagojena povprečja po metodi LS in razlika(e) sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), izhodiščni stratum glede uporabe sulfonilsečnine (da ali ne), teden in tedenska primerjava zdravljenja vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka. Absolutna sprememba postprandialne koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku po 28 tednih je modelirana podobno z uporabo ANCOVA.

c. Vsi bolniki, ki niso imeli podatkov o opazovanem dogodku, so bili obravnavani kot neodzivni.

d. Po tolerančnem testu s standardnim obrokom.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

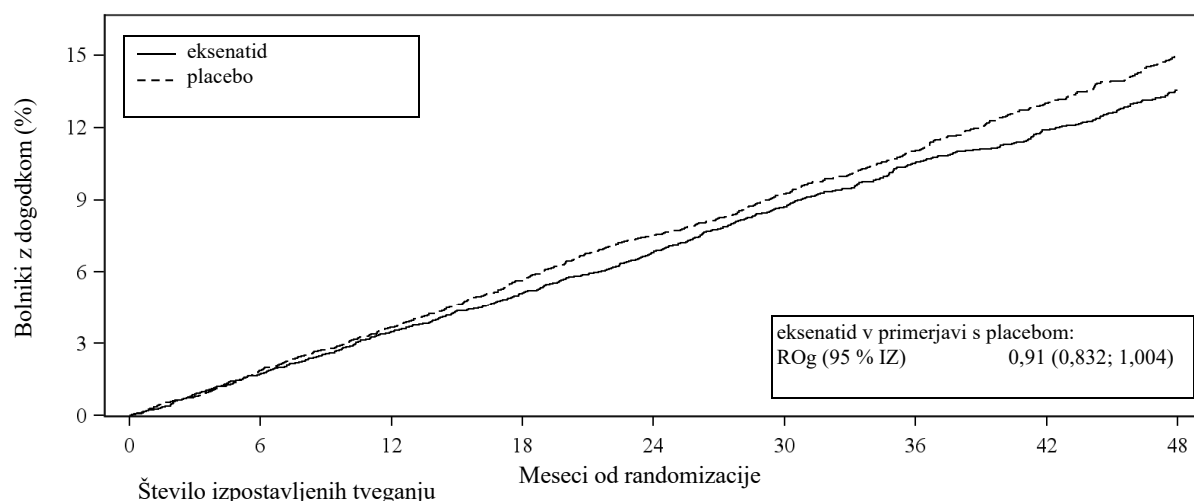
Srčno-žilno ovrednotenje

Študija EXSCEL je bila pragmatična študija srčno-žilnih (SŽ) izidov pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kakršno koli ravno SŽ tveganja. Skupno 14.752 bolnikov so v razmerju 1:1 randomizirali ali na 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden ali na placebo; eden ali drugi sta bila dodana trenutnemu običajnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo zaviralce SGLT2. Bolnike so nato spremljali tako kot v redni klinični praksi, in sicer mediano 38,7 meseca in z medianim trajanjem zdravljenja 27,8 meseca. Vitalno stanje je bilo ob koncu študije znano za 98,9 % bolnikov v skupini z eksenatom v obliki s podaljšanim sproščanjem in za 98,8 % bolnikov v skupini s placebo. Povprečna starost ob vstopu v študijo je bila 62 let (8,5 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let). Približno 62 % bolnikov je bilo moških. Povprečni ITM je bil $32,7 \text{ kg/m}^2$ in povprečno trajanje sladkorne bolezni 13,1 leta. Povprečni HbA_{1c} je bil 8,1 %. Približno 49,3 % bolnikov je imelo blago okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 do $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in 21,6 % jih je imelo zmerno okvaro ledvic (eGFR ≥ 30 do $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). V celoti ni imelo 26,9 % bolnikov nobenega predhodnega SŽ dogodka, 73,1 % pa jih je imelo vsaj en predhoden SŽ dogodek.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornost) in učinkovitosti (superiornost) v študiji EXSCEL je bil čas do prvega potrjenega hudega srčnega neželenega dogodka (MACE – *Major Adverse Cardiac Event*): smrti zaradi SŽ vzroka, miokardnega infarkta (MI) brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila uvodni ocenjevani sekundarni opazovani dogodek.

Eksenatid s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v primerjavi s placebo ni povečal srčno-žilnega tveganja, če je bil dodan trenutnemu običajnemu zdravljenju (ROg: 0,91, 95 % IZ: 0,832; 1,004, $p < 0,001$ za neinferiornost); glejte sliko 1. V vnaprej določeni analizi podskupin v študiji EXSCeL je bilo ROg za MACE 0,86 (95 % IZ: 0,77-0,97) pri bolnikih z izhodišnim eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in 1,01 (95 % IZ: 0,86-1,19) pri bolnikih z izhodišnim eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Rezultati primarnega sestavljenega dogodka in sekundarnih srčno-žilnih opazovanih dogodkov so prikazani na sliki 2.

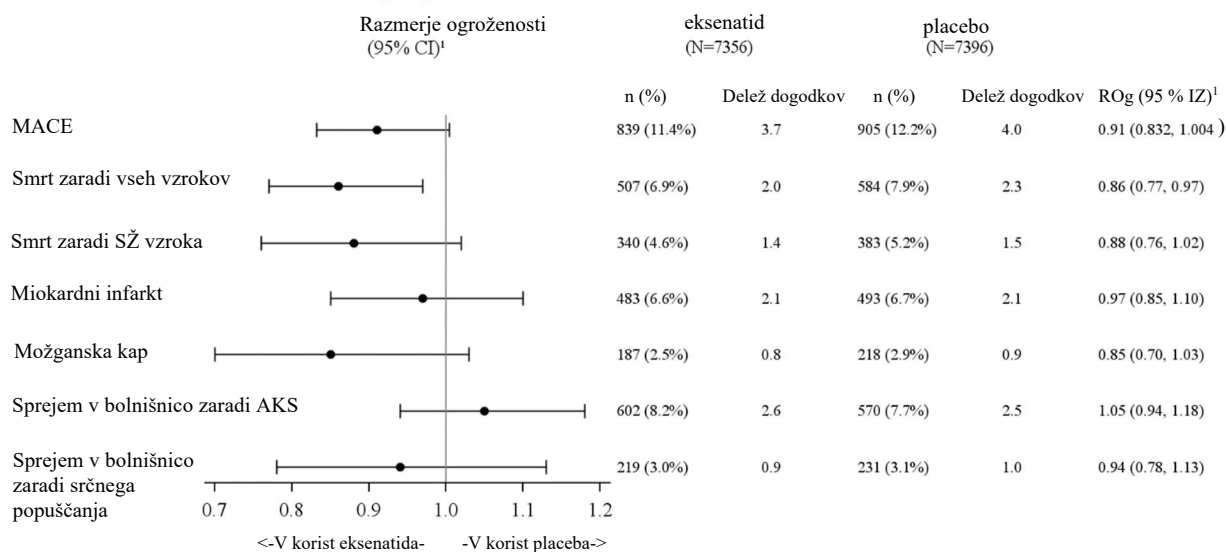
Slika 1: Čas do prvega presojenega dogodka MACE (bolniki z-namenom-zdravljenja)



eksenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

ROg = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja

Slika 2: Drevesni diagram: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov (bolniki z-namenom-zdravljenja)



AKS = akutni koronarni sindrom, IZ = interval zaupanja, SŽ = srčno-žilni, SP = srčno popuščanje, ROg = razmerje ogroženosti, MACE = hud srčni neželen dogodek, MI = miokardni infarkt, n = število bolnikov z dogodkom, N = število bolnikov v terapevtski skupini.

¹ Razmerje ogroženosti (učinkovina/placebo) in IZ temeljijo na Coxovem modelu sorazmernih ogroženosti, stratificiranem glede na predhoden SŽ dogodek in s terapevtsko skupino zgolj kot razlagalno spremenljivko.

Potreba po dodatnem antihiperглиkemičnem zdravilu se je v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem zmanjšala za 33 % (za izpostavljenost korigirana pojavnost 10,5 na 100 bolnikov-let) v primerjavi s placebom (za izpostavljenost korigirana pojavnost 15,7 na 100 bolnikov-let). Med preskušanjem so opazili znižanje HbA_{1c}; celotna razlika med terapevtskima skupinama je bila -0,53 % (eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom).

Telesna masa

Pri študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je prišlo do znižanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. To znižanje telesne mase pri bolnikih je bilo neodvisno od pojava navzee, bilo pa je večje pri skupini z navzeo (povprečno znižanje -1,9 kg do -5,2 kg z navzeo proti -1,0 kg do -2,9 kg brez navzee).

Glukoza v plazmi/serumu

Zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je značilno vplivalo na znižanje koncentracije glukoze v plazmi/serumu na tešče. Znižanje so opazili že od 4. tedna naprej. V študiji z insulinom glarginom, kontrolirani s placebom, je bila sprememba koncentracije glukoze v plazmi na tešče od izhodišča do 28. tedna v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem -0,7 mmol/l in v skupini s placebom -0,1 mmol/l. Opazili so tudi nadaljnje znižanje v koncentraciji glukoze po jedi.

Za obe formulaciji eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem je izboljšanje v koncentraciji glukoze v plazmi na tešče trajalo vseh 52 tednov.

Delovanje beta celic

Klinične študije z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so pokazale izboljšano delovanje beta celic, kar je bilo dokazano z metodami, kot je ocenjevanje homeostaznega modela (HOMA-B). Učinek na beta celice je trajal vseh 52 tednov.

Krvni tlak

V študijah z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem so opazili znižanje sistoličnega krvnega tlaka (0,8 mmHg do 4,7 mmHg). V 30-tedenski primerjalni študiji z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem sta tako eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem kot eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem značilno znižala sistolični krvni tlak v primerjavi z začetnim (4,7±1,1 mmHg

in $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Razlika med obema zdravljenjema ni bila signifikantna. Izboljšanje krvnega tlaka je trajalo vseh 52 tednov.

V študiji z insulinom glarginom, kontrolirani s placebom, je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do 28. tedna v skupini z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem $-2,6$ mmHg in v skupini s placebom $-0,7$ mmHg.

Zdravljenje s kombinacijo eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem in dapagliflozina je v 28. tednu doseglo značilno znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka za $-4,3 \pm 0,8$ mmHg v primerjavi z $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) za eksenatid v obliki s podaljšanim sproščanjem, uporabljen samostojno in $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) za dapagliflozin, uporabljen samostojno.

Lipidi na tešče

Za eksenatid v oblikah s podaljšanim sproščanjem niso ugotovili nobenega neugodnega učinka na parametre lipidov.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem 2 mg enkrat na teden ali placeba, so ocenili v randomizirani, dvojno slep, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin pri mladostnikih in otrocih starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih samo z dieto in telesno vadbo ali v kombinaciji s stalnim odmerkom peroralnih antidiabetikov in/ali insulina. Eksenatid s podaljšanim sproščanjem je bil pri znižanju HbA_{1c} po 24 tednih boljši v primerjavi s placebom (preglednica 9).

Preglednica 9: Rezultati 24-tedenske študije eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih, starih 10 let in več (bolniki z namenom-zdravljenja)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	Placebo enkrat na teden
Populacija z-namenom-zdravljenja (N)	58	24
Povprečna vrednost HbA_{1c} (%)		
Izhodišče	8,11	8,22
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Povprečna vrednost glukoze v plazmi na tešče (mmol/l)		
Izhodišče	9,24	9,08
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Povprečna telesna masa (kg)		
Izhodišče	100,33	96,96
Sprememba v HbA _{1c} glede na izhodišče (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	Placebo enkrat na teden
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med zdravljenjema (95 % IZ) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Dosežen delež HbA_{1c} < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Dosežen delež HbA_{1c} ≤ 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Dosežen delež HbA_{1c} < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Prilagojena povprečna vrednost LS in razlika v skupini zdravljenja v spremembi glede na izhodiščne vrednosti ob vsakem obisku sta modelirani z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), vključno s skupino zdravljenja, regijo, obiskom, interakcijo skupine zdravljenja in obiska, izhodiščnim HbA_{1c} in interakcijo izhodiščnega HbA_{1c} in obiska, kot fiksni učinki z uporabo nestrukturirane kovariančne matrike.

^b Prilagojena povprečna vrednost LS in razlika v skupini zdravljenja v spremembi glede na izhodiščne vrednosti ob vsakem obisku sta modelirani z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM), vključno s skupino zdravljenja, regijo, obiskom, interakcijo skupine zdravljenja in obiska, izhodiščnim HbA_{1c}, presejalnim HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %) in interakcije izhodiščne vrednosti in obiska, kot fiksni učinki z uporabo nestrukturirane kovariančne matrike.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcijske lastnosti eksenatida odražajo podaljšano sproščanje eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem. Ko se eksenatid absorbira v krvnožilni sistem, se porazdeli in izloči skladno z znanimi sistemskimi farmakokinetičnimi lastnostmi (kot je opisano v tem poglavju).

Absorpcija

Ob tedenskem dajanju 2 mg zdravila Bydureon BCise je povprečna koncentracija eksenatida v dveh tednih presegla minimalno učinkovito koncentracijo (~ 50 pg/ml), s postopnim povečevanjem povprečne plazemske koncentracije eksenatida do 8. tedna. Po tem je koncentracija eksenatida ostala na približno 153-208 pg/ml, kar je znak, da je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Koncentracija eksenatida v stanju dinamičnega ravnovesja se tekom enotedenskega intervala med odmerki ohranja, z minimalnim nihanjem (med največjo in najmanjšo koncentracijo) od te povprečne terapevtske koncentracije.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve eksenatida po subkutanem dajanju enkratnega odmerka eksenatida je 28 l.

Biotransformacija in izločanje

Predklinične študije so pokazale, da se eksenatid izloča pretežno z glomerulno filtracijo z nadaljnjo proteolitično razgradnjo. Povprečni navidezni očistek eksenatida je 9 l/h. Te farmakokinetične značilnosti eksenatida so neodvisne od odmerka. Približno 10 tednov po prenehanju zdravljenja z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem srednja vrednost plazemske koncentracije eksenatida pade pod minimalno zaznavno koncentracijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR od 30 do 89 ml/min/1,73 m²), ki so prejeli zdravilo Bydureon BCise, v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic niso opazili klinično pomembnih razlik ne v koncentraciji eksenatida v stanju dinamičnega ravnovesja ne v prenašanju zdravila.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter farmakokinetičnih študij niso opravili. Eksenatid se izloča zlasti preko ledvic, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na koncentracije eksenatida v krvi.

Spol, rasa in telesna masa

Spol, rasa in telesna masa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko eksenatida.

Starejši

Podatkov o uporabi pri starejših je malo, vendar pa s staranjem vse do približno 75. leta ne kažejo izrazitih sprememb v izpostavljenosti eksenatidu.

V farmakokinetični študiji na bolnikih z diabetesom tipa 2, ki so prejeli eksenatid v obliki s takojšnjim sproščanjem, je bila povprečna vrednost AUC pri 15 osebah, starih med 75 in 85 let, za 36 % večja v primerjavi s 15 osebami, starih med 45 in 65 let. To je bilo zelo verjetno povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic pri starejših (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetična analiza pri populaciji mladostnikov in otrok, z nizkim titrom ADA, starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 je pokazala, da je uporaba eksenatida s podaljšanim sproščanjem (2 mg) pozročila podobno izpostavljenost, kot so to opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti, izvedenih z eksenatidom v obliki s takojšnjim sproščanjem ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem, ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

Pri podganah in miših so ob dolgodelujočih agonistih receptorjev GLP-1 opazili tumorje ščitnice. V 2-letni študiji karcinogenosti eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem pri podganah so ob odmerkih, ki so bili na podlagi $AUC \geq 2$ -kratnik sistemske izpostavljenosti pri človeku, opazili večjo pojavnost adenomov celic C in karcinomov celic C. Klinični pomen teh ugotovitev trenutno ni znan.

Študije na živalih z eksenatidom niso pokazale neposrednih škodljivih učinkov na plodnost; veliki odmerki eksenatida so povzročili učinke na okostju in manjšo rast ploda in novorojenčka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

poli (d,l-laktid koglikolid)
saharoza

Vehikel

srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Peresniki so lahko pred uporabo do 4 tedne shranjeni na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Peresnike je treba shranjevati v vodoravnem položaju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Suspenzija je pakirana v 2-ml vložek iz stekla tipa I, ki je na eni strani zaprt s kombinacijo (brombutilne) gumijaste zapore/pokrovčka (kombinirana zapora) in na drugi strani z (brombutilnim) gumijastim batom. Dokončano zdravilo obsega s suspenzijo napolnjen vložek, vstavljen v peresnik. Peresnik ima integrirano iglo.

Velikost pakiranja je pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki (BCise) z enkratnim odmerkom in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov (BCise) z enkratnim odmerkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Napolnjen injekcijski peresnik je le za enkratno uporabo.

Zdravstveni delavci morajo ustrezno poučiti bolnike in negovalce.

Peresnik BCise je treba vsaj 15 minut pred injiciranjem vzeti iz hladilnika in ga pustiti v vodoravni legi. Suspenzijo je treba premešati, tako da se jo vsaj 15 sekund močno stresa. Pred uporabo je treba suspenzijo pregledati. Suspenzijo se sme uporabiti, le če je enakomerno premešana, bela do skoraj bela in motna ter ni belega zdravila videti nikjer ob strani, na dnu ali na vrhu okenca peresnika. Ko je suspenzija popolnoma premešana, je treba korake za pripravo opraviti nemudoma in suspenzijo injicirati subkutano. Za dodatne informacije o suspendiranju in uporabi glejte navodilo za uporabo in "Navodila za uporabnika".

Bolniku je potrebno naročiti, naj po vsakem injiciranju peresnik varno zavrže.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/696/005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. junij 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA - 4 enoodmerni seti

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 mg eksenatida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogen fosfat monohidrat

natrijev hidrogen fosfat heptahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

Vsaka škatla vsebuje 4 enoodmerne sete:

1 enoodmerni set vsebuje:

1 vialo z 2 mg eksenatida

1 predhodno napolnjeno injekcijsko brizgo z 0,65 ml vehikla

1 povezovalac vial

2 injekcijski igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za Uporabnika.

za subkutano uporabo

Zdravilo Bydureon je potrebno po pripravi suspenzije praška in vehikla nemudoma Injicirati.

enkrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Set je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

bydureon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA PO 3 x (4 enoodmerni seti) – brez modrega okenca

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 mg eksenatida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogen fosfat monohidrat

natrijev hidrogen fosfat heptahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

Veliko pakiranje 3 x (4 enoodmerni seti). Ločena prodaja ni dovoljena.

Vsaka škatla vsebuje 4 enoodmerne sete:

1 enoodmerni set vsebuje:

1 vialo z 2 mg eksenatida

1 predhodno napolnjeno injekcijsko brizgo z 0,65 ml vehikla

1 povezovalc vial

2 injekcijski igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila Za uporabnika.

za subkutano uporabo

Zdravilo Bydureon je potrebno po pripravi suspenzije praška in vehikla nemudoma injicirati. enkrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Set je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

bydureon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA PO 3 X (4 ENOODMERNI SETI) –
VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2 mg ekxenatida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogen fosfat monohidrat

natrijev hidrogen fosfat heptahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

Veliko pakiranje 3 x (4 enoodmerni seti). Ločena prodaja ni dovoljena.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

za subkutano uporabo

Zdravilo Bydureon je potrebno po pripravi suspenzije praška in vehikla nemudoma injicirati.

enkrat tedensko

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Set je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

bydureon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bydureon 2 mg prašek za injiciranje
eksenatid
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA S MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca AB

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VEHIKLU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za Bydureon

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA S MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,65 ml

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca AB

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – (PAKIRANJE S 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI PERESNIKI Z ENKRATNIM ODMERKOM)

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg eksenatida. Po suspendiranju je prejeti odmerek 2 mg/0,65 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogen fosfat monohidrat

natrijev hidrogen fosfat heptahidrat

voda za injicije

natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

4 napolnjeni injekcijski peresniki z enkratnim odmerkom

1 rezervna injekcijska igla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

za subkutano uporabo

samo za enkratno uporabo

Zdravilo Bydureon je potrebno po mešanju Nemudoma injicirati.

enkrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresniki so lahko pred uporabo do 4 tedne shranjeni na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

bydureon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA PO 3 X (4 NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIKI Z ENKRATNIM ODMERKOM) – BREZ MODREGA OKENCA

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg eksenatida. Po suspendiranju je prejeti odmerek 2 mg/0,65 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogen fosfat monohidrat

natrijev hidrogen fosfat heptahidrat

voda za injicije

natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

4 napolnjeni injekcijski peresniki z enkratnim odmerkom. Del pakiranja z več peresniki, ni za ločeno prodajo.

1 rezervna injekcijska igla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

za subkutano uporabo

samo za enkratno uporabo

Zdravilo Bydureon je potrebno injicirati takoj po mešanju.

enkrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresniki so lahko pred uporabo do 4 tedne shranjeni na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

bydureon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA PO 3 X (4 NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIKI Z ENKRATNIM ODMERKOM) – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg eksenatida. Po suspendiranju je prejeti odmerek 2 mg/0,65 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

natrijev karmelozat

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogen fosfat monohidrat

natrijev hidrogen fosfat heptahidrat

voda za injekcije

natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

Skupno pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov z enkratnim odmerkom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

za subkutano uporabo

samo za enkratno uporabo

Zdravilo Bydureon je potrebno injicirati takoj po mešanju.

enkrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresniki so lahko pred uporabo do 4 tedne shranjeni na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

bydureon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA DRŽALU PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
eksenatid
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA S MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca AB

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – (PAKIRANJE S 4 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI PERESNIKI Z ENKRATNIM ODMERKOM)

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik dostavi 2 mg eksenatida v volumnu 0,85 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

srednjeverižni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

4 napolnjeni injekcijski peresniki z enkratnim odmerkom (BCise)

BCise

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

samo za enkratno uporabo

enkrat tedensko

Pred uporabo dobro pretresite.

Zdravilo Bydureon je potrebno po mešanju in pripravi nemudoma injicirati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Napolnjen injekcijski peresnik je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjen injekcijski peresnik je treba shranjevati v vodoravnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Bydureon bcise

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA PO 3 X (4 NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIKI Z ENKRATNIM ODMERKOM) – BREZ MODREGA OKENCA

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik dostavi 2 mg eksenatida v volumnu 0,85 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

srednjeverižni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

4 napolnjeni injekcijski peresniki z enkratnim odmerkom (BCise). Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

BCise

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

samo za enkratno uporabo

enkrat tedensko

Pred uporabo dobro pretresite.

Zdravilo Bydureon je potrebno po mešanju in pripravi nemudoma injicirati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Napolnjen injekcijski peresnik je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjen injekcijski peresnik je treba shranjevati v vodoravnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Bydureon bcise

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA PO 3 X (4 NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIKI Z ENKRATNIM ODMERKOM) – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eksenatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik dostavi 2 mg eksenatida v volumnu 0,85 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek

poli (D,L-laktid koglikolid)

saharoza

Vehikel

srednjeverižni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Skupno pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napoljenih injekcijskih peresnikov z enkratnim odmerkom (BCise).

BCise

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za pripravo in injiciranje odmerka upoštevajte Navodila za uporabnika.

samo za enkratno uporabo

enkrat tedensko

Pred uporabo dobro pretresite.

Zdravilo Bydureon je potrebno po mešanju in pripravi nemudoma injicirati.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Napolnjen injekcijski peresnik je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjen injekcijski peresnik je treba shranjevati v vodoravnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/696/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Bydureon bcise

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
eksenatid
s.c.
BCise

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA S MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca AB

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje eksenatid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bydureon in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bydureon
3. Kako uporabljati zdravilo Bydureon
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bydureon
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bydureon in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bydureon vsebuje učinkovino eksenatid. To je zdravilo za injiciranje, ki ga uporabljamo za izboljšanje nadzora sladkorja v krvi pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več s sladkorno boleznijo tipa 2.

To zdravilo uporabljamo v kombinaciji z naslednjimi zdravili za sladkorno bolezen: metformin, sulfonilsečnine, tiazolidindioni (kombinirano zdravljenje s tiazolidindionom so proučevali le pri odraslih bolnikih), zaviralci SGLT2 in/ali dolgodelujoči insulin. Zdravnik vam je predpisal to zdravilo kot dodatno zdravilo, ki vam bo pomagalo nadzorovati vrednosti vašega sladkorja v krvi. Nadaljujte s sledenjem vašega načrta prehranjevanja in telesne vadbe.

Sladkorno bolezen imate, ker vaše telo ne proizvede zadosti insulina za nadzor ravni sladkorja v vaši krvi ali ker vaše telo ne more pravilno uporabiti insulina. To zdravilo vašemu telesu pomaga povečati proizvodnjo insulina, kadar je vaš sladkor v krvi visok.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bydureon

Ne uporabljajte zdravila Bydureon

- Če ste alergični na eksenatid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Bydureon se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti o naslednjem:

- Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, ker lahko pride do nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije). Redno testirajte nivo glukoze v krvi. Če niste prepričani ali katero koli izmed vaših ostalih zdravil vsebuje sulfonilsečnino, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

- Če imate sladkorno bolezen tipa 1 ali diabetično ketoacidozo, ker v tem primeru tega zdravila ne smete uporabljati.
- Kako injicirati to zdravilo. Zdravilo je treba injicirati v kožo in ne v veno ali v mišico.
- Če imate hude težave s praznjenjem želodca (vključno z gastroparezo) ali prebavo hrane, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva. Učinkovina v tem zdravilu upočasni praznjenje želodca, tako da hrana počasneje potuje skozi vaš želodec.
- Če ste kdaj imeli vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (glejte poglavje 4).
- Če telesno maso izgubljate prehitro (več kot 1,5 kg na teden), se o tem pogovorite z zdravnikom, ker vam to lahko povzroči težave, kot npr. žolčne kamne.
- Če imate hudo bolezen ledvic ali ste na dializi, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva.

Zdravilo Bydureon ni insulin in se zato ne sme uporabljati kot njegovo nadomestilo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bydureon se lahko uporablja pri mladostnikih in otrocih starih 10 let in več. Podatkov o uporabi tega zdravila pri otrocih, mlajših od 10 let, ni.

Druga zdravila in zdravilo Bydureon

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti:

- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, na primer zdravila, ki delujejo podobno kot zdravilo Bydureon (npr. liraglutid ali druga zdravila, ki vsebujejo eksenatid), ker uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Bydureon ni priporočljiva.
- zdravila za redčenje krvi (antikoagulanti), na primer varfarin, ker boste med uvajanjem tega zdravila potrebovali dodatno spremljanje sprememb INR (merilo za gostoto krvi).
- zdravila, ki vsebujejo sulfonilsečnino, kajti med uporabo v kombinaciji z zdravilom Bydureon se lahko pojavi nizek krvni sladkor (hipoglikemija).
- če uporabljate insulin; zdravnik vam bo povedal, kako zmanjšate odmerek insulina, ter vam priporočil pogostejše spremljanje sladkorja v krvi, da preprečite pojav hiperglikemije (visoka raven sladkorja v krvi) in diabetične ketoacidoze (zaplet pri sladkorni bolezni, ki nastopi, ko telo zaradi pomanjkanja insulina ni sposobno razgraditi glukoze).

Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali to zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku, zato ga ne smete uporabljati med nosečnostjo ali manj kot 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo.

Ni znano, ali učinkovina eksenatid prehaja v materino mleko. Tega zdravila med dojenjem ne smete uporabljati.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če obstaja kakršna koli možnost, da bi med zdravljenjem s tem zdravilom zanosili, morate uporabljati kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, lahko pride do nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije). Hipoglikemija lahko zmanjša vašo sposobnost za koncentracijo. Prosimo, imejte to možno težavo v mislih v vseh situacijah, v katerih lahko sebe ali druge izpostavite tveganju (npr. vožnja avtomobila ali upravljanje strojev).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Bydureon

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Bydureon

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre iz diabetološke ambulante. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

To zdravilo si injicirajte enkrat tedensko kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

To zdravilo si injicirajte v kožo (subkutana injekcija) področja trebuha (abdomna), zgornjega dela noge (stegno) ali zadnjega dela nadlakti. Ne injicirajte v veno ali mišico.

Vsak teden lahko uporabite isti del telesa. Pazite, da v tem delu izberete različno mesto injiciranja.

Insulina in zdravila Bydureon nikoli ne mešajte v isti injekcijski brizgi. Če si ju morate dati hkrati, uporabite dve ločeni injekcijski brizgi. Obe injekciji lahko daste v isti predel telesa (npr. v predel trebuha), vendar pa ju ne smete dati ene zraven druge.

Redno preverjajte raven glukoze v krvi. To je še posebej pomembno, če sočasno jemljete tudi sulfonilsečnino.

Sledite “Navodilom za uporabnika”, ki se nahajajo v škatli, za injiciranje zdravila Bydureon.

Zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti vas mora pred prvo uporabo podučiti o tem, kako si injicirati to zdravilo.

Pred začetkom preverite, da je tekočina v injekciji bistra in ne vsebuje delcev. Po mešanju suspenzijo uporabite le v primeru, če je mešanica bela do belkasta in motna. Če vidite skupke suhega praška na straneh in na dnu vial, zdravilo NI dobro zmešano. Ponovno močno stresajte, dokler ni dobro zmešano.

To zdravilo si morate po mešanju praška in vehikla (topila) takoj injicirati.

Za vsako injiciranje uporabite novo injekcijsko iglo in jo po vsaki uporabi varno zavržite, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Bydureon, kot bi smeli

Če ste uporabili več tega zdravila, kot bi smeli, se o tem najprej posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali zdravljenje. Če uporabite preveč tega zdravila, to lahko povzroči slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, omotico ali simptome nizkega krvnega sladkorja (glejte poglavje 4).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Bydureon

Lahko si izberete dan, na katerega si boste dali vaše zdravilo Bydureon.

Če izpustite odmerek zdravila, in so do naslednjega odmerka še 3 dnevi ali več, pozabljeni odmerek uporabite, takoj ko je to mogoče. Za vašo naslednjo injekcijo se lahko vrnete k prvotno izbranemu dnevu.

Če izpustite odmerek in sta do naslednjega odmerka le še 1 ali 2 dneva, preskočite pozabljeni odmerek in uporabite naslednjega kot po navadi, na dan, ko je na vrsti. Dan za injekcijo lahko tudi spremenite pod pogojem, da ste zadnji odmerek uporabili pred 3 dnevi ali več.

Ne uporabite dveh odmerkov zdravila Bydureon v presledku manj kot 3 dni.

Če niste prepričani, ali ste vzeli celotni odmerek zdravila Bydureon

Če niste prepričani, ali ste vzeli celotni odmerek, si ne injicirajte še enega. Naslednji odmerek kot načrtovano vzemite čez en teden.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Bydureon

Če menite, da bi morali prenehati uporabljati to zdravilo, se o tem najprej posvetujte z zdravnikom. Če prenehate uporabljati to zdravilo, lahko to vpliva na vašo raven sladkorja v krvi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Redko so poročali o **hudih alergijskih reakcijah** (anafilaksija) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Takoj se obrnite na zdravnika, če imate simptome kot so:

- oteklost obraza, jezika ali žrela (angiodem)
- preobčutljivost (izpuščaji, srbenje in hitro otekanje tkiv v vratu, na obrazu, v ustih ali v žrelu)
- težave s požiranjem
- koprivnica in težave z dihanjem

Občasno so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, poročali o primerih **vnetja trebušne slinavke** (pankreatitisa) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov). Pankreatitis je lahko resna in celo smrtno nevarna bolezen.

- Povejte zdravniku, če ste kdaj imeli pankreatitis, žolčne kamne, alkoholizem ali zelo visoko raven trigliceridov. Ta zdravstvena stanja namreč povečujejo tveganje, da dobite (ali ponovno dobite) pankreatitis, ne glede na to, ali uporabljate to zdravilo ali ne.
- Če občutite **hude in dolgotrajne** bolečine v trebuhu, z bruhanjem ali brez njega, **PRENEHAJTE** z jemanjem tega zdravila in takoj obvestite zdravnika, saj imate lahko vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- slabost (slabost je najpogostejša na začetku zdravljenja s tem zdravilom, vendar se pri večini bolnikov sčasoma zmanjša)
- driska
- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z zdravilom, ki vsebuje **sulfonilsečnino**.

Pri uporabi tega zdravila sočasno z zdravilom, ki vsebuje **sulfonilsečnino**, lahko pride do epizod nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije, na splošno blage do zmerno hude). Med vašo uporabo tega zdravila boste morda morali znižati odmerek vašega zdravila s sulfonilsečnino. Znaki in simptomi nizkega sladkorja v krvi lahko vključujejo glavobol, zaspanost, slabotnost, omotičnost, zmedenost, razdražljivost, lakoto, hitro bitje srca, znojenje in občutek živčnosti. Zdravnik naj vam pove, kako zdraviti nizek sladkor v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z insulinom
- omotica
- glavobol
- bruhanje
- izguba energije in moči
- utrujenost
- zaprtost
- bolečina v predelu trebuha
- napihnjenost

- slaba prebava
- vetrovi (napenjanje)
- zgaga
- zmanjšan apetit

To zdravilo lahko zmanjša vaš apetit, količino hrane, ki jo zaužijete in vašo telesno maso. Če telesno maso izgubite prehitro (več kot 1,5 kg na teden), se o tem pogovorite z zdravnikom, ker to lahko povzroči težave, kot npr. žolčne kamne.

- reakcije na mestu injiciranja

Če se pojavi reakcija na mestu injiciranja (rdečina, izpuščaj ali srbečica), lahko zdravnika prosite za zdravilo, ki bo pomagalo ublažiti znake in simptome. Po injiciranju boste morda opazili ali čutili pod kožo majhno bulo; le ta bo izginila v 4 do 8 tednih. Zdravljenja ni potrebno prekiniti.

Občasni neželeni učinki

- zmanjšano delovanje ledvic
- dehidracija, včasih z zmanjšanjem delovanja ledvic
- zapora črevesa (blokada v črevesu)
- riganje
- nenavaden okus v ustih
- povečano znojenje
- izpadanje las
- zaspanost
- upočasnitev praznjenja želodca
- vnetje žolčnika
- žolčni kamni

Redki neželeni učinki

- občutek živčnosti

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Poleg tega so poročali o nekaterih **drugih neželenih učinkih**:

- večja nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam, kot je običajno, zaradi majhnega števila trombocitov.
- spremembe vrednosti INR (merilo za gostoto krvi) ob sočasni uporabi z varfarinom,
- kožne reakcije na mestu injiciranja po injekciji eksenatida. Med takšnimi so: z gnojem napolnjena votlina (absces) in oteklost ali pordelost kože, ki je vroča in boleča (flegmona).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bydureon

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C). Ne zamrzujte.

Set je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zavržite vsak set zdravila Bydureon, ki je bil zamrznjen.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bydureon

- Učinkovina je eksenatid. Ena viala vsebuje 2 mg eksenatida.
- Druge sestavine zdravila so:
- V prašku: poli (D,L-laktid koglikolid) in saharoza.
- V vehiklu: natrijev karmeloizat, natrijev klorid, polisorbit 20, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, natrijev hidrogen fosfat heptahidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Bydureon in vsebina pakiranja

Prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje.

Prašek je bel do belkast in vehikel je bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma do blede rjava raztopina.

Vsak enoodmerni set vsebuje eno vialo z 2 mg praška eksenatida, eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 0,65 ml vehikla, en povezovalc vial in dve injekcijski igli. Ena igla je dodatna.

To zdravilo je na voljo v velikosti pakiranja s 4 enoodmernimi seti in 3 paketi s po 4 enoodmernimi seti. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku eksenatid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bydureon in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bydureon
3. Kako uporabljati zdravilo Bydureon
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bydureon
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bydureon in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bydureon vsebuje učinkovino eksenatid. To je zdravilo za injiciranje, ki ga uporabljamo za izboljšanje nadzora sladkorja v krvi pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2.

To zdravilo uporabljamo v kombinaciji z naslednjimi zdravili za sladkorno bolezen: metformin, sulfonilsečnine, tiazolidindioni (kombinirano zdravljenje s tiazolidindionom so proučevali le pri odraslih bolnikih), zaviralci SGLT2 in/ali dolgodelujoči insulin. Zdravnik vam je predpisal to zdravilo kot dodatno zdravilo, ki vam bo pomagalo nadzorovati vrednosti vašega sladkorja v krvi. Nadaljujte s sledenjem vašega načrta prehranjevanja in telesne vadbe.

Sladkorno bolezen imate, ker vaše telo ne proizvede zadosti insulina za nadzor ravni sladkorja v vaši krvi ali ker vaše telo ne more pravilno uporabiti insulina. To zdravilo vašemu telesu pomaga povečati proizvodnjo insulina, kadar je vaš sladkor v krvi visok.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bydureon

Ne uporabljajte zdravila Bydureon

- Če ste alergični na eksenatid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Bydureon se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti o naslednjem:

- Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, ker lahko pride do nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije). Redno testirajte nivo glukoze v krvi. Če niste prepričani ali katero koli izmed vaših ostalih zdravil vsebuje sulfonilsečnino, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

- Če imate sladkorno bolezen tipa 1 ali diabetično ketoacidozo, ker v tem primeru tega zdravila ne smete uporabljati.
- Kako injicirati to zdravilo. Zdravilo je treba injicirati v kožo in ne v veno ali v mišico.
- Če imate hude težave s praznjenjem želodca (vključno z gastroparezo) ali prebavo hrane, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva. Učinkovina v tem zdravilu upočasni praznjenje želodca, tako da hrana počasneje potuje skozi vaš želodec.
- Če ste kdaj imeli vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (glejte poglavje 4).
- Če telesno maso izgubljate prehitro (več kot 1,5 kg na teden), se o tem pogovorite z zdravnikom, ker vam to lahko povzroči težave, kot npr. žolčne kamne.
- Če imate hudo bolezen ledvic ali ste na dializi, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva.

Zdravilo Bydureon ni insulin in se zato ne sme uporabljati kot njegovo nadomestilo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bydureon se lahko uporablja pri mladostnikih in otrocih starih 10 let in več. Podatkov o uporabi tega zdravila pri otrocih, mlajših od 10 let, ni.

Druga zdravila in zdravilo Bydureon

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti:

- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, na primer zdravila, ki delujejo podobno kot zdravilo Bydureon (npr. liraglutid ali druga zdravila, ki vsebujejo eksenatid), ker uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Bydureon ni priporočljiva.
- zdravila za redčenje krvi (antikoagulanti), na primer varfarin, ker boste med uvajanjem tega zdravila potrebovali dodatno spremljanje sprememb INR (merilo za gostoto krvi).
- zdravila, ki vsebujejo sulfonilsečnino, kajti med uporabo v kombinaciji z zdravilom Bydureon se lahko pojavi nizek krvni sladkor (hipoglikemija).
- če uporabljate insulin; zdravnik vam bo povedal, kako zmanjšate odmerek insulina, ter vam priporočil pogostejše spremljanje sladkorja v krvi, da preprečite pojav hiperglikemije (visoka raven sladkorja v krvi) in diabetične ketoacidoze (zaplet pri sladkorni bolezni, ki nastopi, ko telo zaradi pomanjkanja insulina ni sposobno razgraditi glukoze).

Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali to zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku, zato ga ne smete uporabljati med nosečnostjo ali manj kot 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo.

Ni znano, ali učinkovina eksenatid prehaja v materino mleko. Tega zdravila med dojenjem ne smete uporabljati.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če obstaja kakršna koli možnost, da bi med zdravljenjem s tem zdravilom zanosili, morate uporabljati kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, lahko pride do nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije). Hipoglikemija lahko zmanjša vašo sposobnost za koncentracijo. Prosimo, imejte to možno težavo v mislih v vseh situacijah, v katerih lahko sebe ali druge izpostavite tveganju (npr. vožnja avtomobila ali upravljanje strojev).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Bydureon

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Bydureon

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre iz diabetološke ambulante. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

To zdravilo si injicirajte enkrat tedensko kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

To zdravilo si injicirajte v kožo (subkutana injekcija) področja trebuha (abdomna), zgornjega dela noge (stegno) ali zadnjega dela nadlakti. Ne injicirajte v veno ali mišico.

Vsak teden lahko uporabite isti del telesa. Pazite, da v tem delu izberete različno mesto injiciranja.

Insulina in zdravila Bydureon nikoli ne mešajte v isti injekcijski brizgi. Če si ju morate dati hkrati, uporabite dve ločeni injekcijski brizgi. Obe injekciji lahko daste v isti predel telesa (npr. v predel trebuha), vendar pa ju ne smete dati ene zraven druge.

Redno preverjajte raven glukoze v krvi. To je še posebej pomembno, če sočasno jemljete tudi sulfonilsečnino.

Sledite “Navodilom za uporabnika”, ki se nahajajo v škatli, za injiciranje zdravila Bydureon.

Zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti vas mora pred prvo uporabo podučiti o tem, kako si injicirati to zdravilo.

Vzemite en peresnik iz hladilnika in ga vsaj 15 minut pustite na sobni temperaturi. Pred začetkom preverite, da je tekočina v peresniku bistra in ne vsebuje delcev. Po mešanju tekočine s praškom suspenzijo uporabite le v primeru, če je mešanica bela do belkasta in motna. Če vidite skupke suhega praška na straneh peresnika, zdravilo NI dobro zmešano. Ponovno močno potrkajte, dokler ni dobro zmešano.

To zdravilo si morate po mešanju praška in vehikla (topila) takoj injicirati.

Za vsako injiciranje uporabite nov peresnik. Peresnik s še vedno nameščeno iglo varno zavržite po uporabi, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Bydureon, kot bi smeli

Če ste uporabili več tega zdravila, kot bi smeli, se o tem najprej posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali zdravljenje. Če uporabite preveč tega zdravila, to lahko povzroči slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, omotico ali simptome nizkega krvnega sladkorja (glejte poglavje 4).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Bydureon

Lahko si izberete dan, na katerega si boste dali vaše zdravilo Bydureon.

Če izpustite odmerek zdravila, in so do naslednjega odmerka še 3 dnevi ali več, pozabljeni odmerek uporabite, takoj ko je to mogoče. Za vašo naslednjo injekcijo se lahko vrnete k prvotno izbranemu dnevu.

Če izpustite odmerek in sta do naslednjega odmerka le še 1 ali 2 dneva, preskočite pozabljeni odmerek in uporabite naslednjega kot po navadi, na dan, ko je na vrsti. Dan za injekcijo lahko tudi spremenite pod pogojem, da ste zadnji odmerek uporabili pred 3 dnevi ali več.

Ne uporabite dveh odmerkov zdravila Bydureon v presledku manj kot 3 dni.

Če niste prepričani, ali ste vzeli celotni odmerek zdravila Bydureon

Če niste prepričani, ali ste vzeli celotni odmerek, si ne injicirajte še enega. Naslednji odmerek kot načrtovano vzemite čez en teden.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Bydureon

Če menite, da bi morali prenehati uporabljati to zdravilo, se o tem najprej posvetujte z zdravnikom. Če prenehate uporabljati to zdravilo, lahko to vpliva na vašo raven sladkorja v krvi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Redko so poročali o **hudih alergijskih reakcijah** (anafilaksija) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Takoj se obrnite na zdravnika, če imate simptome kot so:

- oteklost obraza, jezika ali žrela (angiodem)
- preobčutljivost (izpuščaji, srbenje in hitro otekanje tkiv v vratu, na obrazu, v ustih ali v žrelu)
- težave s požiranjem
- koprivnica in težave z dihanjem

Občasno so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, poročali o primerih **vnetja trebušne slinavke** (pankreatitisa) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov). Pankreatitis je lahko resna in celo smrtno nevarna bolezen.

- Povejte zdravniku, če ste kdaj imeli pankreatitis, žolčne kamne, alkoholizem ali zelo visoko raven trigliceridov. Ta zdravstvena stanja namreč povečujejo tveganje, da dobite (ali ponovno dobite) pankreatitis, ne glede na to, ali uporabljate to zdravilo ali ne.
- Če občutite **hude in dolgotrajne** bolečine v trebuhu, z bruhanjem ali brez njega, **PRENEHAJTE** z jemanjem tega zdravila in takoj obvestite zdravnika, saj imate lahko vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- slabost (slabost je najpogostejša na začetku zdravljenja s tem zdravilom, vendar se pri večini bolnikov sčasoma zmanjša)
- driska
- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z zdravilom, ki vsebuje **sulfonilsečnino**.

Pri uporabi tega zdravila sočasno z zdravilom, ki vsebuje **sulfonilsečnino**, lahko pride do epizod nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije, na splošno blage do zmerno hude). Med vašo uporabo tega zdravila boste morda morali znižati odmerek vašega zdravila s sulfonilsečnino. Znaki in simptomi nizkega sladkorja v krvi lahko vključujejo glavobol, zaspanost, slabotnost, omotičnost, zmedenost, razdražljivost, lakoto, hitro bitje srca, znojenje in občutek živčnosti. Zdravnik naj vam pove, kako zdraviti nizek sladkor v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z insulinom
- omotica
- glavobol
- bruhanje
- izguba energije in moči
- utrujenost
- zaprtost
- bolečina v predelu trebuha
- napihnjenost

- slaba prebava
- vetrovi (napenjanje)
- zgaga
- zmanjšan apetit

To zdravilo lahko zmanjša vaš apetit, količino hrane, ki jo zaužijete in vašo telesno maso. Če telesno maso izgubite prehitro (več kot 1,5 kg na teden), se o tem pogovorite z zdravnikom, ker to lahko povzroči težave, kot npr. žolčne kamne.

- reakcije na mestu injiciranja

Če se pojavi reakcija na mestu injiciranja (rdečina, izpuščaj ali srbečica), lahko zdravnika prosite za zdravilo, ki bo pomagalo ublažiti znake in simptome. Po injiciranju boste morda opazili ali čutili pod kožo majhno bulo; le ta bo izginila v 4 do 8 tednih. Zdravljenja ni potrebno prekiniti.

Občasni neželeni učinki

- zmanjšano delovanje ledvic
- dehidracija, včasih z zmanjšanjem delovanja ledvic
- riganje
- zapora črevesa (blokada v črevesu)
- nenavaden okus v ustih
- povečano znojenje
- izpadanje las
- zaspanost
- upočasnitev praznjenja želodca
- vnetje žolčnika
- žolčni kamni

Redki neželeni učinki

- občutek živčnosti

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Poleg tega so poročali o nekaterih **drugih neželenih učinkih**:

- večja nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam, kot je običajno, zaradi majhnega števila trombocitov.
- spremembe vrednosti INR (merilo za gostoto krvi) ob sočasni uporabi z varfarinom,
- kožne reakcije na mestu injiciranja po injekciji eksenatida. Med takšnimi so: z gnojem napolnjena votlina (absces) in oteklost ali pordelost kože, ki je vroča in boleča (flegmona).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bydureon

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C). Ne zamrzujte.

Peresnik je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zavržite vsak peresnik zdravila Bydureon, ki je bil zamrznjen.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bydureon

- Učinkovina je eksenatid. En peresnik vsebuje 2 mg eksenatida. Po suspendiranju je prejeti odmerek 2 mg/0,65 ml.
- Druge sestavine zdravila so:
- V prašku: poli (D,L-laktid koglikolid) in saharoza.
- V vehiklu: natrijev karmelozat, natrijev klorid, polisorbit 20, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, natrijev hidrogen fosfat heptahidrat, voda za injekcije in natrijev hidroksid (za prilagoditev pH).

Izgled zdravila Bydureon in vsebina pakiranja

To zdravilo je na voljo kot prašek in vehikel (tekočina) za suspenzijo za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku. Prašek (2 mg) v enem prekatu je bel do belkast in vehikel (0,65 ml) v drugem prekatu je bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma do blede rjava raztopina. Vsakemu napolnjenemu injekcijskemu peresniku z enkratnim odmerkom je priložena ena prilagojena igla. Vsaka škatla vsebuje tudi eno rezervno iglo.

To zdravilo je na voljo v pakiranju s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki z enkratnim odmerkom in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov z enkratnim odmerkom. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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: +30 210 6871500

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku eksenatid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bydureon in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bydureon
3. Kako uporabljati zdravilo Bydureon
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bydureon
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bydureon in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bydureon vsebuje učinkovino eksenatid. To je zdravilo za injiciranje, ki ga uporabljamo za izboljšanje nadzora sladkorja v krvi pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2.

To zdravilo uporabljamo v kombinaciji z naslednjimi zdravili za sladkorno bolezen: metformin, sulfonilsečnine, tiazolidindioni (kombinirano zdravljenje s tiazolidindionom so proučevali le pri odraslih bolnikih), zaviralci SGLT2 in/ali dolgodelujoči insulin. Zdravnik vam je predpisal to zdravilo kot dodatno zdravilo, ki vam bo pomagalo nadzorovati vrednosti vašega sladkorja v krvi. Nadaljujte s sledenjem vašega načrta prehranjevanja in telesne vadbe.

Sladkorno bolezen imate, ker vaše telo ne proizvede zadosti insulina za nadzor ravni sladkorja v vaši krvi ali ker vaše telo ne more pravilno uporabiti insulina. To zdravilo vašemu telesu pomaga povečati proizvodnjo insulina, kadar je vaš sladkor v krvi visok.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bydureon

Ne uporabljajte zdravila Bydureon

- Če ste alergični na eksenatid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Bydureon se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti o naslednjem:

- Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, ker lahko pride do nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije). Redno testirajte nivo glukoze v krvi. Če niste prepričani ali katero koli izmed vaših ostalih zdravil vsebuje sulfonilsečnino, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

- Če imate sladkorno bolezen tipa 1 ali diabetično ketoacidozo, ker v tem primeru tega zdravila ne smete uporabljati.
- Kako injicirati to zdravilo. Zdravilo je treba injicirati v kožo in ne v veno ali v mišico.
- Če imate hude težave s praznjenjem želodca (vključno z gastroparezo) ali prebavo hrane, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva. Učinkovina v tem zdravilu upočasni praznjenje želodca, tako da hrana počasneje potuje skozi vaš želodec.
- Če ste kdaj imeli vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (glejte poglavje 4).
- Če telesno maso izgubljate prehitro (več kot 1,5 kg na teden), se o tem pogovorite z zdravnikom, ker vam to lahko povzroči težave, kot npr. žolčne kamne.
- Če imate hudo bolezen ledvic ali ste na dializi, ker uporaba tega zdravila v tem primeru ni priporočljiva.

Zdravilo Bydureon ni insulin in se zato ne sme uporabljati kot njegovo nadomestilo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bydureon se lahko uporablja pri mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več. Podatkov o uporabi tega zdravila pri otrocih, mlajših od 10 let, ni.

Druga zdravila in zdravilo Bydureon

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti:

- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, na primer zdravila, ki delujejo podobno kot zdravilo Bydureon (npr. liraglutid ali druga zdravila, ki vsebujejo eksenatid), ker uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Bydureon ni priporočljiva.
- zdravila za redčenje krvi (antikoagulanti), na primer varfarin, ker boste med uvajanjem tega zdravila potrebovali dodatno spremljanje sprememb INR (merilo za gostoto krvi).
- zdravila, ki vsebujejo sulfonilsečnino, kajti med uporabo v kombinaciji z zdravilom Bydureon se lahko pojavi nizek krvni sladkor (hipoglikemija).
- če uporabljate insulin; zdravnik vam bo povedal, kako zmanjšate odmerek insulina, ter vam priporočil pogostejše spremljanje sladkorja v krvi, da preprečite pojav hiperglikemije (visoka raven sladkorja v krvi) in diabetične ketoacidoze (zaplet pri sladkorni bolezni, ki nastopi, ko telo zaradi pomanjkanja insulina ni sposobno razgraditi glukoze).

Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali to zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku, zato ga ne smete uporabljati med nosečnostjo ali manj kot 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo.

Ni znano, ali učinkovina eksenatid prehaja v materino mleko. Tega zdravila med dojenjem ne smete uporabljati.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če obstaja kakršna koli možnost, da bi med zdravljenjem s tem zdravilom zanosili, morate uporabljati kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, lahko pride do nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije). Hipoglikemija lahko zmanjša vašo sposobnost za koncentracijo. Prosimo, imejte to možno težavo v mislih v vseh situacijah, v katerih lahko sebe ali druge izpostavite tveganju (npr. vožnja avtomobila ali upravljanje strojev).

3. Kako uporabljati zdravilo Bydureon

BCise se imenuje napolnjen injekcijski peresnik, s katerim si injicirate vaše zdravilo Bydureon.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre iz diabetološke ambulante. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

To zdravilo si injicirajte enkrat tedensko kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

To zdravilo si injicirajte v kožo (subkutana injekcija) področja trebuha (abdomna), zgornjega dela noge (stegno) ali zadnjega dela nadlakti. Ne injicirajte v veno ali mišico.

Vsak teden lahko uporabite isti del telesa. Pazite, da v tem delu izberete različno mesto injiciranja.

Redno preverjajte raven glukoze v krvi. To je še posebej pomembno, če sočasno jemljete tudi sulfonilsečnino.

Sledite “Navodilom za uporabnika”, ki se nahajajo v škatli, za injiciranje zdravila Bydureon BCise.

Zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti vas mora pred prvo uporabo podučiti o tem, kako si injicirati to zdravilo.

Peresnik vzemite iz hladilnika in ga pustite v vodoravnem položaju vsaj 15 minut. Suspenzijo premešajte tako, da peresnik vsaj 15 sekund močno stresate. Uporabite jo le, če je enakomerno premešana, bela do skoraj bela in motna. Če vidite belo zdravilo ob straneh, na dnu ali na vrhu okenca peresnika, zdravilo NI dobro premešano. Močno pretresajte, dokler ni dobro premešano.

To zdravilo si morate po mešanju suspenzije takoj injicirati.

Za vsako injiciranje uporabite nov peresnik. Peresnik varno zavržite po vsaki uporabi, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Bydureon, kot bi smeli

Če ste uporabili več tega zdravila, kot bi smeli, se o tem najprej posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali zdravljenje. Če uporabite preveč tega zdravila, to lahko povzroči slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, omotico ali simptome nizkega krvnega sladkorja (glejte poglavje 4).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Bydureon

Lahko si izberete dan, na katerega si boste dali vaše zdravilo Bydureon.

Če izpustite odmerek zdravila, in so do naslednjega odmerka še 3 dnevi ali več, pozabljeni odmerek uporabite, takoj ko je to mogoče. Za vašo naslednjo injekcijo se lahko vrnete k prvotno izbranemu dnevu.

Če izpustite odmerek in sta do naslednjega odmerka le še 1 ali 2 dneva, preskočite pozabljeni odmerek in uporabite naslednjega kot po navadi, na dan, ko je na vrsti. Dan za injekcijo lahko tudi spremenite pod pogojem, da ste zadnji odmerek uporabili pred 3 dnevi ali več.

Ne uporabite dveh odmerkov zdravila Bydureon v presledku manj kot 3 dni.

Če niste prepričani, ali ste vzeli celotni odmerek zdravila Bydureon

Če niste prepričani, ali ste vzeli celotni odmerek, si ne injicirajte še enega. Naslednji odmerek kot načrtovano vzemite čez en teden.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Bydureon

Če menite, da bi morali prenehati uporabljati to zdravilo, se o tem najprej posvetujte z zdravnikom. Če prenehate uporabljati to zdravilo, lahko to vpliva na vašo raven sladkorja v krvi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Redko so poročali o **hudih alergijskih reakcijah** (anafilaksija) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Takoj se obrnite na zdravnika, če imate simptome kot so:

- oteklost obraza, jezika ali žrela (angiodem)
- preobčutljivost (izpuščaji, srbenje in hitro otekanje tkiv v vratu, na obrazu, v ustih ali v žrelu)
- težave s požiranjem
- koprivnica in težave z dihanjem

Občasno so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, poročali o primerih **vnetja trebušne slinavke** (pankreatitisa) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov). Pankreatitis je lahko resna in celo smrtno nevarna bolezen.

- Povejte zdravniku, če ste kdaj imeli pankreatitis, žolčne kamne, alkoholizem ali zelo visoko raven trigliceridov. Ta zdravstvena stanja namreč povečujejo tveganje, da dobite (ali ponovno dobite) pankreatitis, ne glede na to, ali uporabljate to zdravilo ali ne.
- Če občutite **hude in dolgotrajne** bolečine v trebuhu, z bruhanjem ali brez njega, **PRENEHAJTE** z jemanjem tega zdravila in takoj obvestite zdravnika, saj imate lahko vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z zdravilom, ki vsebuje **sulfonilsečnino**.

Pri uporabi tega zdravila sočasno z zdravilom, ki vsebuje **sulfonilsečnino**, lahko pride do epizod nizkega sladkorja v krvi (hipoglikemije, na splošno blage do zmerno hude). Med vašo uporabo tega zdravila boste morda morali znižati odmerek vašega zdravila s sulfonilsečnino. Znaki in simptomi nizkega sladkorja v krvi lahko vključujejo glavobol, zaspanost, slabotnost, omotičnost, zmedenost, razdražljivost, lakoto, hitro bitje srca, znojenje in občutek živčnosti. Zdravnik naj vam pove, kako zdraviti nizek sladkor v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z insulinom
- glavobol
- omotica
- slabost (slabost je najpogostejša na začetku zdravljenja s tem zdravilom, vendar se pri večini bolnikov sčasoma zmanjša)
- driska
- bruhanje
- zaprtost
- slaba prebava
- zgaga
- napihnjenost
- bolečina v predelu trebuha
- srbečica ali rdečina na mestu injiciranja
- utrujenost

Občasni neželeni učinki

- hipoglikemija (nizek krvni sladkor) v primeru uporabe z zdravilom, ki ne vsebuje **sulfonilsečnine**

- zmanjšan apetit

To zdravilo lahko zmanjša vaš apetit, količino hrane, ki jo zaužijete in vašo telesno maso. Če telesno maso izgubite prehitro (več kot 1,5 kg na teden), se o tem pogovorite z zdravnikom, ker to lahko povzroči težave, kot npr. žolčne kamne.

- dehidracija
- nenavaden okus v ustih
- zaspanost
- vetrovi (napenjanje)
- riganje
- zapora črevesa (blokada v črevesu)
- koprivnica
- povečano znojenje
- izpuščaj, srbečica
- izpadanje las
- zmanjšano delovanje ledvic
- reakcije na mestu injiciranja

Če se pojavi reakcija na mestu injiciranja (rdečina, izpuščaj ali srbečica), lahko zdravnika prosite za zdravilo, ki bo pomagalo ublažiti znake in simptome. Po injiciranju boste morda opazili ali čutili pod kožo majhno bulo; le ta bo izginila v 4 do 8 tednih. Zdravljenja ni potrebno prekiniti.

- izguba energije in moči
- upočasnitev praznjenja želodca
- žolčni kamni
- vnetje žolčnika

Redki neželeni učinki

- občutek živčnosti

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Poleg tega so poročali o nekaterih **drugih neželenih učinkih**:

- večja nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam, kot je običajno, zaradi majhnega števila trombocitov.
- kožne reakcije na mestu injiciranja po injekciji eksenatida. Med takšnimi so: z gnojem napolnjena votlina (absces) in oteklost ali pordelost kože, ki je vroča in boleča (flegmona).
- spremembe vrednosti INR (merilo za gostoto krvi) ob sočasni uporabi z varfarinom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bydureon

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Peresnik Bydureon BCise je treba shranjevati kot sledi:

- Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C).
- Peresnik je lahko pred uporabo do 4 tedne shranjen na temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Peresnik je treba shranjevati v vodoravnem položaju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje peresnik Bydureon BCise

- Učinkovina je eksenatid. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg eksenatida.
- Druge sestavine zdravila so: poli (D,L-laktid koglikolid), saharoza in srednjeveržni triglicerid.

Izgled zdravila Bydureon in vsebina pakiranja

Suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (BCise).

Bela do skoraj bela motna suspenzija.

En napolnjen injekcijski peresnik dostavi 2 mg eksenatida v volumnu 0,85 ml.

To zdravilo je na voljo v pakiranju s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki z enkratnim odmerkom (BCise) in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov z enkratnim odmerkom (BCise). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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: +30 210 6871500

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

NAVODILA ZA UPORABNIKA

Vaš vodič korak za korakom

Zdravilo Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Če imate vprašanje o jemanju zdravila Bydureon

- glejte **Pogosta vprašanja in odgovori**

Koristni nasveti

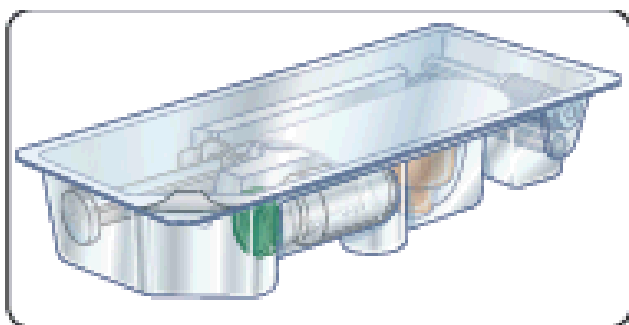
- Vzemite si čas.
- Sledite navodilom korak za korakom.
- Potrebovali boste dovolj časa, da izvedete vse korake brez prekinitve.
- Sčasoma boste potrebovali manj časa, saj se boste navadili na injiciranje.

POMEMBNO:

Previdno preberite in sledite vsakemu koraku teh navodil vsakokrat, ko vzamete zdravilo Bydureon. Ne preskakujte korakov. Preberite tudi *Navodilo za uporabo*, ki se nahaja v vaši škatli.

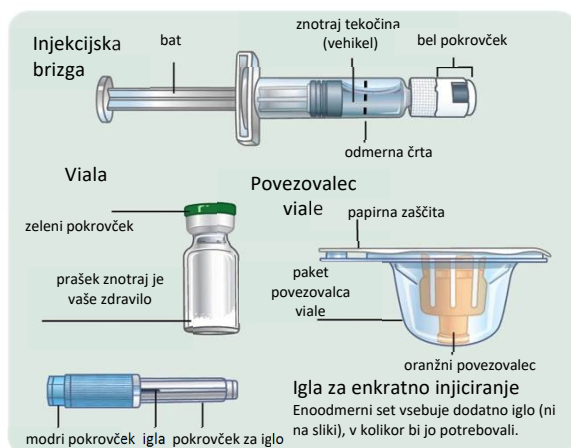
Vaš vodič do sestavnih delov

- **Enoodmerni set**



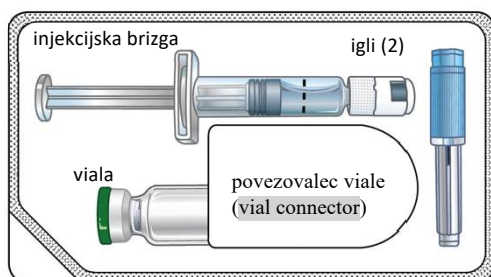
Dvignite tukaj za podroben ogled sestavnih delov

Zaščito pustite odprto, da boste lahko sledili, ko greste skozi opisane korake



Vaš vodič do sestavnih delov

Enoodmerni set



Kaj je notri

Da boste vzeli pravi odmerek, previdno preberite vsako poglavje, tako da boste vse korake izvedli v pravilnem zaporedju.

Ta vodič je razdeljen v poglavja:

- 1 Začetek
- 2 Povezovanje sestavnih delov
- 3 Mešanje zdravila in polnjenje injekcijske brizge
- 4 Injiciranje zdravila

Pogosta vprašanja in odgovori.

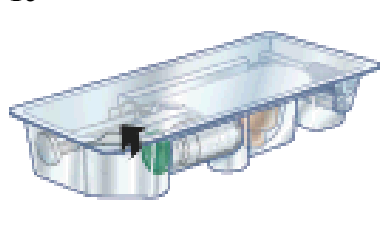
1. Začetek

1a Enoodmerni set vzemite iz hladilnika.

Pripravite se, da boste iglo in injekcijsko brizgo varno zavrgli. Poskrbite, da boste imeli vse, kar je potrebno za varno zavrženje igle in injekcijske brizge.

1b Umijte si roke.

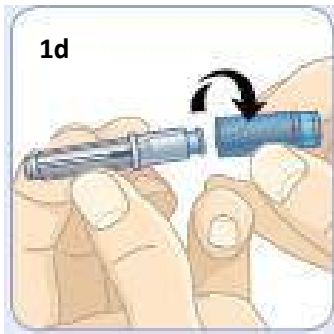
1c



Odlepите zaščito in odprite.

Odstranite injekcijsko brizgo. Tekočina v injekcijski brizgi mora biti bistra in brez delcev. Zračni mehurčki so lahko prisotni.

Iglo, paket s povezovalcem vial, vialo in injekcijsko brizgo postavite na čisto, ravno površino.



Vzemite iglo in odvijte modri pokrovček.

Odložite pokrito iglo. Igla je sedaj pripravljena. Potrebovali jo boste kasneje.

Imate tudi dodatno iglo, v kolikor bi jo potrebovali.



Vzemite vialo.

Z vialo nekajkrat potrkajte ob trdno površino, da razrahljate prašek.



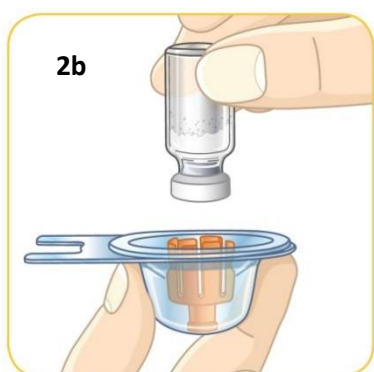
S palcem odstranite zelen pokrovček.

Odložite vialo.

2. Povezovanje sestavnih delov

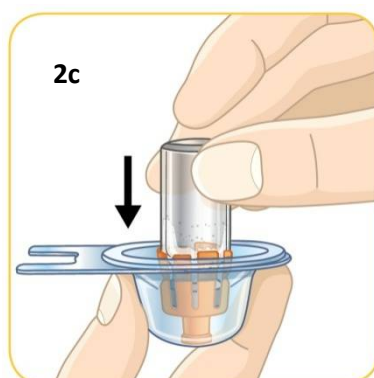


Vzemite povezovalce viale in odstranite papirno zaščito. Notranjega oranžnega povezovalca se ne dotikajte.

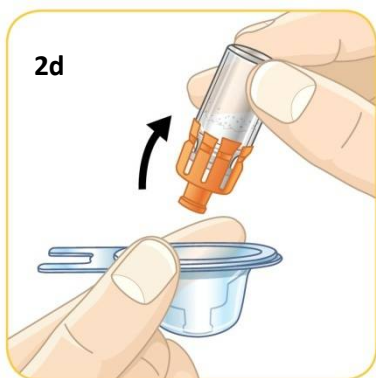


Držite paket s povezovalcem viale.

Z drugo roko držite vialo.



Vrh viale močno pritisnite v oranžni povezovalce.

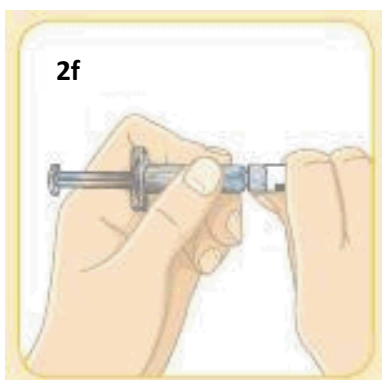


Dvignite vialo – oranžni povezovalc bo sedaj odstranjen iz ovojnine.



Tako naj bi sedaj izgledala viala.

Odložite jo za kasneje.



Vzemite injekcijsko brizgo.

Z drugo roko močno primite dva siva kvadrata na belem pokrovčku.



Odlomite pokrovček.

Bodite previdni, da ne odlomite bata.

Pokrovček odlomite tako, kot bi razlomili leseno palčko.

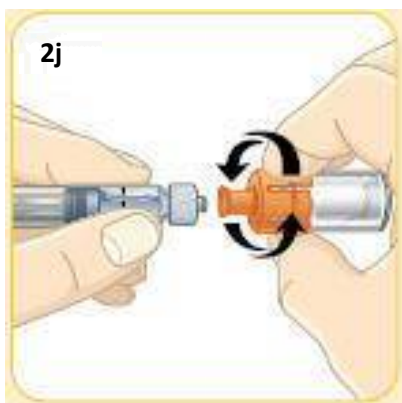


Tako izgleda odlomljen pokrovček.

Pokrovčka ne boste potrebovali, zato ga lahko zavržete.

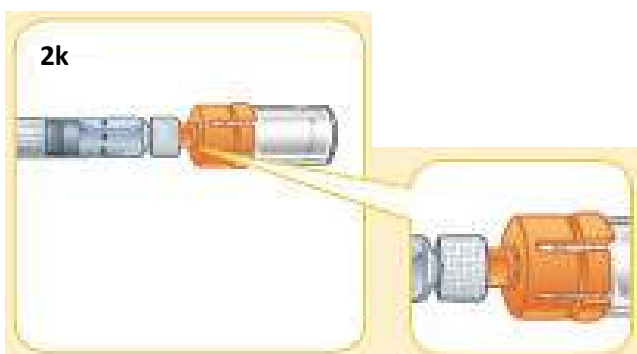


Tako mora sedaj izgledati injekcijska brizga.



Sedaj vzemite vialo s pritrjenim oranžnim povezovalcem.

Oranžni povezovalec do konca privijte v injekcijsko brizgo. Med privijanjem pazite, da držite oranžni povezovalec. Ne privijte premočno. Pazite, da ne pritisnete na bat.

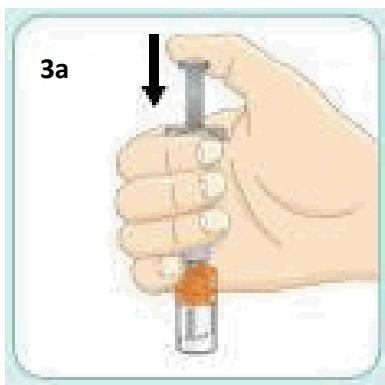


Tako morajo izgledati sestavni deli, ko jih povežete skupaj.

3. Mešanje zdravila in polnjenje injekcijske brizge

POMEMBNO:

V naslednjih korakih boste mešali zdravilo in polnili injekcijsko brizgo. Ko enkrat zmešate zdravilo, ga morate nemudoma uporabiti. **Pripravljenega zdravila ne smete shraniti za kasneje.**



S palcem pritisnete bat navzdol, dokler se ne ustavi in palec držite na mestu.

Morda boste čutili, da se bat pomika malenkost nazaj.



Nadaljujte s pritiskanjem navzdol in **močno stresajte**. S stresanjem nadaljujte, dokler nista tekočina in prašek dobro zmešana.

Ne skrbite, da bi se viala snela. Oranžni povezovalc bo poskrbel, da bo ostala nataknjena na injekcijsko brizgo.

Močno stresajte, kot bi stresali steklenico s solatnim prelivom iz olja in kisa.



Ko je zdravilo dobro zmešano, mora izgledati motno.



Če na straneh ali na dnu vial opazite grudice suhega praška, zdravilo NI dobro zmešano.

Ponovno močno stresajte, dokler ni dobro zmešano.

Med stresanjem bat pritiskajte s palcem navzdol.

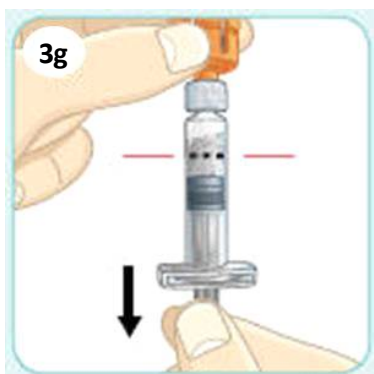


Sedaj primite vialo tako, da injekcijska brizga gleda gor. Nadaljujte s pritiskanjem palca na bat, dokler se ne ustavi, ter ga nato držite.



Z drugo roko rahlo potrckajte na vialo. Nadaljujte s pritiskanjem palca na bat, da bo le ta pri miru.

Trkanje na vialo pomaga zdravilu steči dol ob steni vial. Prisotnost mehurčkov je normalna.



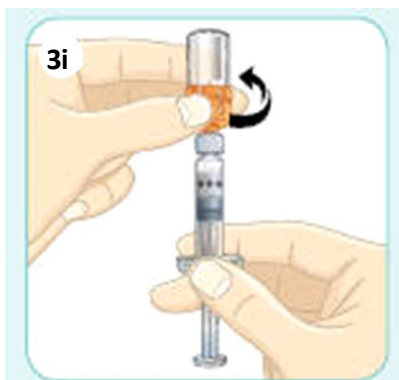
Bat povlecite navzdol preko s črno označene odmerne črte.

To omogoči, da zdravilo preide iz viale v injekcijsko brizgo. Opazili boste zračne mehurčke. To je normalno.

Nekaj tekočine bo lahko ostalo na steni vial. Tudi to je normalno.



Z eno roko držite bat tako, da se ne bo premikal.



Z drugo roko odvijte oranžni povezovalac in ga odstranite.

Po odstranitvi povezovalca bodite previdni, da ne pritisnete na bat.

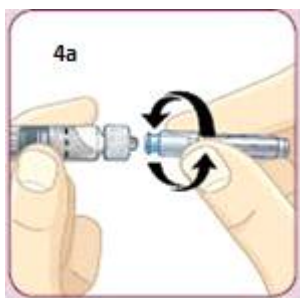


Tako mora sedaj izgledati injekcijska brizga.

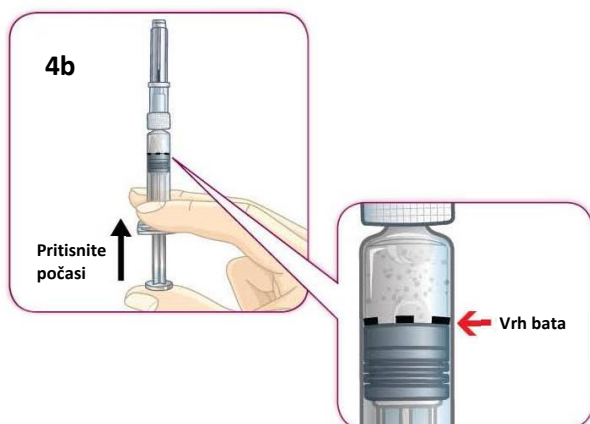
4. Injiciranje zdravila

POMEMBNO:

Previdno preberite naslednje korake in si dobro oglejte sličice. To vam bo pomagalo vzeti pravilen odmerek zdravila.



Iglo do konca **privijte** v injekcijsko brizgo. Pokrova igle za zdaj še ne odstranite. Pazite, da ne pritisnete na bat.



Počasi pritisnite bat tako, da bo vrh bata poravnan s črno odmerno črto. Nato palec odstranite iz bata.

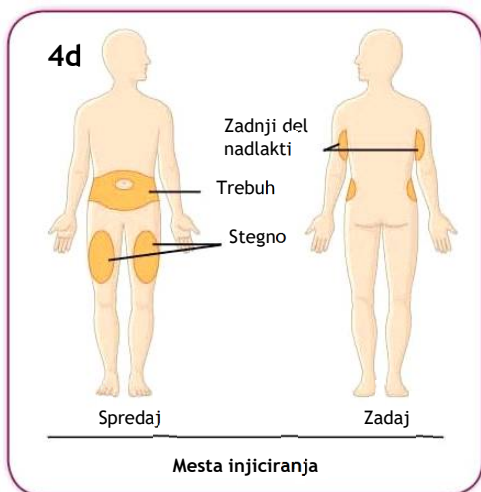
Sedaj je pomembno, da nehati pritiskati, saj boste sicer zavrgli vaše zdravilo in ne boste prejeli pravičnega odmerka.



Med naslednjimi koraki mora vrh bata ostati poravnan s črno odmerno črto. To vam bo omogočilo prejetje pravičnega odmerka.

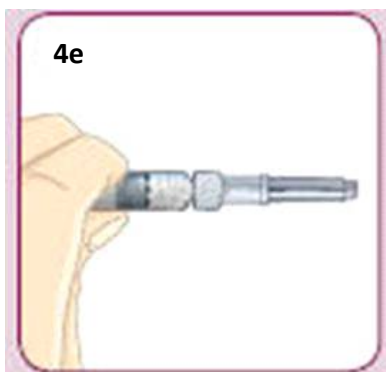
POMEMBNO:

Normalno so v mešanici prisotni zračni mehurčki. Zračni mehurčki vam ne bodo škodovali ali vplivali na odmerek.

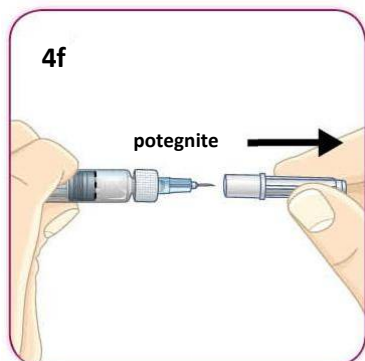


Vsak odmerek si lahko injicirate v področje trebuha (abdomna), stegna ali zadnjega dela nadlakti.

Vsak teden lahko uporabite isti del telesa. Pazite, da v tem delu izberete različno mesto injiciranja.



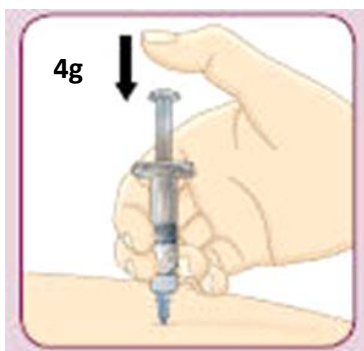
Injekcijsko brizgo držite blizu črne odmerne črte.



Odstranite pokrovček igle, tako da ga potegnete naravnost stran.
Ne odvijajte.

Pazite, da ne pritisnete na bat.

Ko odstranite pokrovček, boste morda opazili eno ali dve kapljici tekočine. To je normalno.



Pazite, da uporabite takšen način injiciranja, kot vam ga je pokazal zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti.

Zapomnite si: Injeksijo Bydureon morate uporabiti takoj po mešanju.

Iglo zapičite v kožo (subkutano). Da boste injicirali celoten odmerek, pritisnite s palcem na bat, dokler se bat ne ustavi.

Izvlomite iglo.

Če niste prepričani, ali ste prejeli celoten odmerek in ne veste, kaj storiti, glejte Navodilo za uporabo (poglavje 3).

4h. Brizgo s še vedno nameščeno iglo zavržite, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti. NE POSKUŠAJTE na iglo namestiti pokrovčka in igle tudi ne uporabite znova.

Ni vam potrebno shraniti nobenega od delov. Vsak enodmerni set vsebuje vse, kar potrebujete za vaš tedenski odmerek zdravila Bydureon.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Ko je čas za vaš naslednji odmerek, ponovno začnite pri koraku 1.

Pogosta vprašanja in odgovori

Če imate vprašanje o:

Glejte vprašanje pod številko:

Kako hitro po mešanju injicirati	1
Mešanje zdravila	2
Zračni mehurčki v injekcijski brizgi	3
Pritrjevanje igle	4
Odstranitev pokrovčka iz igle	5
Bat ni poravnal s črno odmerno črto	6
Bata ob injiciranju ni možno potisniti navzdol	7

Pogosta vprašanja in odgovori

1. Kako dolgo po mešanju zdravila lahko počakam z injiciranjem?

Zdravilo Bydureon morate uporabiti takoj po mešanju. Če zdravila Bydureon ne injicirate takoj, bodo v zdravilu začele nastajati grudice. Te grudice lahko med injiciranjem zamašijo iglo (glejte 7. vprašanje).

2. Kako vem, da je zdravilo dobro zmešano?

Ko je zdravilo dobro zmešano, izgleda motno. Na steni ali dnu vial ne sme biti suhega praška. Če vidite suh prašek, močno stresite in sočasno s palcem pritiskajte na bat. (To vprašanje je povezano s koraki, prikazanimi v poglavjih 3a do 3d).

3. Pripravljen/a sem na injekcijo. Kaj naj naredim, če v injekcijski brizgi vidim zračne mehurčke?

Zračni mehurčki so normalno prisotni v injekcijski brizgi. Zračni mehurčki vam ne bodo škodovali ali vplivali na vaš odmerek. Zdravilo Bydureon se injicira v kožo (subkutano). Zračni mehurčki pri takšni vrsti injiciranja niso problem.

4. Kaj naj naredim, če imam problem s pritrjevanjem igle?

Najprej preverite, če ste odstranili modri pokrovček. Nato iglo do konca privijte v injekcijsko brizgo. Da preprečite izgubo zdravila, med pritrjevanjem igle ne pritiskajte na bat. Za več informacij o tehniki injiciranja se pogovorite z vašim zdravstvenim delavcem. (To vprašanje je povezano s korakom 4a.)

5. Kaj naj naredim, če imam probleme z odstranjevanjem pokrovčka za iglo?

Z eno roko držite injekcijsko brizgo blizu črne odmerne črte. Z drugo roko držite pokrovček igle. Pokrovček igle potegnite naravnost stran. Ne odvijajte. (To vprašanje je povezano s korakom 4f.)

6. Sem pri koraku 4c. Kaj naj naredim, če je bil bat potisnjen preko črne odmerne črte?

Črna odmerna črta kaže pravilni odmerek. Če je bil vrh bata pritisnjen preko črte, nadaljujte s korakom 4d in dajte injekcijo. Pred naslednjim injiciranjem čez teden dni previdno preberite navodila za korake 3a do 4h.

7. Kaj naj naredim, če ob injiciranju bata na morem potisniti popolnoma do konca navzdol?

To pomeni, da se je igla zamašila. Odstranite iglo in jo zamenjajte z dodatno iglo, ki jo imate v setu. Nato izberite drugo mesto injiciranja in si dajte injekcijo.

Za ponovitev, kako:

- odstraniti moder pokrovček igli, glejte korak 1d
- pritrditi iglo, glejte korak 4a
- odstraniti pokrovček igle in dati injekcijo, glejte korake 4e do 4g

Če še vedno ne morete pritisniti bata, izvlecite iglo. Glejte Navodilo za uporabo (poglavje 3), kaj narediti v primeru, če niste prepričani, ali ste prejeli celotni odmerek.

Da se izognete zamašeni igli, vedno dobro zmešajte zdravilo in ga injicirajte takoj po mešanju.

Zdravilo Bydureon je potrebno vzeti le enkrat na teden.

Označite si, da ste danes že vzeli zdravilo Bydureon in na koledarju označite, kdaj je vaša naslednja injekcija.

Kje se lahko izve več o zdravilu Bydureon

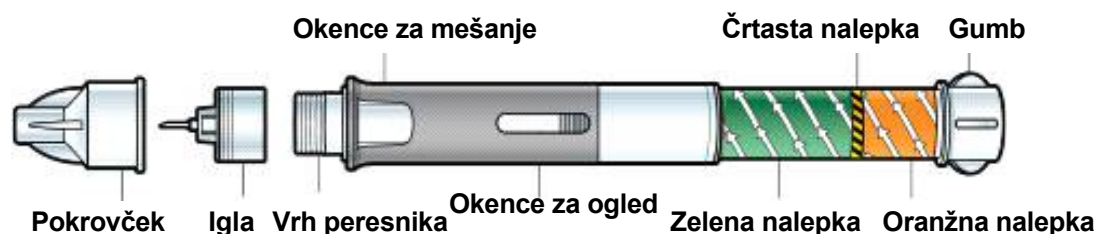
- Pogovorite se z zdravnikom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti
- Previdno preberite Navodilo za uporabo

NAVODILA ZA UPORABNIKA

Pred uporabo natančno preberite ta navodila

Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Kako uporabljati zdravilo Bydureon v napolnjenem injekcijskem peresniku



Priporočljivo je, da vas pred uporabo peresnika zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti nauči njegove pravilne uporabe.

To zdravilo ni priporočljivo za slepe in slabovidne osebe, če nimajo na voljo usposobljene osebe za pomoč pri injiciranju.

1. korak: Priprava peresnika

A. Pustite, da se peresnik ogreje.

Vzemite en peresnik iz hladilnika in ga vsaj 15 minut pustite na sobni temperaturi. **NE UPORABITE** peresnika po izteku roka uporabnosti.

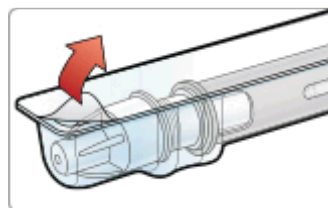
POČAKAJTE



Medtem ko se peresnik ogreva, si umijte roke.

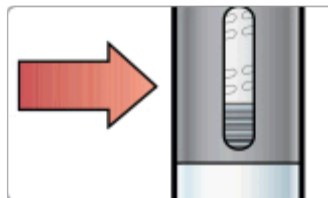
B. Odprite pladenj

tako, da potegnete za zavihek na vogalu. Vzemite ven peresnik in iglo. **NE UPORABITE** peresnika ali igle, če je kakšen del zlomljen ali manjka.



C. Preverite tekočino

skozi okence za ogled. Biti mora bistra in brez delcev. Normalno je, da v tekočini vidite mehurčke.



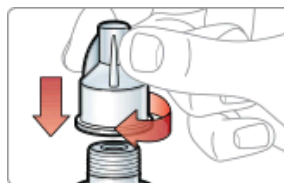
D. Odstranite prekrivni papirček

s pokrovčka igle.



E. Namestite iglo na peresnik

tako, da jo potisnete ali privijete na vrh peresnika, dokler ni trdno nameščena. **NE ODSTRANITE** še pokrovčka igle.

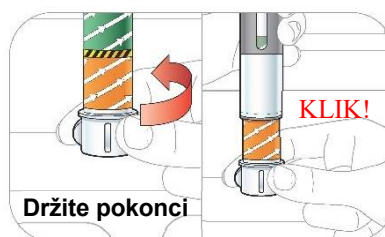


NE NADALJUJTE, dokler igla ni nameščena

2. korak: Zmešajte odmerek

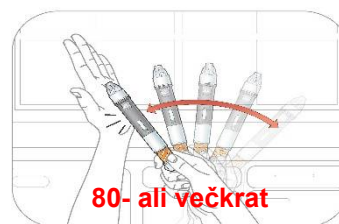
A. Premešajte zdravilo.

Držite **peresnik pokonci** s pokrovčkom igle, obrnjenim navzgor in počasi obračajte gumb v nasprotni smeri urinega kazalca. **USTAVITE SE**, ko zaslišite klik in zelena nalepka izgine.



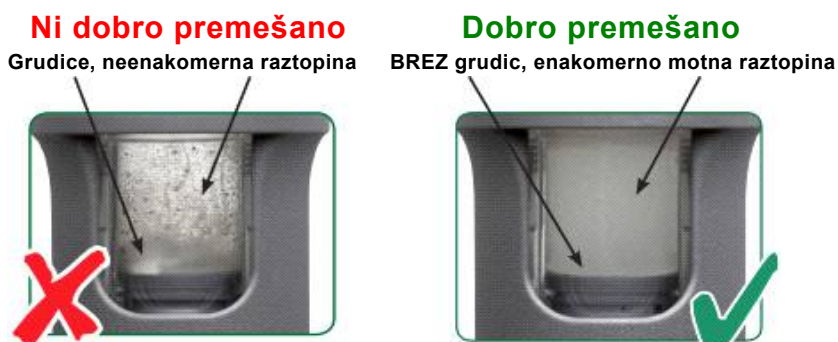
B. Odločno potrkajte s peresnikom, da se zdravilo premeša.

- Držite peresnik na koncu z oranžno nalepko in z njim **odločno potrkavajte ob dlan**.
- Peresnik vsakih nekaj udarcev **OBRNITE, NE DA BI** pri tem zasukali gumb.
- Odločno potrkavajte s peresnikom, dokler ne dobite enakomerno motne suspenzije brez grudic.
- Morda boste morali potrkati 80-krat ali še večkrat.



C. Suspenzijo preglejte.

Peresnik držite **pokonci** proti svetlobi in pogledjte skozi obe strani okenca za mešanje. V raztopini **NE SME BITI GRUDIC** in biti mora enakomerno motna.



Zdravilo mora biti dobro premešano, da boste dobili celoten odmerek.
Če ni dobro premešano, trkajte dalj časa in odločneje.



NE NADALJujete, dokler ni zdravilo dobro premešano

Zdravilo mora biti dobro premešano, da boste dobili celoten odmerek. Če ni dobro premešano, trkajte dalj časa in odločneje. Normalno je, če v tekočini vidite zračne mehurčke, saj vam ti ne bodo škodovali.

D. Primerjajte obe strani okenca za mešanje s spodnjimi fotografijami

tako, da podržite peresnik ob strani. Bodite pozorni na **spodnjo površino**. Če **ne vidite grudic**, je zdravilo pripravljeno za injiciranje.



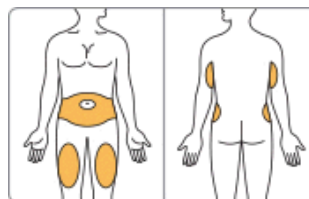
3. korak: Injicirajte odmerek

POMEMBNO: Ko je zdravilo dobro premešano, morate takoj injicirati odmerek. Ne smete ga shraniti za poznejšo uporabo.

A. Izberite mesto za injiciranje,

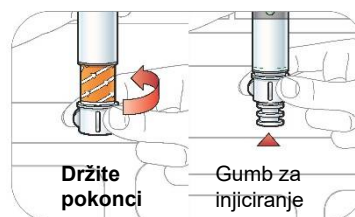
ki je lahko na trebuhu, stegnu ali zadnji strani nadlakti. Vsak teden lahko uporabite isti predel telesa, vendar pa morate na tistem predelu izbrati drugo mesto za injiciranje.

Predel previdno očistite z milom in vodo ali z alkoholnim zložencem.



B. Zasukajte gumb, da boste sprostili gumb za injiciranje.

Medtem ko držite pokonci s pokrovčkom igle, obrnjenim navzgor, obračajte gumb v nasprotni smeri urinega kazalca, dokler oranžna nalepka ne izgine in se sprosti gumb za injiciranje. Gumba za injiciranje še **NE PRITISNITE**.



C. Odstranite pokrovček igle

tako, da ga potegnete naravnost z nje. **NE SUKAJTE**. Na igli ali na pokrovčku lahko opazite nekaj kapljic tekočine.



D. Injicirajte zdravilo.

Zabodite iglo v kožo (subkutano). S palcem pritisnite gumb za injiciranje, dokler ne zaslišite klika. **Držite 10 sekund** in tako poskrbite, da boste dobili celoten odmerek.



E. Ustrezno zavržite peresnik

z nameščeno iglo v vsebnik, odporen proti prebadanju. **NE POSKUŠAJTE** ponovno namestiti pokrovčka na iglo ali igle uporabiti znova.



Pogosta vprašanja in odgovori

1. Kako vem, da je zdravilo dobro premešano?

Zdravilo je dobro premešano, ko je tekočina motna na obeh straneh okenca. V tekočini ne smete videti nobenih grudic. Pomaga lahko, če peresnik podržite proti svetlobi, da boste videli okence. Če vidite grudice kakršne koli velikosti, s peresnikom še naprej odločno trkajte ob dlan, dokler zdravilo ni premešano.

2. Imam težave z mešanjem odmerka. Kaj naj naredim?

Ne pozabite: pred pripravo odmerka morate peresnik vsaj 15 minut pustiti zunaj hladilnika. Tako se bo peresnik ogrel na sobno temperaturo. Zdravilo boste lažje premešali, če bo peresnik ogret na sobno temperaturo.

Prepričajte se, da peresnik držite na koncu, na katerem sta gumb in oranžna nalepka. To vam bo pomagalo, da boste peresnik bolje držali in boste z njim odločneje trkali ob dlan.

Pomaga lahko tudi, da z obema stranema okenca za mešanje potrkate ob dlan. Če vidite grudice, trkajte naprej.

3. Koliko časa lahko po premešanju zdravila počakam, preden dam injekcijo?

Odmerek morate injicirati takoj po mešanju. Če odmerka ne injicirate takoj, lahko v peresniku nastanejo majhne grudice zdravila in tako ne dobite celotnega odmerka.

4. Pripravljen sem za injiciranje odmerka. Kaj naj naredim, če v peresniku vidim mehurčke zraka?

Normalno je, da so v peresniku mehurčki. Zdravilo se injicira pod kožo (subkutano). Pri takšnem injiciranju mehurčki zraka niso škodljivi in tudi ne vplivajo na vaš odmerek.

5. Kaj naj naredim, če pri injiciranju odmerka gumba za injiciranje ne morem potisniti do konca noter?

Preverite, da ste iglo do konca privili na peresnik. Prav tako se prepričajte, da ste zasukali gumb, dokler se ne ustavi, oranžna nalepka izgine in se pojavi gumb za injiciranje.

Če gumba še vedno ne morete potisniti noter, to lahko pomeni, da je igla zamašena. Potegnite iglo iz kože in jo zamenjajte z rezervno iglo, ki je v škatli. Poglejte navodilo za namestitev igle. Nato izberite drugo mesto za injiciranje in dokončajte injiciranje.

Če gumba še vedno ne morete potisniti do konca noter, potegnite iglo iz kože. Uporabite vsebnik, odporen proti prebadanju, da boste zavrgli peresnik, na katerem je še vedno nameščena igla.

6. Kako naj vem, ali sem si injiciral celoten odmerek?

Da boste prepričani, da ste dobili celoten odmerek, s palcem pritisnite gumb za injiciranje, dokler ne zaslišite klika. Po kliku naj ostane igla v koži še 10 sekund. Tako bo na voljo dovolj časa, da pride celoten odmerek zdravila iz peresnika pod kožo.

7. Kako naj zavržem peresnik Bydureon?

Potrebovali boste vsebnik, odporen proti prebadanju, ki je dovolj velik, da drži celo pero z nameščeno uporabljeno iglo. Paziti morate, da ima vsebnik pokrov. Uporabite lahko vsebnik za biološko nevarne odpadke, kakšen drug vsebnik iz trde plastike ali kovinski vsebnik. Vsebnik ni priložen v škatli.

Farmacevta vprašajte, kako varno zavreči vsebnik z uporabljenimi peresniki in iglami. Vsebnika ne odvrzite med gospodinjske odpadke.

NAVODILA ZA UPORABNIKA

Pred uporabo natančno preberite ta navodila
Preberite tudi navodilo za uporabo, priloženo v škatli

Zdravilo Bydureon 2 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku eksenatid

Enkrat na teden

Samo za subkutano uporabo

Napolnjen injekcijski peresnik z enkratnim odmerkom

BCise se imenuje napolnjen injekcijski peresnik, s katerim si injicirate vaše zdravilo Bydureon.



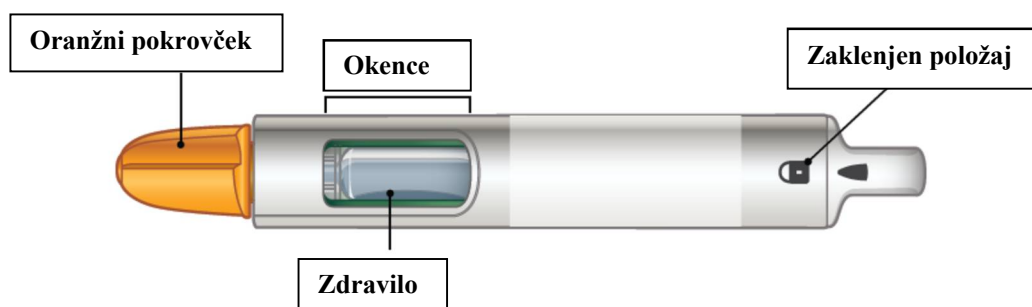
Preden začnete

peresnik Bydureon BCise:

- je peresnik za enkratno uporabo s fiksnim odmerkom, ki samodejno injicira zdravilo.
- je pred uporabo v zaklenjenem položaju. Peresnika ne odklepajte, dokler niste pripravljeni, da zdravilo injicirate.
- Iгла je skrita. Ne boste je videli niti pred uporabo peresnika, niti med uporabo ali po uporabi.
- Peresnika **ne uporabite**, če je kakšen njegov del videti zlomljen ali poškodovan.
- Shranjujte v vodoravnem položaju v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.
- Peresnika Bydureon BCise **ne smejo** uporabljati slepe ali slabovidne osebe, razen če jim lahko pomaga druga oseba, usposobljena za uporabo tega pripomočka.
- Peresnik in vsa zdravila shranjujte nedosegljiva otrokom.

Pred uporabo

Preden zdravilo prvič uporabite, vas morata zdravnik ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti naučiti, kako si injicirate to zdravilo.



Slika A

Oprema, ki jo potrebujete za injiciranje:

- Peresnik Bydureon BCise
- Alkoholni zloženeč
- Čista, vodoravna površina
- vsebnik, odporen proti prebadanju (glejte navodila za odstranjevanje na koncu teh navodil)

1. KORAK: Priprava za injiciranje

- A. **Pustite, da se peresnik ogreje na sobno temperaturo.** Vzemite en peresnik iz hladilnika in ga 15 minut pustite v vodoravnem položaju. Peresnik Bydureon BCise je mogoče hraniti na sobni temperaturi do 4 tedne.

POČAKAJTE



Slika B

- B. **Preverite datum izteka roka uporabnosti (označen je z EXP), ki je natisnjen na nalepki peresnika.** Peresnika ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti.



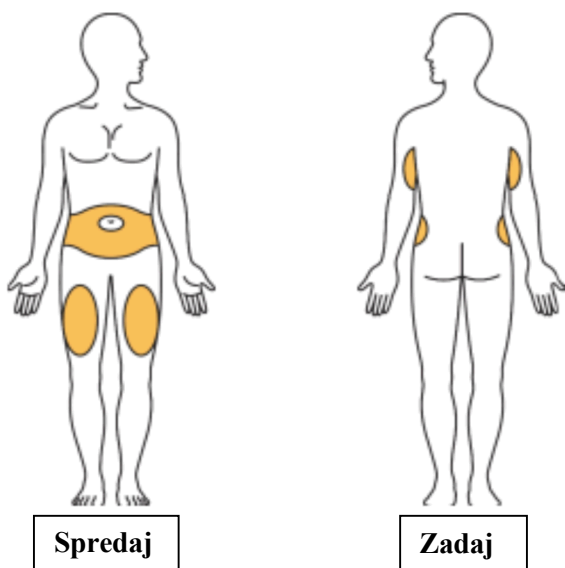
Slika C

- C. **Umijte si roke.**
- D. **Izberite mesto za injiciranje.**

Možna mesta so trebuh, stegno ali zadnji del nadlakti (glejte sliko D).

Vsak teden lahko uporabite isti predel telesa, vendar na tem predelu vsakič izberite drugo mesto za injiciranje.

Očistite predel z alkoholnim zložencem.

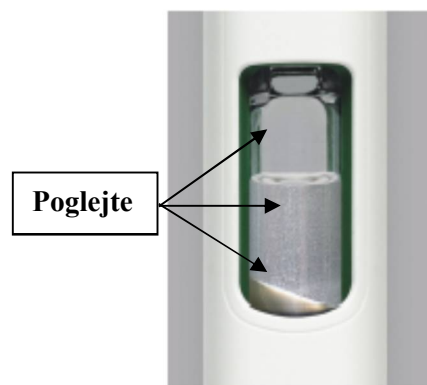


Slika D

2. KORAK: Zdravilo premešajte

A. Poglejte okence.

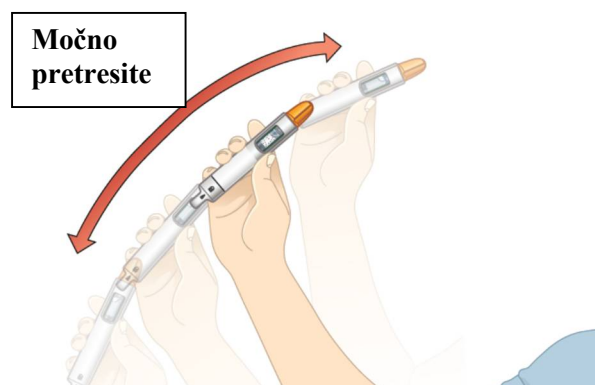
Morda boste videli belo zdravilo ob straneh, na dnu ali na vrhu. To pomeni, da zdravilo ni enakomerno premešano.



Slika E

B. Peresnik močno pretresite

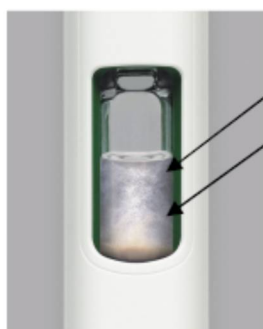
z gibi navzgor-navzdol, dokler ni zdravilo enakomerno premešano in ne vidite nič belega zdravila ob straneh, na dnu ali na vrhu. Pretresajte vsaj 15 sekund.



Slika F

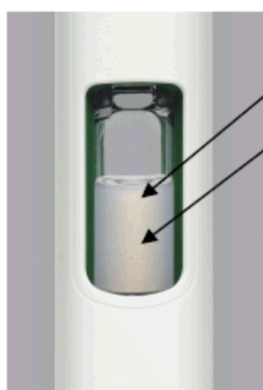
C. Preverite mešanico.

Peresnik držite pokonci proti svetlobi in pogledajte skozi obe strani in dno okenca. Če zdravilo ni dobro premešano, ponovite 2. korak in znova preverite.



Slika G

NI dobro premešano
Neenakomerna mešanica
Belo zdravilo na dnu, na vrhu ali ob straneh



Slika H

Dobro premešano
Enakomerno premešano
Motna mešanica
Če vidite mehurčke, ni s tem nič narobe.





Ne nadaljujte z naslednjim korakom, dokler zdravilo ni dobro premešano. Da boste prejeli celotni odmerek, mora biti zdravilo dobro premešano in mora biti na pogled motno.

Če zdravilo ni dobro premešano, ga še naprej močno pretresajte.

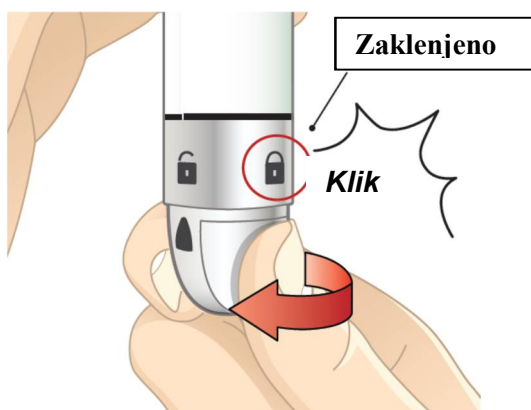
3. KORAK: Priprava peresnika

Pomembno: Ko je zdravilo povsem premešano, morate **takoj** opraviti korake za pripravo in zdravilo injicirati, da boste dobili celoten odmerek. Ne shranjujte ga za ponovno uporabo.

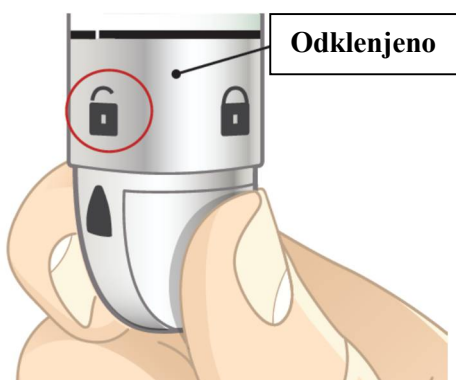
Peresnik odklenite, šele ko ste pripravljeni za injiciranje.

A. Odklenite peresnik.

Držite peresnik pokonci in obrnjen tako, da oranžni pokrovček gleda proti stropu. Zasukajte gumb iz položaja "zaklenjeno" v položaj "odklenjeno", dokler ne zaslišite klika.



Slika I

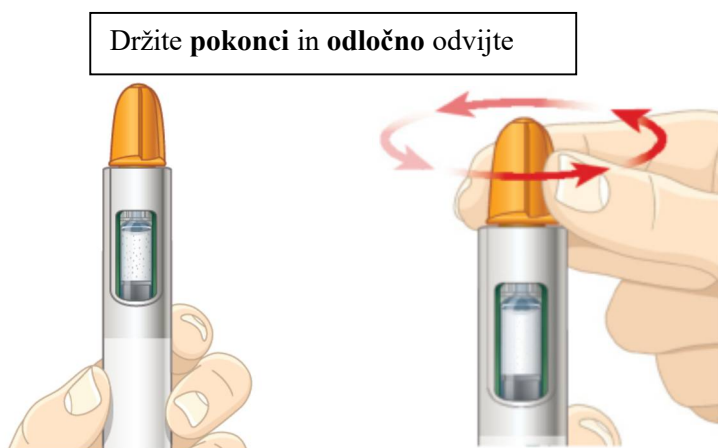


Slika J

B. Medtem ko peresnik še vedno držite pokonci, odločno odvijte oranžni pokrovček.

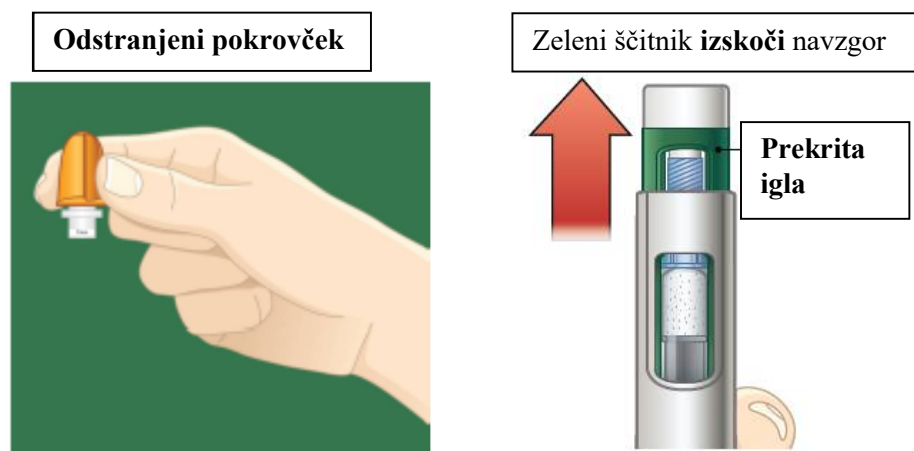
- Pokrovček boste morda morali nekajkrat obrniti, preden se bo sprostil (če slišite klikanje, ga obračate v napačno smer).
 - Še naprej držite peresnik pokonci, da boste preprečili naključno iztekanje zdravila.
 - Po odstranitvi pokrovčka bo navzgor izskočil zeleni ščitnik. Zeleni ščitnik prekrije iglo.
- Normalno je, da v pokrovčku vidite nekaj kapljic tekočine. Pokrovčka **ne nameščajte** nazaj na peresnik.

Pokrovček zavržite.



Slika K

Slika L



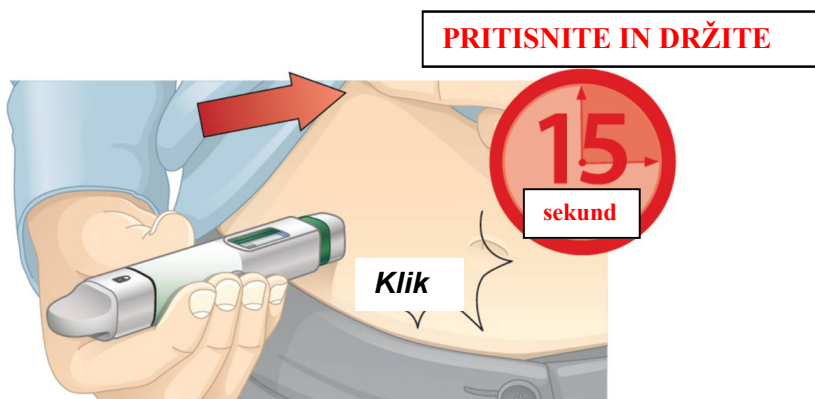
Slika M

Slika N

4. KORAK: Injicirajte odmerek

A. Injicirajte in držite:

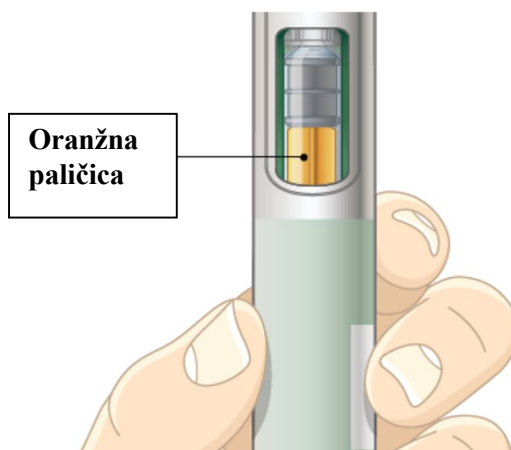
- pritisnite peresnik na kožo. Ko se bo injiciranje začelo, boste slišali "klik".
- peresnik držite pritisnjen na kožo 15 sekund. Tako boste zagotovili, da boste dobili celoten odmerek.



Slika O

B. Preverite, ali ste prejeli celotni odmerek.

Potem ko ste prejeli injekcijo, boste v okencu videli oranžno paličico. Ko boste peresnik dvignili s kože, se bo zeleni ščitnik pomaknil nazaj navzgor in se bo zaskočil nad iglo. Glejte Pogosta vprašanja in odgovore, da boste izvedeli, kaj storiti, če po injiciranju v okencu ne vidite oranžne paličice.



Slika P

C. Odstranjevanje

Peresnik takoj po uporabi ustrezno zavržite, kot vam je naročil zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra v diabetološki ambulanti. Potrebovali boste vsebnik, odporen proti prebadanju, ki:

- je dovolj velik, da drži celoten peresnik,
- ima pokrov,
- ne pušča,
- je ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.

Uporabite lahko vsebnik za biološko nevarne odpadke, kakšen drug vsebnik iz trde plastike ali kovinski vsebnik.



Slika Q

Pogosta vprašanja in odgovori

1. Kje je igla?

Igla je nameščena na peresnik in pokrita z oranžnim pokrovčkom.

Ko odvijete oranžni pokrovček, zeleni ščitnik prekriva iglo, dokler ne injicirate zdravila.

Za več informacij glejte sliko N v koraku 3B v navodilih za uporabnika.

2. Kako naj vem, ali je zdravilo popolnoma premešano?

Po pretresanju peresnika pogledajte skozi obe strani okenca. Ne na dnu, ne na vrhu in ne ob straneh ne smete videti nič belega zdravila. Če vidite belo zdravilo, suspenzija ni premešana. Da boste zdravilo premešali, močno stresajte peresnik, dokler na dnu, na vrhu in ob straneh ni več belega zdravila. Zdravilo mora biti popolnoma enakomernega videza (glejte prikaza na sliki G in H, korak 2C).

3. Zakaj moram držati peresnik pokonci, medtem ko odstranjujem oranžni pokrovček?

Pokončni položaj peresnika z oranžnim pokrovčkom naravnost navzgor pomaga preprečiti iztekanje zdravila. Normalno je, da v oranžnem pokrovčku vidite nekaj kapljic zdravila, potem ko pokrovček odvijete.

4. Zakaj moram zdravilo injicirati takoj potem, ko ga premešam?

Če si zdravila ne injicirate takoj potem, ko ga premešate, se zdravilo lahko loči in ne boste dobili celotnega odmerka. Zdravilo lahko znova premešate, če je peresnik v zaklenjenem položaju. Toda ko ga odklenete, morate takoj opraviti korake za pripravo in zdravilo injicirati, da boste dobili celoten odmerek. Ne morete ga shraniti za poznejšo uporabo.

5. Kako naj vem, ali sem si dal(a) celotni odmerek zdravila?

Da boste prepričani, da ste dobili celoten odmerek, peresnik pritisnite ob kožo in ga držite pritisnjenega obnjo.

Čutili boste iglo, ki bo šla v kožo. Držite iglo v koži 15 sekund. Tako bo na voljo dovolj časa, da bo zdravilo v celoti prišlo iz peresnika pod kožo. Potem ko iglo odmaknete, preverite, ali je v okencu oranžna paličica; to vam pove, da je bil odmerek dan. Če se oranžna paličica ne pojavi, se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (glejte poglavje 6 v navodilu za uporabo za seznam kontaktnih podatkov po državah).

6. Zakaj moram peresnik v hladilniku shranjevati v vodoravnem položaju?

Če je peresnik shranjen v pokončnem položaju (z iglo obrnjeno navzgor ali navzdol), je zdravilo težje premešati. Zdravilo je sicer še vedno mogoče popolnoma premešati, vendar bo to zahtevalo več stresanja in več časa.

7. Kako naj zavržem peresnik Bydureon BCise?

Peresnika **ne zavržite** med gospodinjske odpadke. Potrebovali boste vsebnik, odporen proti prebadanju, ki je dovolj velik, da drži celoten peresnik. Paziti morate, da ima vsebnik pokrov. Uporabite lahko vsebnik za biološko nevarne odpadke, kakšen drug vsebnik iz trde plastike ali kovinski vsebnik. Vsebnik ni priložen v škatli.

Vsebnika z uporabljenimi peresniki ne reciklirajte. S farmacevtom se posvetujte, kako ga varno zavreči. Vsebnika ne smete odvreči med gospodinjske odpadke.

8. Kaj, če pripomoček ne deluje pravilno in ga ne morem odkleniti?

Ponovno preglejte 3. korak v navodilih za uporabnika, da boste preverili zaporedje operacij, nato se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (glejte poglavje 6 v navodilu za uporabo za seznam kontaktnih podatkov po državah). Peresnika ne poskušajte odkleniti s prekomerno silo ali z orodji.

9. Kaj, če pripomoček ne deluje pravilno in ne morem odstraniti oranžnega pokrovčka?

Ponovno preglejte 3. korak v navodilih za uporabnika, da boste preverili zaporedje operacij; preverite tudi, da je gumb povsem v položaju "odklenjeno", nato se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (glejte poglavje 6 v navodilu za uporabo za seznam kontaktnih podatkov po državah). Pokrovčka ne poskušajte odstraniti z orodji ali s silo.

10. Kje lahko izvem več o peresniku Bydureon BCise?

- **Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro v diabetološki ambulanti.**
- **Natančno preberite navodilo za uporabo.**

shranjevanje peresnika Bydureon BCise

- Shranjujte v vodoravnem položaju in pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).
- Če je treba, je peresnik mogoče največ 4 tedne hraniti na sobni temperaturi, ki ne presega 30 °C.
- Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo, dokler niste pripravljeni za pripravo in injiciranje odmerka.
- Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti je označen z EXP.
- Peresnik ohranjajte čist in hranite proč od razlitij.