

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 2 mg eksenatiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge pulber

Lahusti: läbipaistev, värvitu kuni helekollane kuni helepruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bydureon on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele, noorukitele ning 10-aastastele ja vanematele lastele glükeemilise kontrolli parandamiseks kombinatsioonis teiste glükoosisaldust vähendavate ravimitega, kaasa arvatud basaalinisuliiniga, kui ravi koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

Kombinatsioonravi uuringu tulemuste, glükeemilise kontrolli ja südame-veresoonkonna juhtumite ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 2 mg eksenatiidi kord nädalas.

Patsientidel, kes lähevad toimeainet koheselt vabastavalt (Byetta) üle prolongeeritult vabastavale (Bydureon või Bydureon Bcise) eksenatiidile, võib esineda mööduv veresuhkru tõus, mis möödub tavaliselt esimese kahe nädala jooksul alates ravi alustamisest. Patsiendid, kes lähevad üle ühelt toimeainet prolongeeritult vabastavalt eksenatiidilt teisele (Bydureon või Bydureon Bcise), võivad seda teha ilma, et see avaldaks olulist toimet veresuhkru kontsentratsioonile.

Kui toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid lisatakse metformiin- ja/või tiasolidiindioonravile, võib metformiini ja/või tiasolidiindiooni võtmist jätkata samas annuses. Kui seda lisatakse sulfonüüluurea preparaadile, tuleb hüperglükeemia riski vähendamiseks kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kombinatsioonravi tiasolidiindiooniga uuriti ainult täiskasvanutel.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi tuleb manustada kord nädalas ja alati samal nädalapäeval. Vajadusel saab iganädalase annuse manustamispäeva muuta, kuid oluline on, et viimane annus on manustatud vähemalt kolm päeva enne. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võib manustada suvalisel kellaajal koos toiduga või ilma.

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea, kui see on praktiliselt võimalik ja järgmine regulaarne annus peab olema planeeritud kolme või rohkema päeva pärast. Seejärel võivad patsiendid jätkata regulaarse üks kord nädalas annustamisskeemiga.

Kui annus jääb vahele ja järgmine regulaarne annus on ühe või kahe päeva pärast, siis patsient ei tohi manustada vahelejäänud annust, vaid peab selle asemel manustama toimeainet prolungeeritud vabastavat eksenatiidi järgmisel regulaarsel manustamispäeval.

Toimeainet prolungeeritud vabastava eksenatiidi kasutamisel ei ole täiendav enesejälgimine vajalik. Patsiendipoolne vere glükoosisisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea ja insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alguses toimeainet prolungeeritud vabastava eksenatiidiga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

Kui toimeainet prolungeeritud vabastava eksenatiidi ravi lõpetamisel alustatakse muu veresuhkru taset langetava raviga, tuleb arvestada ravimi pikendatud vabanemisajaga (vt lõik 5.2).

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse reguleerimine sõltuvalt vanusest ei ole vajalik. Kuna neerufunktsioon üldiselt vananedes nõrgeneb, tuleb patsiendi neerufunktsiooniga siiski arvestada (vt lõik „*Neerupuudulikkus*”) (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeainet prolungeeritud vabastavat eksenatiidi ei soovitata kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] < 30 ml/min) patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed alla 10-aastaste laste kohta puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Subkutaanne manustamine

Toimeainet prolungeeritud vabastavat eksenatiidi manustab patsient ise. Iga komplekti tohib kasutada vaid üks isik ning see on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Enne toimeainet prolungeeritud vabastava eksenatiidi manustamise alustamist on tungivalt soovitatav, et meditsiinitöötaja koolitab patsiente ja nende eest hoolitsevaid isikuid. Karbis olevaid kasutusjuhiseid peab hoolikalt järgima.

Kõik annused tuleb manustada nahaaluselt kõhtu, reide või õlavarre tagapinnale kohe pärast pulbri suspendeerimist lahustis.

Kui ravimit manustatakse koos insuliiniga, siis toimeainet prolungeerivalt vabastavat eksenatiidi ja insuliini tuleb manustada kahe eraldi süstena.

Instruktsioonid ravimpreparaadi suspensiooni valmistamiseks enne manustamist, vt lõik 6.6 ja kasutusjuhiseid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeedi korral ega diabeetilise ketoatsidoosi ravis.

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei asenda insuliini. Insuliinsõltuvatel patsientidel on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi manustada veeni- või lihasesiseselt.

Neerukahjustus

Dialüüsiravi saavatel lõppstaadiumi neeruhaigetel suurendasid toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi ühekordsed annused seedetrakti kõrvaltoimete sagedust ja raskusastet, mistõttu ei soovitata toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi kasutada neeruhaiguse lõppstaadiumi või raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min) patsientidel.

Eksenatiidi manustamisel on aeg-ajalt esinenud neerufunktsiooni spontaanset muutust, sh seerumi kreatiniinisalduse tõus, neerukahjustus, kroonilise neerupuudulikkuse süvenemine ja äge neerupuudulikkus, mis vahel on nõudnud hemodialüüsi. Mõnel juhul kaasnesid nende sündmustega patsientidel hüdratsiooni mõjutavad sümptomid, sh iiveldus, oksendamine ja/või kõhulahtisus ja/või ravimite tarbimine, mis mõjutavad neerufunktsiooni ja vedelikutasakaalu. Samaaegselt kasutatavateks ravimiteks olid angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained ja diureetikumid. Toetava ravi ja võimaliku põhjusliku ravimi, sh eksenatiidi manustamise lõpetamise foonil täheldati neerufunktsiooni muutuse pöördumust.

Seedetrakti raske haigus

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei ole uuritud seedetrakti raske haigusega, nt gastropareesiga patsientidel. Selle kasutamisega kaasnevad sageli seedetrakti kõrvaltoimed, sh iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Seetõttu ei ole toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi seedetrakti raske haigusega patsientidel soovitatav kasutada.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptoragonistide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekke riskiga. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga esines kliinilistes uuringutes äge pankreatiit 0,3% patsientidest. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga seotud ägeda pankreatiidi juhtumitest on teatatud spontaanselt. Toetava raviga on täheldatud pankreatiidi taandumist, kuid väga harvadel juhtudel on teatatud nekrotiseeruvast või hemorraagilisest pankreatiidist ja/või surmajuhtudest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikust sümptomist: püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi kahtlusel tuleb lõpetada toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kasutamine; ägeda pankreatiidi diagnoosi kinnitumisel ei tohi ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga taasalustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on pankreatiit anamneesis.

Samaaegselt kasutatavad ravimid

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kasutamist samaaegselt D-fenüülalaniini derivaatide (meglitiinidide) või α -glükosidaasi inhibiitoritega, dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorite või muude GLP-1 retseptori agonistidega ei ole uuritud. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja koheselt vabastava eksenatiidi samaaegset kasutamist ei ole uuritud ja see pole soovitatav.

Efektiivsuse puudumine ravimivastaste antikehade (ADA) tõttu lastel

Võimalik, et lastel on suurem kalduvus ravimivastaste antikehade (ADA) kõrge tiitri kujunemiseks kui täiskasvanutel. Kõrgema antikehade tiitriga patsientidel võib ravivastus HbA_{1c} järgi olla nõrgem.

Vahendeid ravimivastaste antikehade testimiseks müügil ei ole, aga kui vaatamata patsiendi heale ravijärgimusele ei ole glükeemilise kontrolli eesmärki saavutatud, tuleb arstil efektiivsuse puudumise põhjustest sõltumata kaaluda alternatiivset diabeedivastast ravi.

Koostoime varfariiniga

Spontaanselt on teatatud juhtumitest, kus varfariini ja eksenatiidi samaaegsel kasutamisel tõusis INR (*International Normalised Ratio*), millega mõnikord on kaasnenud veritsus (vt lõik 4.5).

Hüpopglükeemia

Kliinilistes uuringutes suurenes hüpopglükeemia risk juhul, kui toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi kasutati kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega. Kliinilistes uuringutes täheldati kerge neerukahjustusega patsientidel, kellel ravimit kombineeriti sulfonüüluurea preparaatidega, suuremat hüpopglükeemia esinemissagedust kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Sulfonüüluurea preparaatide kasutamisega kaasneva hüpopglükeemia riski vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist.

Kehakaalu kiire langus

Eksenatiidiga ravitud patsientidel on täheldatud kehakaalu kiiret langust kiirusega >1,5 kg nädalas. Kehakaalu nii kiire languse korral võivad tekkida tüsistused. Patsiente, kellel ilmneb kehakaalu kiire langus, tuleb jälgida sapikivide nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi katkestamine

Pärast ravi katkestamist võib toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi toime püsida, kuna eksenatiidi plasmakontsentratsioon väheneb 10 nädala jooksul. Muude ravimite ja nende annuste valikul tuleb seda arvestada, kuna kõrvaltoimed ja toime võivad eksenatiidi kontsentratsiooni taandumiseni vähemalt osaliselt püsida.

Abiained

Naatriumi sisaldus: See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sulfonüüluurea preparaadid

Sulfonüüluurea preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik sellega seotud suurema hüpopglükeemiariski tõttu (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mao tühjenemine

Paratsetamooli mao tühjenemise markerina kasutava uuringu tulemused näitavad, et toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi mao tühjenemist aeglustav toime on minimaalne ja ei põhjusta samaaegselt manustatud ravimite imendumise kiiruse ja ulatuse kliiniliselt olulisi muutusi. Seetõttu ei ole mao tühjenemise suhtes tundlike ravimite annuseid muuta vaja.

Paratsetamooli 1000 mg tablettide manustamisel koos toiduga või ilma ei täheldatud 14-nädalase toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi foonil kontrollperioodiga võrreldes olulisi muutusi paratsetamooli AUC-s. Paratsetamooli C_{max} vähenes 16% võrra (tühja kõhuga) ja 5% võrra (söögi järgselt) ning t_{max} suurenes umbes 1 tunnilt kontrollperioodis 1,4 tunnile (tühja kõhuga) ja 1,3 tunnile (söögi järgselt).

10 µg toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga on viidud läbi allpool mainitud uuringud, kuid neid ei ole tehtud toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga.

Varfariin

Kui varfariini manustati 35 minutit pärast toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi, täheldati t_{max} umbes 2-tunnist edasilükkumist. Kliiniliselt olulist mõju parameetritele C_{max} ega AUC ei täheldatud. Varfariini ja toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi samaaegse kasutamise ajal on spontaanselt teatatud INR-i tõusust. Kui ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga alustatakse varfariini ja/või kumariini derivaate saavatel patsientidel, tuleb INR-i jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüdroksümetüülglutarüül-koensüüm A reduktaasi inhibiitorid

Kui toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi manustati samaaegselt koos lovastatiini ühe annusega (40 mg), vähenesid lovastatiini AUC ja C_{max} vastavalt u 40% ja 28% ja t_{max} pikenes u 4 h (võrrelduna lovastatiiniga monoterapijana). Toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi 30-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ei leitud seost eksenatiidi ja HMG CoA reduktaasi inhibiitorite samaaegse kasutamise ja lipiidide profiili pidevate muutuste vahel (vt lõik 5.1). Annuse eelnev kohandamine ei ole vajalik; siiski tuleb lipiidide profiile vajalikul määral jälgida.

Digoksiin ja lisinopriil

Toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga tehtud uuringud koostoime osas digoksiini ja lisinopriiliga ei leitud kliiniliselt olulisi toimeid parameetritele C_{max} ja AUC, siiski täheldati t_{max} edasilükkumist 2 tunni võrra.

Etünüülöstradiool ja levonorgestreel

Kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (30 µg etünüülöstradiool plus 150 µg levonorgestreel) manustamine üks tund enne toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi ei mõjutanud etünüülöstradioli ega levonorgestreeli parameetreid AUC, C_{max} ja C_{min} . Suukaudse kontratseptiivi manustamine 35 minutit pärast eksenatiidi ei mõjutanud AUC-d, kuid andis tulemuseks etünüülöstradioli C_{max} vähenemise 45% võrra ja levonorgestreeli C_{max} vähenemise 27–41% võrra ning t_{max} edasilükkumise 2–4 h võrra mao tühjenemise aeglustumise tõttu. C_{max} langus on piiratud kliinilise tähendusega ning suukaudsete kontratseptiivide annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud eksenatiidiga on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga katkestada. Ravi selle ravimiga tuleb lõpetada vähemalt 3 kuud enne planeeritud rasestumist.

Rasedus

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kasutamise kohta rasedatel pole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele pole teada. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada raseduse ajal ning soovitatav on kasutada insuliini.

Imetamine

Pole teada, kas eksenatiid eritub rinnapiima. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid pole inimestel läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeainet prolongeeritult vabastaval eksenatiidil on vähene mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Kui toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi kasutatakse kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega, tuleb patsientidele soovitada rakendada ettevaatusabinõusid hüpotükeemia vältimiseks auto juhtimise ja masinate käsitlemise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel olid seotud peamiselt seedetraktiga (iiveldus, mis oli kõige sagedasem kõrvaltoime, seotud ravi alustamisega ning möödus aja jooksul, ja

kõhulahtisus). Lisaks süstekoha reaktsioonidele (sügelemine, sõlmed, erütem) esines ka hüpopglükeemiat (koos sulfonüüluurea preparaatidega) ja peavalu. Enamik toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga seotud kõrvaltoimeid olid intensiivsusest kerged kuni mõõdukad.

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes registreeritud ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimete (mitte täheldatud kliinilistes uuringutes, teadmata sagedusega) esinemissagedus täiskasvanutel on kokku võetud tabelis 1 allpool.

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel kasutati foonravis dieeti ja füüsilist koormust, metformiini, sulfonüüluurea preparaate, tiasolidiindiooni, suukaudsete veresuhkru sisaldust langetavate ravimite kombinatsiooni või basaalsuliini.

Allpool loetletud reaktsioonide kirjeldamiseks on kasutatud MedDRA poolt heakskiidetud termineid, ning need on jaotatud organsüsteemi klasside ja absoluutse sageduse kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja spontaanselt täheldatud toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kõrvaltoimed täiskasvanutel.

Organsüsteemi klass/kõrvaltoime nimetus	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired						
Ravimitest põhjustatud trombotsütopeenia						X ⁴
Maksa ja sapiteede häired						
Koletsüstiit			X ⁶			
Kolelitiias			X ⁶			
Immuunsüsteemi häired						
Anafülaktiline reaktsioon				X ¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired						
Hüpopglükeemia (sulfonüüluurea preparaatidega)	X ¹					
Hüpopglükeemia (insuliiniga)		X ^{2,3}				
Isu vähenemine		X ¹				
Dehüdratsioon			X ¹			
Närvisüsteemi häired						
Peavalu		X ¹				
Pearinglus		X ¹				
Maitsehäired			X ¹			
Unisus			X ¹			
Seedetrakti häired						
Soolesulgus			X ¹			
Äge pankreatiit (vt lõik 4.4)			X ¹			
Iiveldus	X ¹					

Organsüsteemi klass/kõrvaltoime nimetus	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Oksendamine		X ¹				
Kõhulahtisus	X ¹					
Seedehäired		X ¹				
Kõhuvalu		X ¹				
Gastroösofageaalne reflukshaigus		X ¹				
Kõhu suurenemine		X ¹				
Rõhitised			X ¹			
Kõhukinnisus		X ¹				
Kõhupuhitus		X ¹				
Mao aeglustunud tühjenemine			X ⁵			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused						
Maakulopapuloosne lööve						X ⁴
Sügelus ja/või urtikaaria		X ¹				
Angioneurootiline ödem						X ⁴
Süstekoha abstsessid ja tselluliit						X ⁴
Liighigistamine			X ¹			
Alopeetsia			X ¹			
Neerude ja kuseteede häired						
Neerufunktsiooni muutused, sh äge neerupuudulikkus, kroonilise neerupuudulikkuse süvenemine, neerukahjustus, seerumi kreatiniini tõus (vt lõik 4.4).			X ¹			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Süstekoha sügelus		X ¹				
Jõuetus		X ¹				
Erüteem süstekohas		X ¹				
Lööve süstekohas			X ¹			
Jõuetus		X ¹				
Närvilisus				X ¹		
Uuringud						
INR-i tõus (vt lõik 4.4)						X ⁴

¹ Sagedus põhineb kaheteistkümmel toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi lõpetatud pikaajalistel efektiivsus- ja ohutusuuringutel (patsientide arv kokku=2868, kellest sulfonüüluurea rühmas 1002).

² Põhinedes hüpoglükeemilistel juhtudel, mille 1. Tulemuseks on teadvusekaotus, krampid või kooma, mis laheneb peale glükagooni või glükoosi manustamist VÕI 2. Nõuab kõrvalist abi teadvuse või käitumise häirete tõttu ja glükoosi väärtused on <54 mg/dl (3 mmol/l) VÕI 3. Tulemuseks on sümptomid, mis vastavad hüpoglükeemiale, glükoosi väärtused on samaaegselt <54 mg/dl (3 mmol/l) enne ravi.

³ Sagedus, mis teatati uuringus 28-nädalasel kontrollitud raviperioodil toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga lisaks insuliinglargiinile (N=231).

⁴ Sagedus põhineb toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi spontaansetel teatistel (nimetaja teadmata).

⁵ Sagedus põhineb toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kuuteistkümmel pikaajasel ohutuse ja efektiivsuse uuringul, n = 4086.

⁶ Sagedus põhineb Bydureoni lõpetatud ohutuse ja efektiivsuse uuringutel (kokku n=3560); sisaldab DURATION 7 ja DURATION 8 uuringuid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimitest põhjustatud trombotsütopeenia

Turuletulekujärgselt on täiskasvanutel teatatud ravimitest põhjustatud trombotsütopeeniast (DITP) koos eksenatiidist sõltuvate vereliistakutevastaste antikehadega. DITP on immuunvahendatud reaktsioon, mille põhjustavad ravimist sõltuvad vereliistakutele reageerivad antikehad. Need antikehad põhjustavad trombotsüütide hävimist sensibiliseeriva ravimi juuresolekul.

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia risk suurenes juhul, kui toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi kasutati täiskasvanutel kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega (24,0 % võrreldes 5,4 %-ga) (vt lõik 4.4). Sulfonüüluurea preparaatide kasutamisega kaasneva hüpoglükeemia riski vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi seostati hüpoglükeemia märkimisväärselt madalama esinemissagedusega kui basaalinuliini puhul patsientidel, kes said raviks ka metformiini (3 % võrreldes 19 %-ga) ja patsientidel, kes saavad ka metformiini koos sulfonüüluurea preparaadiga (20 % võrreldes 42 %-ga).

Kõigis 12 uuringus oli enamik hüpoglükeemia episoode (99,9 %, n=649) kergekujulised ning lahenesid süsivesikute suukaudse manustamisega. Ühel patsiendil tekkis oluline hüpoglükeemia (2,2 mmol/l) ja selle lahendas süsivesikute suukaudne manustamine.

Kui toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi lisati basaalinuliinile, siis ei olnud vaja eelnevat insuliiniannuse kohandamist. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kombinatsioon basaalinuliiniga ei näidanud võrreldes insuliiniga kliiniliselt olulist erinevust hüpoglükeemiliste episoodide esinemises. Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ja insuliini kombinatsiooni saanud rühmas ei esinenud raskeid hüpoglükeemilisi episoode.

Iiveldus

Täiskasvanutel esines kõrvaltoimetest kõige sagedamini iiveldust. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidest teatas 20 % vähemalt ühte iiveldusepisoodi, võrrelduna 34 % patsientidega, kes manustasid toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi. Enamik iivelduse episoodide olid kerged kuni mõõdukad. Ravi jätkamisel iivelduse esinemissagedus seda kurnud patsientidel vähenes.

Kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise sagedus oli 30-nädalases uuringus toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidel 6 % ja toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi manustavatel patsientidel 5 %. Kõige sagedasemad ravi katkestamist põhjustavad kõrvaltoimed olid mõlemas ravigrupis iiveldus ja oksendamine. Iiveldusest või oksendamisest tingitud

ravi katkestamist esines toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidel <1 % ja toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi kasutavate patsientide grupis 1 %.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioone täiskasvanutel täheldati uuringute 6-kuulise kontrollitud faasi ajal sagedamini toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga kui võrdlusravimiga ravitud patsientidel (vastavalt 16 % ja 2–7 %). Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged ja tavaliselt ei põhjustanud uuringute katkestamist. Ravi jätkamisel võib patsientidele ordineerida sümptomeid leevendavat ravi. Edaspidi tuleb igal nädalal kasutada muud süstekohta. Turuletulekujärgselt on teatatud süstekoha abstsesside ja tselluliidi juhtudest.

Väga sageli täheldati kliiniliste uuringute käigus väikesi nahaaluseid sõlmi süstekohas, mis ühtisid polü-(D,L-laktiid-ko-glükoliid) polümeeri mikrosfääride teadaolevate omadustega. Enamik sõlmi olid asümptomaatilised, ei mõjutanud uuringus osalemist ning lahenesid 4 kuni 8 nädala jooksul.

Immunogeensus

Kuna proteiinse ja peptiidse ehitusega ravimid võivad avaldada immunogeenseid omadusi, võivad patsientidel pärast ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga välja areneda eksenatiidivastased antikehad. Enamikul patsientidest, kel arenevad antikehad, vähenevad aja jooksul antikehade tiitrid.

Antikehade olemasolu (kõrge või madala tiitriga) alusel ei saa ennustada üksikpatsiendi glükeemilist kontrolli.

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel esines uuringu lõpphetkel umbes 45 %-l patsientidest madalas tiitris eksenatiidi vastaseid antikehasid. Üldiselt oli antikehadega patsientide protsent kliiniliste uuringute lõikes ühtlane. Glükeemilise kontrolli tase (HbA_{1c}) oli üldiselt sama, mis patsientidel, kellel antikehi ei esinenud. Keskmiselt oli 3. faasi uuringutes 12 %-l patsientidest antikehi kõrgemas tiitris. Proportsionaalselt neil patsientidel glükeemiline reaktsioon uuringute kontrollitud perioodide lõpuks toimeainet prolungeeritult vabastavale eksenatiidile puudus; 2,6 %-l patsientidest, kellel antikehi oli kõrges tiitris, puudus glükoosisalduse paranemine, samas kui ravivastus puudus ka 1,6 %-l patsientidest, kellel antikehi ei esinenud.

Patsientidel, kellel tekkisid antikehad eksenatiidi suhtes, esineb rohkem süstekoha reaktsioone (nt nahapunetus ja sügelemine), kuid muus osas esines neil kõrvaltoimeid samas sageduses ning need olid sama tüüpi, kui patsientidel, kellel eksenatiidi suhtes antikehad puudusid.

Ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga saanud täiskasvanud patsientidel oli 30-nädalases ja kahes 26-nädalases uuringus potentsiaalselt immunogeensete süstekohareaktsioonide (enamasti sügelus koos punetusega või ilma) esinemissagedus 9 %. Antikeha-negatiivsetel patsientidel esines neid reaktsioone vähem kui antikeha-positiivsetel patsientidel (vastavalt 4 % ja 13 %), suurem esinemissagedus oli neil, kellel antikehi esines kõrges tiitris.

Antikeha-positiivsete proovide uurimisel ei tuvastatud olulist ristreaktiivsust sarnaste endogeensete peptiididega (glükagoon või GLP-1).

Kehakaalu kiire langus

30-nädalases uuringus täiskasvanutel tekkis umbes 3 % (n=4/148) toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravi saavatel patsientidel vähemalt ühel ajaperioodil kehakaalu kiire langus (kehakaalu langus oli kahel järjestikusel uuringul rohkem kui 1,5 kg nädalas).

Südame löögisageduse tõus

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel ilmnis südame löögisageduse tõus keskmiselt 2,6 löögi võrra minutis algväärtuse 74 lööki/min juurest. 15% toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravi saanud

patsientidest koges südame löögisageduse tõusu enam kui 10 lööki minutis; teistes ravirühmades koges enam kui 10 lööki/min löögisageduse tõusu ligikaudu 5 kuni 10% isikutest.

Lapsed

Noorukite ning 10-aastaste ja vanemate lastega tehtud kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) oli eksenatiidi ohutusprofiil samasugune nagu täiskasvanutega tehtud uuringutes.

Laste uuringus ei olnud raskeid hüpoglükeemia juhtusid.

24-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul tekkis toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ühel patsiendil (1,7%) ja platseeborühmas ühel patsiendil (4,3%) kerge hüpoglükeemia (määratletud kui mitte raske hüpoglükeemiajuht, mille sümptomid vastasid hüpoglükeemiale ja veresuhkru väärtus enne episoodi ravimist oli väiksem kui 3 mmol/l [54 mg/dl]). Mõlemad patsiendid said foonravina insuliini.

Muudest hüpoglükeemiajuhtudest, mis ei vastanud ei raske ega kerge episoodi kriteeriumitele, teatas vastavalt toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas uuringuarst 8 patsiendil (13,6%) ja platseeborühmas 1 patsiendil (4,3%). Neist patsientidest said foonravina insuliini 6 patsienti toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ja 1 patsient platseeborühmas.

Laste uuringus oli uuringu mis tahes ajahetkel saadud maksimaalne antikehade tiiter ligikaudu 29,3%-l patsientidest madal (< 625) ja ligikaudu 63,8%-l patsientidest kõrge (≥ 625). Positiivse antikehade tiitriga patsientide protsent oli suurim ligikaudu 12. nädalal. Uuringu jätkudes oli 52. nädalaks kõrge tiitriga patsientide protsent vähenenud (30,4%) ja madala tiitriga patsientide protsent suurenenud (41,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eksenatiidi (põhineb toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi kliinilistel uuringutel) üleannustamise tunnusteks on tugev iiveldus, tugev oksendamise ja veresuhkru kiire langus. Üleannustamise korral tuleb alustada sobivat toetusravi vastavalt patsiendi kliinilistele sümptomitele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm Diabeedi raviks kasutatavad ravimid, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ01.

Toimemehhanism

Eksenatiid on glükagooni sarnase peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonist, millel on glükagooni sarnase peptiid-1 (GLP-1) mitmeid antihüperglükeemilisi toimeid. Eksenatiidi aminohapete järjestus kattub osaliselt inimese GLP-1 aminohapete järjestusega. *In vitro* on tõestatud, et eksenatiid seob ja aktiveerib teadaolevat inimese GLP-1 retseptorit, kusjuures tema toimemehhanismi vahendab tsükliline AMP ja/või muud rakusisesed signaalsüsteemid.

Eksenatiid suurendab glükoositasemest olenevalt insuliini sekretsiooni pankrease β-rakkudest. Kui glükoosi kontsentratsioon veres väheneb, taandub ka insuliini sekretsioon. Kui eksenatiidi kasutati ainult koos metformiiniga ja/või tiasolidiindiooniga, ei täheldatud hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemist, võrreldes platseebo ja metformiini ja/või tiasolidiindiooni kombinatsiooniga, mis võib olla tingitud sellest glükoos-sõltuvast insulinootroopsest mehhanismist (vt lõik 4.4).

Eksenatiidid surub maha glükagooni sekretsiooni, mis on 2. tüüpi diabeedi korral liigselt tõusnud. Glükagooni madalam kontsentratsioon põhjustab glükoosi vabanemise vähenemist maksas. Eksenatiidid ei mõjuta aga organismi normaalset reaktsiooni glükagoonile ega teisi hormonaalseid reaktsioone hüpotüümiaalsele.

Eksenatiidid aeglustab mao tühjenemist, vähendades seega ka toidust saadava glükoosi jõudmist vereringesse.

Eksenatiidid manustamisel on täheldatud söödud toiduhulga vähenemist isu vähenemise tõttu ning suuremat täiskõhutunnet.

Farmakodünaamilised toimed

Eksenatiidid parandab veresuhkru regulatsiooni hilisema toime kaudu, kuna langetab 2. tüüpi diabeedi patsientidel söögijärgset ja tühja kõhu puhuseid glükoosi kontsentratsioone. Erinevalt loomulikust GLP-1-st on toimeainet prolungeeritult vabastaval eksenatiidil inimeste puhul farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil, mis võimaldab selle manustamist kord nädalas.

Eksenatiidiga läbi viidud farmakodünaamiline uuring näitas 2. tüüpi diabeediga patsientidel (n=13) insuliini sekretsiooni esimese faasi taastumist ja teise faasi paranemist pärast glükoosi veenisisesest boolust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allpool on toodud toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga läbi viidud pikaajalised kliinilised uuringud; neis osales 1356 täiskasvanud uuritavat (keda raviti toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga), 52 % neist olid mehed ja 48 % naised, 230 uuritavat (17%) olid vanuses ≥ 65 aastat.

Peale selle kaasati topeltpimedasse platseebokontrolliga südame-veresoonkonna ravitulemite uuringusse (EXSCEL) 14 752 täiskasvanud uuritavat 2. tüüpi diabeediga, kelle puhul oli tegemist mistahes südame-veresoonkonna riski tasemega ja kellel lisati eksenatiidid nende senisele tavaravile.

Glükeemiline kontroll

Kahes täiskasvanute uuringus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidid 2 mg annust üks kord nädalas toimeainet koheselt vabastava eksenatiidid annusega 5 µg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel jätkati annusega 10 µg toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidid kaks korda ööpäevas. Üks uuring kestis 24 nädalat (n= 252) ja teine 30 nädalat (n= 295); seejärel viidi läbi avatud laienduring, kus kõik patsiendid said ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiididiga 2 mg kord nädalas veel 7 aasta jooksul (n= 258). Mõlemas uuringus ilmnis HbA_{1c} vähenemine mõlemas ravigrupis juba HbA_{1c} esmakordsel mõõtmisel (4. või 6. nädalal).

Võrreldes toimeainet koheselt vabastava eksenatiididiga andis toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiidid tulemuseks HbA_{1c} märkimisväärse vähenemise (tabel 2).

Toimeainet prolungeeritult ja koheselt vabastava eksenatiidid kliiniliselt olulist toimet HbA_{1c}-le täheldati mõlemas uuringus sõltumata diabeediravimitest, mida patsiendid varem kasutanud olid.

Patsiendid, kes said toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidid, saavutasid võrreldes toimeainet koheselt vabastava eksenatiididga kliiniliselt ja statistiliselt olulisel määral suurema HbA_{1c} vähenemise $\leq 7\%$ või $<7\%$ kahes uuringus (vastavalt $p < 0,05$ ja $p < 0,0001$).

Võrreldes algväärtusega saavutasid nii toimeainet prolungeeritult kui koheselt vabastavat eksenatiidid kasutavad patsiendid kehakaalu vähenemise, erinevus kahe ravimigrupi vahel polnud siiski märkimisväärne.

Ilma kontrollrühmata teostatud laienduringus saavutasid patsiendid, kes toimeainet koheselt vabastava eksenatiidid asendasid toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiididga 30. nädalal (n=

121), 52. nädala lõpuks HbA_{1c} muutuse -2,0 % võrreldes algväärtusega, mis oli võrreldav patsientidega, kes said ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga. Kõikidel patsientidel, kes lõpetasid ilma kontrollrühmata teostatud 7 aastat kestnud laienduringu (n=122, 258-st patsiendist, kes laienduringusse kaasati), tõusis HbA_{1c} kontsentratsioon järk-järgult aja jooksul alates 52. nädalast, kuid püsis siiski algväärtusest madalamal kõigi 7 aasta jooksul (-1,5%). Kehakaalulangus püsis nendel patsientidel 7 aasta jooksul.

Tabel 2. Kahe uuringu tulemused, kus võrreldi ravi toimeainet prolongeeritult ja koheselt vabastava eksenatiidiga kombineerituna ainult dieedi ja füüsilise aktiivsusega, metformiini ja/või sulfonüüluurea preparaadi ja metformiini ja/või tiasolidiindiooniga (ravikavatsused).

24-nädalane uuring	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Toimeainet koheselt vabastav eksenatiid 10 µg kaks korda ööpäevas
N	129	123
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,5	8,4
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95% CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7%	58	30
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	97	94
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-nädalane uuring		
N	148	147
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	102	102
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardviga, CI= usaldusintervall), * p< 0,05, **p< 0,0001

Läbi on viidud 26-nädalane uuring täiskasvanutel, milles 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võrreldi glargiin-insuliiniga üks kord ööpäevas. Võrreldes glargiin-insuliini raviga andis toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid tulemuseks HbA_{1c} olulise muutuse, langetas oluliselt keskmist kehakaalu ja oli seotud väiksema arvu hüpoplükeemiliste episoodidega (tabel 3).

Tabel 3. Ühe 26-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi glargiin-insuliiniga kombineerituna ainult metformiini või metformiini ja sulfonüüluurea preparaadiga (ravikavatus).

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Glargiin-insuliin¹
N	233	223
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7 %	62	54
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	91	91
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = standardviga, CI= usaldusintervall), * p< 0,05

¹Glargiin-insuliini annustati nii, et saavutatav veresuhkru kontsentratsioon oleks 4,0 kuni 5,5 mmol/l (72 kuni 100 mg/dl). Glargiin-insuliini keskmine annus oli ravi alguses 10,1 RÜ päevas, see tõusis glargiin-insuliiniga ravitud patsientidel kuni 31,1 RÜ päevas.

156. nädala tulemused olid kooskõlas tulemustega, mis seisid 26. nädala vahe raportis. Ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga parandas glükeemilist kontrolli ja kontrolli kehakaalu üle oluliselt ja püsivalt, võrreldes glargiin-insuliini raviga. 156. nädala ravimohutuse tulemused olid kooskõlas 26. nädala vahe raportis tulemustega.

26-nädalases topeltpimeuuringus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi sitagliptiini ja pioglitasoni maksimaalsete päevaste annustega täiskasvanud uuritavatel, kes kasutasid ka metformiini. Kõikides ravigruppides esines algväärtusega võrreldes oluline HbA_{1c} vähenemine. Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid osutus HbA_{1c} muutmisel algväärtusega võrreldes mõjusamaks nii sitagliptiinist kui ka pioglitasonist.

Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid osutus sitagliptiiniga võrreldes tugevamaks kehakaalu vähendajaks. Pioglitasoni grupi patsientidel kehakaal tõusis (tabel 4).

Tabel 4. Ühe 26-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi sitagliptiini ja pioglitasoniga kombineerituna metformiiniga (ravikavatus).

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Sitagliptiin 100 mg	Pioglitason 45 mg
N	160	166	165
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,6	8,5	8,5
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes sitagliptiiniga	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes pioglitasoniga	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Keskmine kehakaal (kg)			
Algväärtus	89	87	88
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95% CI) võrreldes sitagliptiiniga	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes pioglitasoniga	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardviga, CI= usaldusintervall), * p< 0,05, **p< 0,0001

28 nädalat kestnud topeltpimedas uuringus täiskasvanutel võrreldi metformiinravi saavatel patsientidel toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi eraldi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini monoterapiaga. Algsega võrreldes vähenes glükohemoglobiini (HbA_{1c}) sisaldus kõigis ravirühmades. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi saanute ravirühmas vähenes HbA_{1c} sisaldus võrreldes algsega suuremal määral kui toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini monoterapiat saanute ravirühmades (tabel 5).

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioon ravi langetas patsientide kehakaalu oluliselt võrreldes kummagi ravimi monoterapiaga (tabel 5).

Tabel 5. 28 nädalat kestnud uuringu tulemused, kus võrreldi kombineeritud ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapaglifloosiiniga ning ravi ainult toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ja ravi ainult dapaglifloosiiniga, kombinatsioonis metformiinraviga (ravikavatsusega patsientidel).

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg QW + Dapaglifloosiin 10 mg QD	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg QW + platseebo QD	Dapaglifloosiin 10 mg QD + platseebo QW
N	228	227	230
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algne	9,3	9,3	9,3
Muutus võrreldes algsega (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Patsiendid (%), kes saavutasid <7%-lise HbA_{1c}	45	27	19
Paastu plasma glükoosi sisalduse keskmine muutus võrreldes algsega (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
2 tunni einejärgse plasma glükoosisisalduse keskmine muutus võrreldes algsega (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Keskmine kehakaal (kg)			
Algne	92	89	91
Muutus võrreldes algsega (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=üks kord nädalas, QD = üks kord ööpäevas, SE=standardhälve, CI = usaldusvahemik, N=patsientide arv.

^aVähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA_{1c} algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0%), nädal ja nädala seotus ravitulemussega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus.

*p < 0.01, **p < 0.001. Kõik p-väärtused on korrigeeritud mitmese testimise suhtes. Analüüsist on välja jäetud mõõtmised, mis on sooritatud päästeravi järel ja pärast uuringuravimi võtmise enneaegset katkestamist.

28-nädalases topeltpimedas uuringus täiskasvanutel, kus toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi koos insuliinglargiiniga või koos metformiiniga, võrreldi platseebot koos insuliinglargiiniga või koos metformiiniga. Insuliinglargiini annustati saavutamaks paastuplasma glükoosisisalduse väärtuseid 4,0 kuni 5,5 mmol/l (72 kuni 99 mg/dl). Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid näitas paremat tulemust võrreldes platseeboga, vähendades HbA_{1c} väärtuseid algtasemest kuni 28. nädalani (tabel 6).

Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid oli võrreldes platseeboga efektiivsem kehakaalu vähendamisel 28. nädalal (tabel 6).

Tabel 6: Ühe 28-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi ravi toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid *versus* platseebo, kombinatsioonis ainult insuliinglargiiniga või metformiiniga (ravikavatsuslikud patsiendid)

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg + insuliinglargiin ^a	Platseebo + glargiin-insuliin ^a
N	230	228
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algne väärtus	8,5	8,5
Muutus võrreldes algsega (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patsiendid (%), kes saavutasid ≤7%-lise HbA_{1c}	33*	7
Keskmine kehakaal (kg)		
Algne väärtus	94	94
Muutus võrreldes algsega (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
2 tunni einejärgse plasma glükoosi sisalduse muutus võrreldes algsega (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=patsientide arv igas ravigrupis, SE = standardhälve, CI= usaldusvahemik, *p-väärtus <0.001 (korrigeeritud mitmese testimise suhtes).

- Vähimruutude keskmise muutuse keskmises insuliini annuses oli 1,6 ühikut toimeainet prolungeeritult vabastavas eksenatiidi grupis ja 3,5 ühikut platseebogrupis.
- Vähimruutude kohandatud keskmine (LS Means) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA_{1c} algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0%), SU (sulfonüüluurea) algväärtuse kiht (jah vs. ei), nädal ja nädala seotus ravitulemusega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus. 2 tunni einejärgse plasma glükoosisisalduse absoluutne muutus 28. nädalal modelleeriti sarnaselt, kasutades ANCOVA't.
- Kõik puuduva tulemusnäitajaga patsiendid on märgitud ravile allumatuteks.
- Peale standardset toidutaluvuse testi.

Analüüsid välistavad mõõtmised peale päästeravi ja peale uuringuravimi võtmise katkestamist.

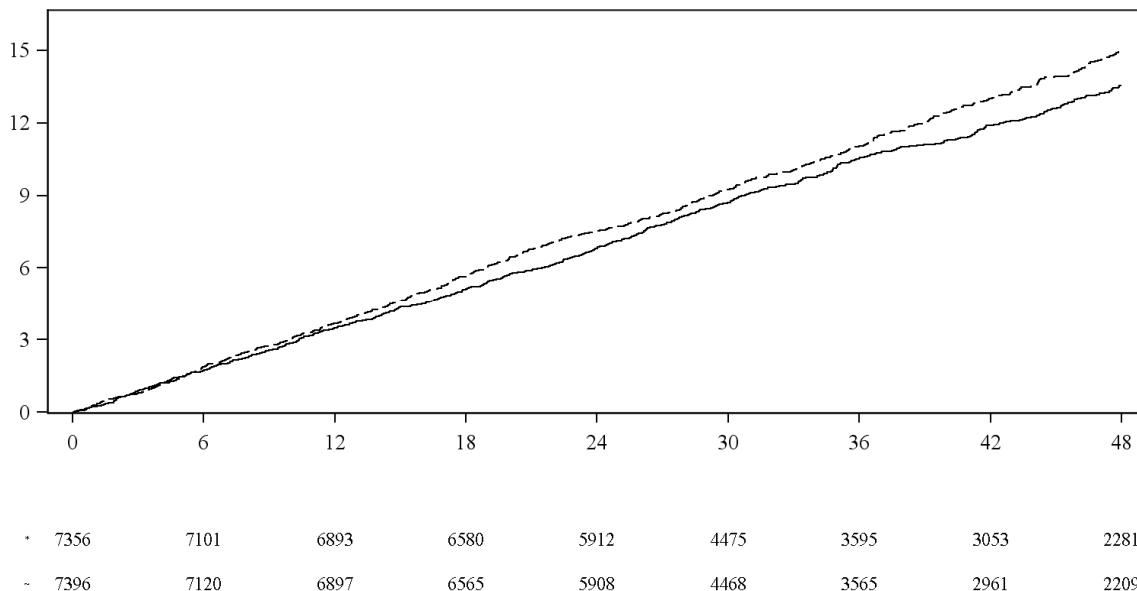
Südame-veresoonekonna hindamine

EXSCEL oli pragmaatiline südame-veresoonekonna ravitulemite uuring 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kelle puhul oli tegemist mistahes südame-veresoonekonna riski tasemega. Kokku randomiseeriti 14 752 patsienti suhtes 1 : 1 saama ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg annusega üks kord nädalas või platseeboga, mis lisati senisele tavaravile ja võis hõlmata ka SGLT2 inhibiitoreid. Patsiente jälgiti tavapärase kliinilise praktika põhjal mediaankestusega 38,7 kuud ning ravi kestuse mediaan oli 27,8 kuud. Elulemuse seisund oli uuringu lõpus teada vastavalt 98,9%-il patsientidest toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ja 98,8%-il patsientidest platseeborühmas. Patsientide keskmine vanus oli uuringu alguses 62 eluaastat (8,5% patsientidest ≥ 75 eluaastat). Umbes 62% patsientidest olid mehed. Keskmine kehamassiindeks (KMI) oli $32,7 \text{ kg/m}^2$ ja keskmine diabeedi kestus 13,1 aastat. Keskmine HbA_{1c} väärtus oli 8,1%. Ligikaudu 49,3%-il patsientidest oli kerge neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus ehk $\text{eGFR} \geq 60$ kuni $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja 21,6%-il oli mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus ($\text{eGFR} \geq 30$ kuni $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 26,9%-il patsientidest ei olnud varem südame-veresoonekonna sündmust esinenud ja 73,1%-il patsientidest oli varem esinenud vähemalt üks südame-veresoonekonna sündmus.

Esmane ohutuse (samaväärsuse) ja tõhususe (paremuse) tulemusnäitaja EXSCEL uuringus oli aeg esimese kinnitatud olulise soovimatu kardialse sündmuseni (MACE): südame-veresoonekonnast tingitud surm, mitfefataalne müokardiinfarkt või mitfefataalne insult. Kõigil põhjustel suurem oli esimesena hinnatud teisene tulemusnäitaja.

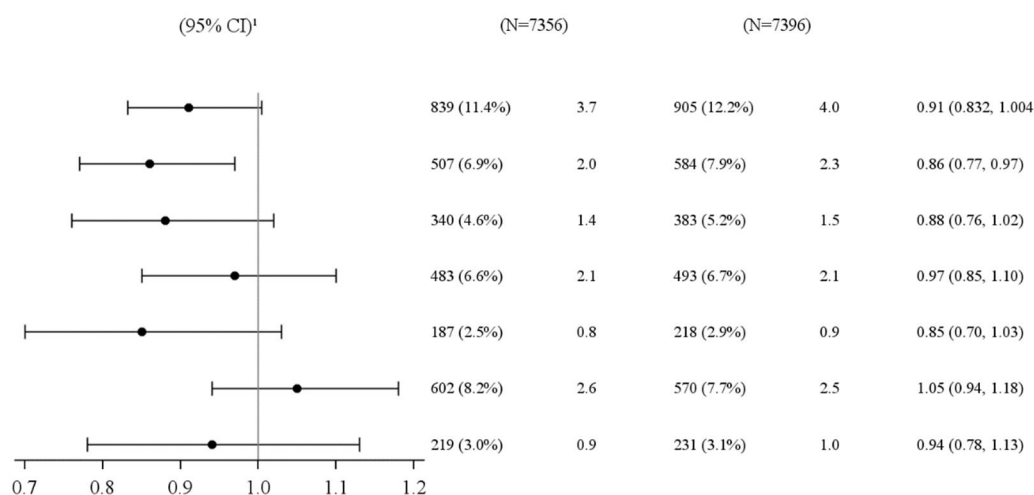
Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid ei suurendanud 2. tüüpi diabeediga patsientidel nende senisele tavaravile lisamisel platseeboga võrdluses südame-veresoonekonna riski (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; $p < 0,001$ samaväärsuse puhul; vt joonis 1). Eelmäaratletud alamrühma analüüsis uuringus EXSCEL oli MACE HR patsientidel, kellel oli uuringueelne $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 0,86 (95% CI: 0,77...0,97) ja patsientidel, kellel oli uuringueelne $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 1,01 (95% CI: 0,86...1,19). Esmase liittulemusnäitaja ja teiseste südame-veresoonekonna tulemusnäitajate tulemused on esitatud joonisel 2.

Joonis 1: Aeg esimese kinnitatud MACE sündmuseni (ravikavatsuslikud patsiendid)



HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik

Joonis 2: Blobogramm: esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs (ravikavatsuslikud patsiendid)



ÄKS = äge koronaarsündroom; CI = usaldusvahemik; SV = südame-veresoonkonna; SP = südamepuudulikkus; HR = riskitiheduste suhe; MACE = oluline soovimatu kardiaalne sündmus; MI = müokardiinfarkt; n = sündmusega patsientide arv; N = patsientide koguarv ravirühmas.

¹ HR (aktiivravi/platseebo) ja CI põhinevad Coxi võrdeliste riskide mudelil, stratifitseerituna varasema südame-veresoonkonna sündmuse alusel ning kasutades ravirühma üksnes uurimusliku muutujana.

Vajadus hüperglükeemiavastase lisaravimi järele vähenes toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas 33% (ekspositsioonile kohandatud esinemus 10,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes platseeborühmaga (ekspositsioonile kohandatud esinemus 15,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Uuringu vältel täheldati ka HbA_{1c} väärtuse vähenemist, kusjuures keskmine erinevus ravirühmade vahel oli -0,53% (toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid vs. platseebo).

Kehakaal

Kõikides toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga tehtud uuringutes on täheldatud kehakaalu vähenemist võrreldes algväärtusega. Neljas võrreldud kontrolliga uuringus toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidel täheldati kehakaalu vähenemist sõltumata iivelduse esinemisest, kuid patsientidel, kellel esines iiveldust, oli kehakaalu langus suurem (keskmine vähenemine -2,9 kg kuni -5,2 kg iivelduse korral, -2,2 kg kuni -2,9 kg ilma iivelduseta).

Neljas võrreldud kontrolliga uuringus patsientide hulk, kellel esines nii kehakaalu kui HbA_{1c} langus, oli umbes 70...79 % (ainult HbA_{1c} langusega patsientide hulk oli 88...96 %).

Plasma/seerumi glükoosisisaldus

Ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga andis tulemuseks plasma/seerumi glükoosisisalduse olulise vähenemise, mida täheldati juba 4 nädalat pärast ravi alustamist. Platseebokontrolliga uuringus insuliinglargiiniga oli muutus 28. nädalal võrreldes algsega paastuplasma glükoosi väärtuses -0,7 mmol/l toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi grupis ja -0,1 mmol/l platseebogrupis.

Lisaks täheldati postprandiaalse veresuhkru langust. Tühjakõhu plasma veresuhkru väärtuste paranemine kestis 52 nädalat.

Beetarakkude funktsioon

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kliinilised uuringud on näidanud beetarakkude funktsiooni paranemist, hindamiseks kasutati homeostaasimudeli hinnangut (HOMA-B). Toime beetarakkudele säilis 52 nädala jooksul.

Vererõhk

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga tehtud Neljas võrreldud kontrolliga uuringus täheldati süstoolse vererõhu langust (2,9 mmHg kuni 4,7 mmHg). 30-nädalases toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga tehtud võrdlusuuringus täheldati nii toimeainet prolungeeritult kui ka koheselt vabastava eksenatiidi puhul märkimisväärset süstoolse vererõhu langust võrreldes algväärtusega (vastavalt 4,7±1,1 mmHg ja 3,4±1,1 mmHg). Kahe ravi vahel ei olnud märkimisväärseid erinevusi. Vererõhunäitajate paranemine säilis 52 nädala jooksul.

Platseebokontrolliga uuringus glargiininsuliiniga oli muutus 28. nädalal võrreldes algsega süstoolse vererõhu väärtuses -2,6 mmHg toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi grupis ja -0,7 mmHg platseebogrupis.

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapaglifloosiini kombinatsioonravi tulemusena langes 28. nädalal süstoolse vererõhk märkimisväärselt (-4,3±0,8 mmHg) võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi (-1,2±0,8 mmHg (p<0,01) või dapaglifloosiini monoterapia tulemustega (-1,8±0,8 mmHg (p<0,05)).

Lipiidid paastuseerumis

Toimeainet prolungeeritult vabastaval eksenatiidil ei ole täheldatud negatiivset mõju lipiidide parameetritele.

Lapsed

Üks kord nädalas manustatava, toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg ja platseebo efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mida raviti ainult dieedi ja füüsilise koormusega või kombinatsioonis stabiilses annuses suukaudsete diabeedivastaste ravimitega ja/või insuliiniga. 24 nädala pärast oli toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid HbA_{1c} vähendamisel parem kui platseebo (tabel 7).

Tabel 7. Ühe 24-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiid *versus* platseebo toimet noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel (ravikavatsuslik populatsioon)

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg ÜKS KORD NÄDALAS	Platseebo ÜKS KORD NÄDALAS
Ravikavatsuslik populatsioon (N)	58	24
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algne	8,11	8,22
Muutus võrreldes algsega (±SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega <i>vs.</i> platseebo (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Keskmine paastuplasma glükoos (mmol/l)		
Algne	9,24	9,08
Muutus võrreldes algsega (±SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega <i>vs.</i> platseebo (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Keskmine kehakaal (kg)		

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg ÜKS KORD NÄDALAS	Platseebo ÜKS KORD NÄDALAS
Algne	100,33	96,96
Muutus võrreldes algsega (±SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega vs. platseebo (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
HbA_{1c} < 7,0% saavutanute osakaal	31,0%	8,3%
HbA_{1c} ≤ 6,5% saavutanute osakaal	19,0%	4,2%
HbA_{1c} < 6,5% saavutanute osakaal	19,0%	4,2%

*p = 0,012

^a Algsete väärtuste muutused vähimruutude (LS) kohandatud keskmisena ja erinevused rühmade vahel on struktureerimata kovariatsioonimaatriksit kasutades modelleeritud MMRM-i abil, mille fikseeritud tegurid olid ravirühm, piirkond, visiit, ravirühma ja visiidi koosmõju, algne HbA_{1c} väärtus ja algse HbA_{1c} ja visiidi koosmõju.

^b Algsete väärtuste muutused vähimruutude (LS) kohandatud keskmisena ja erinevused rühmade vahel on struktureerimata kovariatsioonimaatriksit kasutades modelleeritud MMRM-i abil, mille fikseeritud tegurid olid ravirühm, piirkond, visiit, ravirühma ja visiidi koosmõju, algne väärtus, söelumisaegne HbA_{1c} väärtus (< 9,0% või ≥ 9,0%) ning algse väärtuse ja visiidi koosmõju.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Eksenatiidi imendumine põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi pikendatud vabanemisajaga koostisel. Vereringesse imendunud eksenatiid jaotub ja elimineerub vastavalt teadaolevatele süsteemsetele farmakokineetilistele omadustele (kirjeldatakse käesolevas jaotises).

Imendumine

Pärast 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi manustamist kord nädalas ületab eksenatiidi keskmine kontsentratsioon 2 nädala jooksul minimaalse efektiivse kontsentratsiooni (~50 pg/ml) ning 6...7 nädala jooksul eksenatiidi keskmine plasmakontsentratsioon järk-järgult suureneb. Järgnevalt püsis eksenatiidi kontsentratsioon ligikaudu 151...265 pg/ml juures, mis näitas, et ühtlane kontsentratsioon oli saavutatud. Annuste vaheajal säilisid eksenatiidi ühtlased kontsentratsioonid ühe nädala jooksul, minimaalse tippkontsentratsiooniga ja kergete kõikumistega keskmisest terapeutilisest kontsentratsioonist.

Jaotumine

Pärast eksenatiidi ühekordse annuse nahaalust manustamist on eksenatiidi jaotusruumala 28 l.

Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Mittekliinilised uuringud on näidanud, et eksenatiid elimineerub eeskätt glomerulaarse filtratsiooni teel, millele järgneb proteolüütiline lõhustumine. Eksenatiidi keskmine kliirens on 9 l/h. Need eksenatiidi farmakokineetika näitajad ei olene annusest. Eksenatiidi keskmine plasmakontsentratsioon jäi alla minimaalselt tuvastatavat kontsentratsiooni umbes 10 nädalat pärast ravi lõpetamist toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi saavate neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et mõõduka (N=10) ja keskmise (N=56) neerukahjustusega patsientidel võis süsteemse kokkupuute määr suureneda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (N=84) vastavalt 74 % ja 23 %.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidega ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Kuna eksenatiid puhastub eeskätt neerude kaudu, siis maksa funktsioonihäire tõenäoliselt eksenatiidi kontsentratsiooni veres ei mõjusta.

Sugu, rass ja kehakaal

Sool, rassil ja kehakaalul ei ole kliiniliselt olulist mõju eksenatiidi farmakokineetikale.

Eakad

Eakate populatsiooni kohta on vähe andmeid, kuid need ei viita olulisele eksenatiidi ekspositsiooni muutusele seoses kõrgema eaga kuni umbes 75 aasta vanustel.

Toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi farmakokineetilises uuringus 2. tüüpi diabeediga patsientidel andis eksenatiidi (10 µg) manustamine tulemuseks eksenatiidi AUC keskmise tõusu 36 % võrra 15 eakal vanuses 75 kuni 85 aastat, võrreldes 15 45- kuni 65-aastase uuritavaga (vt lõik 4.2).

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 2. tüüpi diabeediga, madala ADA-tiitriga noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel näitas, et toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi (2 mg) manustamise tulemusel saavutatud ekspositsioon oli samasugune kui täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimeainet koheselt või prolongeeritult vabastava eksenatiidiga läbi viidud farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ja hiirtel on leitud pikatoimelise GLP-1 retseptori agonistidega kilpnäärme tuumoreid. Kaheaastases toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga läbi viidud kartsinogeensuse uuringus rottidel täheldati inimese ≥ 2 kordse süsteemse ekspositsiooni annustes, põhinedes AUC-le, C-rakuliste adenoomide ja C-rakuliste kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole hetkel teada.

Eksenatiidi loomuringutes ei leitud otsest kahjulikku toimet fertiilsusele; eksenatiidi suured annused põhjustasid toimeid skeletile ning vähendasid loote ja vastsündinu kaaluivet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

polü(D,L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaat heptahüdraat
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Pärast lahustamist

Suspensioon tuleb süstida koheselt pärast pulbri ja lahusti segamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Komplekti võib enne kasutamist hoida kuni 4 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi segamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber on 3 ml I tüüpi klaasist viaalis, millel on klorobutüülkummist kork ning alumiiniumkate, millel on plastikust äratõmmatav kaas.

Lahusti on 1,5 ml I tüüpi klaasist süstlas, mis on suletud bromobutüülkummist otsiku ja kummikolviga.

Igas üheannuselises komplektis on üks viaal 2 mg eksenatiidi pulbriga süstesuspensiooni valmistamiseks, üks eeltäidetud süstal 0,65 ml lahustiga, üks viaali ühenduslüli ja kaks nõela (üks neist varunõel).

Pakendi suurused: 4 üheannuselise komplekti ja multipakend, mis koosneb 12 (3 x 4) üheannuselise komplektist. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Patsiendile tuleb õpetada, kuidas süstalt ohutult hävitada, ning et nõel peab pärast süstimist süstla külge jääma. Patsient peab nõelale korgi uuesti peale asetama. Patsient ei pea üheannuselise komplektist mitte ühtegi komponenti alles jätma.

Enne kasutamist tuleb lahusti üle vaadata. Lahustit tohib kasutada vaid juhul, kui see on selge ning kui selles pole osakesi. Pärast suspensiooni valmistamist tohib lahust kasutada vaid juhul, kui see on valge kuni tuhmvalge ja hägune.

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi tuleb süstida kohe pärast pulbri suspendeerimist lahustis.

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi, mis on kunagi külmunud, ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti pensüstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas pensüstlis on 2 mg eksenatiidi. Pärast lahustamist on igas pensüstlis 2 mg eksenatiidi 0,65 ml lahustis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge pulber

Lahusti: läbipaistev, värvitu kuni helekollane kuni helepruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bydureon on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele, noorukitele ning 10-aastastele ja vanematele lastele glükeemilise kontrolli parandamiseks kombinatsioonis teiste glükoosisaldust vähendavate ravimitega, kaasa arvatud basaalinisuliiniga, kui ravi koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

Kombinatsioonravi uuringu tulemuste, glükeemilise kontrolli ja südame-veresoonkonna juhtumite ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 2 mg eksenatiidi kord nädalas.

Patsientidel, kes lähevad toimeainet koheselt vabastavalt eksenatiidilt (Byetta) üle toimeainet prolongeeritult vabastavale (Bydureon või Bydureon BCise) eksenatiidile, võib esineda mööduv veresuhkru tõus, mis möödub tavaliselt esimese kahe nädala jooksul alates ravi alustamisest.

Patsiendid, kes lähevad üle ühelt toimeainet prolongeeritult vabastavalt eksenatiidilt teisele (Bydureon või Bydureon BCise), võivad seda teha ilma, et see avaldaks olulist toimet veresuhkru kontsentratsioonile.

Kui toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid lisatakse metformiin- ja/või tiasolidiindioonravile, võib metformiini ja/või tiasolidiindiooni võtmist jätkata samas annuses. Kui seda lisatakse sulfonüüluurea preparaadile, tuleb hüpotlükeemia riski vähendamiseks kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kombinatsioonravi tiasolidiindiooniga uuriti ainult täiskasvanutel.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi tuleb manustada kord nädalas ja alati samal nädalapäeval. Vajadusel saab iganädalase annuse manustamispäeva muuta, kuid oluline on, et viimane annus on manustatud vähemalt kolm päeva enne. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võib manustada suvalisel kellaajal koos toiduga või ilma.

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea, kui see on praktiliselt võimalik ja järgmine regulaarne annus peab olema manustatud kolme või rohkema päeva pärast. Seejärel võivad patsiendid jätkata regulaarse üks kord nädalas annustamisskeemiga.

Kui annus jääb vahele ja järgmine regulaarne annus on ühe või kahe päeva pärast, siis patsient ei tohi manustada vahelejäänud annust vaid peab selle asemel manustama toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi järgmisel regulaarsel annustamispäeval.

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kasutamisel ei ole täiendav enesejälgimine vajalik. Patsiendipoolne vere glükoosisisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea ja insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alguses toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

Kui toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi lõpetamisel alustatakse muu antidiabeetilise raviga, tuleb arvestada toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi pikendatud vabanemisajaga (vt lõik 5.2).

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse reguleerimine sõltuvalt vanusest ei ole vajalik. Kuna neerufunktsioon üldiselt vananedes nõrgeneb, tuleb patsiendi neerufunktsiooniga siiski arvestada (vt lõik „*Neerupuudulikkus*”) (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ei soovitata kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] < 30 ml/min) patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed alla 10-aastaste laste kohta puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Subkutaanne manustamine.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi manustab patsient ise. Igat pensüstlit tohib kasutada vaid üks isik ning see on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Enne toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi manustamise alustamist on tungivalt soovitatav, et meditsiinitöötaja koolitab patsiente ja nende eest hoolitsevaid isikuid. Karbis olevaid kasutusjuhiseid peab hoolikalt järgima.

Kõik annused tuleb manustada nahaaluselt kõhtu, reide või õlavarre tagapinnale kohe pärast pulbri suspenderimist lahustis.

Kui ravimit manustatakse koos insuliiniga, siis toimeainet prolongeerivalt vabastavat eksenatiidi ja insuliini tuleb manustada kahe eraldi süstena.

Instruktsioonid ravimpreparaadi suspensiooni valmistamiseks enne manustamist, vt lõik 6.6 ja kasutusjuhiseid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeedi korral ega diabeetilise ketoatsidoosi ravis.

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei asenda insuliini. Insuliinisõltuvatel patsientidel on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi manustada veeni- või lihasesiseselt.

Neerukahjustus

Dialüüsiravi saavatel lõppstaadiumi neeruhaigetel suurendasid toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi ühekordsed annused seedetrakti kõrvaltoimete sagedust ja raskusastet, mistõttu ei soovitata toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi kasutada neeruhaiguse lõppstaadiumi või raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min) patsientidel.

Eksenatiidi manustamisel on aeg-ajalt esinenud neerufunktsiooni spontaanset muutust, sh seerumi kreatiniinisalduse tõus, neerukahjustus, kroonilise neerupuudulikkuse süvenemine ja äge neerupuudulikkus, mis vahel on nõudnud hemodialüüsi. Mõnel juhul kaasnesid nende sündmustega patsientidel hüdratsiooni mõjutavad sümptomid, sh iiveldus, oksendamine ja/või kõhulahtisus ja/või ravimite tarbimine, mis mõjutavad neerufunktsiooni ja vedelikutasakaalu. Samaaegselt kasutatavateks ravimiteks olid angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained ja diureetikumid. Toetava ravi ja võimaliku põhjusliku ravimi, sh eksenatiidi manustamise lõpetamise foonil täheldati neerufunktsiooni muutuse pöörduvust.

Seedetrakti raske haigus

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei ole uuritud seedetrakti raske haigusega, nt gastropareesiga patsientidel. Selle kasutamisega kaasnevad sageli seedetrakti kõrvaltoimed, sh iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Seetõttu ei ole toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi seedetrakti raske haigusega patsientidel soovitatav kasutada.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptoragonistide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekke riskiga. Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidiga esines kliinilistes uuringutes äge pankreatiit 0,3% patsientidest. Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidiga seotud ägeda pankreatiidi juhtumitest on teatatud spontaanselt. Toetava raviga on täheldatud pankreatiidi taandumist, kuid väga harvadel juhtudel on teatatud nekrotiseeruvast või hemorraagilisest pankreatiidist ja/või surmajuhtudest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikust sümptomist: püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi kahtlusel tuleb lõpetada toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi kasutamine; ägeda pankreatiidi diagnoosi kinnitumisel ei tohi ravi toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidiga taasalustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on pankreatiit anamneesis.

Samaaegselt kasutatavad ravimid

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi kasutamist samaaegselt D-fenüülalaniini derivaatide (meglitiinidide) või α -glükosidaasi inhibiitoritega, dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorite või muude GLP-1 retseptori agonistidega ei ole uuritud. Toimeainet prolungeeritult ja koheselt vabastavat eksenatiidi samaaegset kasutamist ei ole uuritud ja see pole soovitatav.

Efektiivsuse puudumine ravimivastaste antikehade (ADA) tõttu lastel

Võimalik, et lastel on suurem kalduvus ravimivastaste antikehade (ADA) kõrge tiitri kujunemiseks kui täiskasvanutel. Kõrgema antikehade tiitriga patsientidel võib ravivastus HbA_{1c} järgi olla nõrgem.

Vahendeid ravimivastaste antikehade testimiseks müügil ei ole, aga kui vaatamata patsiendi heale ravijärgimusele ei ole glükeemilise kontrolli eesmärki saavutatud, tuleb arstil efektiivsuse puudumise põhjustest sõltumata kaaluda alternatiivset diabeedivastast ravi.

Koostoime varfariiniga

Spontaanselt on teatatud juhtumitest, kus varfariini ja eksenatiidi samaaegsel kasutamisel tõusis INR (*International Normalised Ratio*), millega mõnikord on kaasnenud veritsus (vt lõik 4.5).

Hüpopglükeemia

Kliinilistes uuringutes suurenes hüpopglükeemia risk juhul, kui toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi kasutati kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega. Kliinilistes uuringutes täheldati kerge neerukahjustusega patsientidel, kellel ravimit kombineeriti sulfonüüluurea preparaatidega, suuremat hüpopglükeemia esinemissagedust kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Sulfonüüluurea preparaatide kasutamisega kaasneva hüpopglükeemia riski vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist.

Kehakaalu kiire langus

Eksenatiidiga ravitud patsientidel on täheldatud kehakaalu kiiret langust kiirusega >1,5 kg nädalas. Kehakaalu nii kiire languse korral võivad tekkida tüsistused. Patsiente, kellel ilmneb kehakaalu kiire langus, tuleb jälgida sapikivide nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi katkestamine

Pärast ravi katkestamist võib toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi toime püsida, kuna eksenatiidi plasmakontsentratsioon väheneb 10 nädala jooksul. Muude ravimite ja nende annuste valikul tuleb seda arvestada, kuna kõrvaltoimed ja toime võivad eksenatiidi kontsentratsiooni taandumiseni vähemalt osaliselt püsida.

Abiained

Naatriumi sisaldus: See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sulfonüüluurea preparaadid

Sulfonüüluurea preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik sellega seotud suurema hüpopglükeemiariski tõttu (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mao tühjenemine

Paratsetamooli mao tühjenemise markerina kasutava uuringu tulemused näitavad, et toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi mao tühjenemist aeglustav toime on minimaalne ja ei põhjusta samaaegselt manustatud ravimite imendumise kiiruse ja ulatuse kliiniliselt olulisi muutusi. Seetõttu ei ole mao tühjenemise suhtes tundlike ravimite annuseid muuta vaja.

Paratsetamooli 1000 mg tablettide manustamisel koos toiduga või ilma ei täheldatud 14-nädalase toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi foonil kontrollperioodiga võrreldes olulisi muutusi paratsetamooli AUC-s. Paratsetamooli C_{\max} vähenes 16% võrra (tühja kõhuga) ja 5% võrra (söögijärgselt) ning t_{\max} suurenes umbes 1 tunnilt kontrollperioodis 1,4 tunnile (tühja kõhuga) ja 1,3 tunnile (söögijärgselt).

10 µg toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga on viidud läbi allpool mainitud uuringud, kuid neid ei ole tehtud kord nädalas manustatava eksenatiidiga.

Varfariin

Kui varfariini manustati 35 minutit pärast toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi, täheldati t_{\max} umbes 2-tunnist edasilükkumist. Kliiniliselt olulist mõju parameetritele C_{\max} ega AUC ei täheldatud. Varfariini ja toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi samaaegse kasutamise ajal on spontaanselt teatatud INR-i tõusust. Kui toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi

alustatakse varfariini ja/või kumariini derivaate saavatel patsientidel, tuleb INR-i jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüdroksümetüülglutarüül-koensüüm A reduktaasi inhibiitorid

Kui toimeainet koheselt vabastavat ekstenatiidi manustati samaaegselt koos lovastatiini ühe annusega (40 mg), vähenesid lovastatiini AUC ja C_{max} vastavalt u 40% ja 28% ja t_{max} pikenes u 4 h (võrrelduna lovastatiiniga monoterapias). Toimeainet koheselt vabastava ekstenatiidi 30-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ei leitud seost ekstenatiidi ja HMG CoA reduktaasi inhibiitorite samaaegse kasutamise ja lipiidide profiili pidevate muutuste vahel (vt lõik 5.1). Annuse eelnev kohandamine ei ole vajalik; siiski tuleb lipiidide profiile vajalikul määral jälgida.

Digoksiin ja lisinopriil

Toimeainet koheselt vabastava ekstenatiidiga tehtud uuringud koostoime osas digoksiini ja lisinopriiliga ei leitud kliiniliselt olulisi toimeid parameetritele C_{max} ja AUC, siiski täheldati t_{max} edasilükkumist 2 tunni võrra.

Etünüülöstradiool ja levonorgestreel

Kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (30 µg etünüülöstradiool plus 150 µg levonorgestreel) manustamine üks tund enne toimeainet koheselt vabastavat ekstenatiidi ei mõjutanud etünüülöstradioli ega levonorgestreeli parameetreid AUC, C_{max} ja C_{min} . Suukaudse kontratseptiivi manustamine 35 minutit pärast ekstenatiidi ei mõjutanud AUC-d, kuid andis tulemuseks etünüülöstradioli C_{max} vähenemise 45% võrra ja levonorgestreeli C_{max} vähenemise 27–41% võrra ning t_{max} edasilükkumise 2–4 h võrra mao tühjenemise aeglustumise tõttu. C_{max} langus on piiratud kliinilise tähendusega ning suukaudsete kontratseptiivide annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud ekstenatiidiga on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi toimeainet prolongeeritult vabastava ekstenatiidiga katkestada. Ravi selle ravimiga tuleb lõpetada vähemalt 3 kuud enne planeeritud rasestumist.

Rasedus

Toimeainet prolongeeritult vabastava ekstenatiidi kasutamise kohta rasedatel pole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele pole teada. Toimeainet prolongeeritult vabastavat ekstenatiidi ei tohi kasutada raseduse ajal ning soovitatav on kasutada insuliini.

Imetamine

Pole teada, kas ekstenatiid eritub rinnapiima. Toimeainet prolongeeritult vabastavat ekstenatiidi ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid pole inimestel läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeainet prolongeeritult vabastaval ekstenatiidil on vähene mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Kui toimeainet prolongeeritult vabastavat ekstenatiidi kasutatakse kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega, tuleb patsientidele soovitada rakendada ettevaatusabinõusid hüpopglükeemia vältimiseks auto juhtimise ja masinate käsitlemise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel olid seotud peamiselt seedetraktiga (iiveldus, mis oli kõige sagedasem kõrvaltoime, seotud ravi alustamisega ning möödus aja jooksul, ja kõhulahtisus). Lisaks süstekoha reaktsioonidele (sügelemine, sõlmed, erüteem) esines ka hüpoglükeemiat (koos sulfonüüluurea preparaatidega) ja peavalu. Enamik toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga seotud kõrvaltoimeid olid intensiivsusest kerged kuni mõõdukad.

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes registreeritud ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimete (mitte täheldatud kliinilistes uuringutes, teadmata sagedusega) esinemissagedus täiskasvanutel on kokku võetud tabelis 1 allpool.

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel kasutati foonravis dieeti ja füüsilist koormust, metformiini, sulfonüüluurea preparaate, tiasolidiindiooni, suukaudsete veresuhkru sisaldust langetavate ravimite kombinatsiooni või basaalsuliini.

Allpool loetletud reaktsioonide kirjeldamiseks on kasutatud MedDRA poolt heakskiidetud termineid, ning need on jaotatud organsüsteemi klasside ja absoluutse sageduse kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja spontaanselt täheldatud toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kõrvaltoimed täiskasvanutel.

Organsüsteemi klass/kõrvaltoime nimetus	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired						
Ravimitest põhjustatud trombotsütopeenia						X ⁴
Maksa ja sapiteede häired						
Koletsüstiit			X ⁶			
Kolelitiias			X ⁶			
Immuunsüsteemi häired						
Anafülaktiline reaktsioon				X ¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired						
Hüpoglükeemia (sulfonüüluurea preparaatidega)	X ¹					
Hüpoglükeemia (insuliiniga)		X ^{2,3}				
Isu vähenemine		X ¹				
Dehüdratsioon			X ¹			
Närvisüsteemi häired						
Peavalu		X ¹				
Pearinglus		X ¹				
Maitsehäired			X ¹			
Unisus			X ¹			

Seedetrakti häired						
Soolesulgus			X ¹			
Äge pankreatiit (vt lõik 4.4)			X ¹			
Iiveldus	X ¹					
Oksendamine		X ¹				
Kõhulahtisus	X ¹					
Seedehäired		X ¹				
Kõhuvalu		X ¹				
Gastroösofageaalne reflukshaigus		X ¹				
Kõhu suurenemine		X ¹				
Rõhitised			X ¹			
Kõhukinnisus		X ¹				
Kõhupuhitus		X ¹				
Mao aeglustunud tühjenemine			X ⁵			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused						
Maakulopapuloosne lööve						X ⁴
Sügelus ja/või urtikaaria		X ¹				
Angioneurootiline ödem						X ⁴
Süstekoha abstsessid ja tselluliit						X ⁴
Liighigistamine			X ¹			
Alopeetsia			X ¹			
Neerude ja kuseteede häired						
Neerufunktsiooni muutused, sh äge neerupuudulikkus, kroonilise neerupuudulikkuse süvenemine, neerukahjustus, seerumi kreatiniini tõus (vt lõik 4.4).			X ¹			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Süstekoha sügelus		X ¹				
Jõuetus		X ¹				
Erüteem süstekohas		X ¹				
Lööve süstekohas			X ¹			
Jõuetus		X ¹				
Närvilisus				X ¹		
Uuringud						
INR-i tõus (vt lõik 4.4)						X ⁴

¹ Sagedus põhineb kaheteistkümmel toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi lõpetatud pikaajalistel efektiivsus- ja ohutusuuringutel (patsientide arv kokku=2868, kellest sulfonüüluurea rühmas 1002).

² Põhinedes hüpopglükeemilistel juhtudel, mille 1. Tulemuseks on teadvusekaotus, krampid või kooma, mis laheneb peale glükagooni või glükoosi manustamist VÕI 2. Nõuab kõrvalist abi teadvuse või käitumise häirete tõttu ja glükoosi väärtused on <54 mg/dl (3 mmol/l) VÕI 3. Tulemuseks on sümptomid, mis vastavad hüpopglükeemiale, glükoosi väärtused on samaaegselt <54 mg/dl (3 mmol/l) enne ravi.

³ Sagedus, mis teatati uuringus 28-nädalasel kontrollitud raviperioodil toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga lisaks insuliinglargiinile (N=231).

⁴ Sagedus põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi spontaansetel teatistel (nimetaja teadmata).

⁵ Sagedus põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kuuteistkümmel pikaajasel ohutuse ja efektiivsuse uuringul, n = 4086.

⁶ Sagedus põhineb Bydureoni lõpetatud ohutuse ja efektiivsuse uuringutel (kokku n=3560); sisaldab DURATION 7 ja DURATION 8 uuringuid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimitest põhjustatud trombotsütopeenia

Turuletulekujärgselt on täiskasvanutel teatatud ravimitest põhjustatud trombotsütopeeniast (DITP) koos eksenatiidist sõltuvate vereliistakutevastaste antikehadega. DITP on immuunvahendatud reaktsioon, mille põhjustavad ravimist sõltuvad vereliistakutele reageerivad antikehad. Need antikehad põhjustavad trombotsüütide hävimist sensibiliseeriva ravimi juuresolekul.

Hüpopglükeemia

Hüpopglükeemia risk suurenes juhul, kui toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi kasutati täiskasvanutel kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega (24,0 % võrreldes 5,4 %-ga) (vt lõik 4.4). Sulfonüüluurea preparaatide kasutamisega kaasneva hüpopglükeemia riski vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi seostati hüpopglükeemia märkimisväärselt madalama esinemissagedusega kui basaalinuliini puhul patsientidel, kes said raviks ka metformiini (3 % võrreldes 19 %-ga) ja patsientidel, kes saavad ka metformiini koos sulfonüüluurea preparaadiga (20 % võrreldes 42 %-ga).

Kõigis 12 uuringus oli enamik hüpopglükeemia episoodide (99,9 %, n=649) kergekujulised ning lahenesid süsivesikute suukaudse manustamisega. Ühel patsiendil tekkis oluline hüpopglükeemia (2,2 mmol/l) ja selle lahendas süsivesikute suukaudne manustamine.

Kui toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi lisati basaalinuliinile, siis ei olnud vaja eelnevat insuliiniannuse kohandamist. Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kombinatsioon basaalinuliiniga ei näidanud võrreldes insuliiniga kliiniliselt olulist erinevust hüpopglükeemiliste episoodide esinemises. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ja insuliini kombinatsiooni saanud rühmas ei esinenud raskeid hüpopglükeemilisi episoodide.

Iiveldus

Täiskasvanutel esines kõrvaltoimetest kõige sagedamini iiveldust. Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidest teatas 20 % vähemalt ühte iivelduseepisoodi, võrrelduna 34 % patsientidega, kes manustasid toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi. Enamik iivelduse episoodide olid kerged kuni mõõdukad. Ravi jätkamisel iivelduse esinemissagedus seda kurtnud patsientidel vähenes.

Kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise sagedus oli 30-nädalases uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidel 6 % ja toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi patsientidel 5 %. Kõige sagedasemad ravi katkestamist põhjustavad kõrvaltoimed olid mõlemas ravigrupis iiveldus ja oksendamine. Iiveldusest või oksendamisest tingitud ravi katkestamist

esines toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidel <1 % ja toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi kasutavate patsientide grupis 1 %.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioone täiskasvanutel täheldati uuringute 6-kuulise kontrollitud faasi ajal sagedamini toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga kui võrdlusravimiga ravitud patsientidel (vastavalt 16 % ja 2–7 %). Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged ja tavaliselt ei põhjustanud uuringute katkestamist. Ravi jätkamisel võib patsientidele ordineerida sümptomeid leevendavat ravi. Edaspidi tuleb igal nädalal kasutada muud süstekohta. Turuletulekujärgselt on teatatud süstekoha abstsesside ja tselluliidi juhtudest.

Väga sageli täheldati kliiniliste uuringute käigus väikesi nahaaluseid sõlmi süstekohas, mis ühtisid polü-(D,L-laktiid-ko-glükoliid)polümeeri mikrosfääride teadaolevate omadustega. Enamik sõlmi olid asümptomaatilised, ei mõjutanud uuringus osalemist ning lahenesid 4 kuni 8 nädala jooksul.

Immunogeensus

Kuna proteiinse ja peptiidse ehitusega ravimid võivad avaldada immunogeenseid omadusi, võivad patsientidel pärast ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga välja areneda eksenatiidivastased antikehad. Enamikul patsientidest, kel arenevad antikehad, vähenevad aja jooksul antikehade tiitrid.

Antikehade olemasolu (kõrge või madala tiitriga) alusel ei saa ennustada üksikpatsiendi glükeemilist kontrolli.

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel esines uuringu lõpphetkel umbes 45 %-l patsientidest madalas tiitris eksenatiidi vastaseid antikehasid. Üldiselt oli antikehadega patsientide protsent kliiniliste uuringute lõikes ühtlane. Glükeemilise kontrolli tase (HbA_{1c}) oli üldiselt sama, mis patsientidel, kellel antikehi ei esinenud. Keskmiselt oli 3. faasi uuringutes 12 %-l patsientidest antikehi kõrgemas tiitris. Proportsionaalselt neil patsientidel glükeemiline reaktsioon uuringute kontrollitud perioodide lõpuks toimeainet prolungeeritult vabastavale eksenatiidile puudus; 2,6 %-l patsientidest, kellel antikehi oli kõrges tiitris, puudus glükoosisalduse paranemine, samas kui ravivastus puudus ka 1,6 %-l patsientidest, kellel antikehi ei esinenud.

Patsientidel, kellel tekkisid antikehad eksenatiidi suhtes, esineb rohkem süstekoha reaktsioone (nt nahapunetus ja sügelemine), kuid muus osas esines neil kõrvaltoimeid samas sageduses ning need olid sama tüüpi, kui patsientidel, kellel eksenatiidi suhtes antikehad puudusid.

Ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga saanud täiskasvanud patsientidel oli 30-nädalases ja kahes 26-nädalases uuringus potentsiaalselt immunogeensete süstekohareaktsioonide (enamasti sügelus koos punetusega või ilma) esinemissagedus 9 %. Antikeha-negatiivsetel patsientidel esines neid reaktsioone vähem kui antikeha-positiivsetel patsientidel (vastavalt 4 % ja 13 %), suurem esinemissagedus oli neil, kellel antikehi esines kõrges tiitris.

Antikeha-positiivsete proovide uurimisel ei tuvastatud olulist ristreaktiivsust sarnaste endogeensete peptiididega (glükagoon või GLP-1).

Kehakaalu kiire langus

30-nädalases uuringus täiskasvanutel tekkis umbes 3 % (n=4/148) toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ravi saavatel patsientidel vähemalt ühel ajaperioodil kehakaalu kiire langus (kehakaalu langus oli kahel järjestikusel uuringul rohkem kui 1,5 kg nädalas).

Südame löögisageduse tõus

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel ilmnis südame löögisageduse tõus keskmiselt 2,6 löögi võrra minutis algväärtuse 74 lööki/min juurest. 15% toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ravi saanud

patsientidest koges südame löögisageduse tõusu enam kui 10 lööki minutis; teistes ravirühmades koges enam kui 10 lööki/min löögisageduse tõusu ligikaudu 5 kuni 10% isikutest.

Lapsed

Noorukite ning 10-aastaste ja vanemate lastega tehtud kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) oli eksenatiidi ohutusprofiil samasugune nagu täiskasvanutega tehtud uuringutes.

Laste uuringus ei olnud raskeid hüpoglükeemia juhtusid.

24-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul tekkis toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ühel patsiendil (1,7%) ja platseeborühmas ühel patsiendil (4,3%) kerge hüpoglükeemia (määratletud kui mitte raske hüpoglükeemiajuht, mille sümptomid vastasid hüpoglükeemiale ja veresuhkru väärtus enne episoodi ravimist oli väiksem kui 3 mmol/l [54 mg/dl]). Mõlemad patsiendid said foonravina insuliini.

Muudest hüpoglükeemiajuhtudest, mis ei vastanud ei raske ega kerge episoodi kriteeriumitele, teatas vastavalt toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas uuringuarst 8 patsiendil (13,6%) ja platseeborühmas 1 patsiendil (4,3%). Neist patsientidest said foonravina insuliini 6 patsienti toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ja 1 patsient platseeborühmas.

Laste uuringus oli uuringu mis tahes ajahetkel saadud maksimaalne antikehade tiiter ligikaudu 29,3%-l patsientidest madal (< 625) ja ligikaudu 63,8%-l patsientidest kõrge (\geq 625). Positiivse antikehade tiitriga patsientide protsent oli suurim ligikaudu 12. nädalal. Uuringu jätkudes oli 52. nädalaks kõrge tiitriga patsientide protsent vähenenud (30,4%) ja madala tiitriga patsientide protsent suurenenud (41,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eksenatiidi (põhineb toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi kliinilistel uuringutel) üleannustamise tunnusteks on tugev iiveldus, tugev oksendamise ja veresuhkru kiire langus. Üleannustamise korral tuleb alustada sobivat toetusravi vastavalt patsiendi kliinilistele sümptomitele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ravimid, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ01.

Toimemehhanism

Eksenatiid on glükagooni sarnase peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonist, millel on glükagooni sarnase peptiid-1 (GLP-1) mitmeid antihüperglükeemilisi toimeid. Eksenatiidi aminohapete järjestus kattub osaliselt inimese GLP-1 aminohapete järjestusega. *In vitro* on tõestatud, et eksenatiid seob ja aktiveerib teadaolevat inimese GLP-1 retseptorit, kusjuures tema toimemehhanismi vahendab tsükliline AMP ja/või muud rakusisesed signaalsüsteemid.

Eksenatiid suurendab glükoositasemest olenevalt insuliini sekretsiooni pankrease β -rakkudest. Kui glükoosi kontsentratsioon veres väheneb, taandub ka insuliini sekretsioon. Kui eksenatiidi kasutati ainult koos metformiiniga ja/või tiasolidiindiooniga, ei täheldatud mingit hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemist, võrreldes platseebo ja metformiini ja/või tiasolidiindiooni

kombinatsiooniga, mis võib olla tingitud sellest glükoos-sõltuvast insulintroopsest mehhanismist (vt lõik 4.4).

Eksenatiid surub maha glükagooni sekretsiooni, mis on 2. tüüpi diabeedi korral liigselt tõusnud. Glükagooni madalam kontsentratsioon põhjustab glükoosi vabanemise vähenemist maksas. Eksenatiid ei mõjuta aga organismi normaalset reaktsiooni glükagoonile ega teisi hormonaalseid reaktsioone hüpopglükeemiale.

Eksenatiid aeglustab mao tühjenemist, vähendades seega ka toidust saadava glükoosi jõudmist vereringesse.

Eksenatiidi manustamisel on täheldatud söödud toiduhulga vähenemist isu vähenemise tõttu ning suuremat täiskõhutunnet.

Farmakodünaamilised toimed

Eksenatiid parandab veresuhkru regulatsiooni hilisema toime kaudu, kuna langetab 2. tüüpi diabeedi patsientidel söögijärgset ja tühja kõhu puhuseid glükoosi kontsentratsioone. Erinevalt loomulikust GLP-1-st on toimeainet prolungeeritult vabastaval eksenatiidil inimeste puhul farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil, mis võimaldab selle manustamist kord nädalas.

Eksenatiidiga läbi viidud farmakodünaamiline uuring näitas 2. tüüpi diabeediga patsientidel (n=13) insuliini sekretsiooni esimese faasi taastumist ja teise faasi paranemist pärast glükoosi veenisest boolust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allpool on toodud toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga läbi viidud pikaajalised kliinilised uuringud; neis osales 1356 täiskasvanud uuritavat (keda raviti toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga), 52 % neist olid mehed ja 48 % naised, 230 uuritavat (17%) olid vanuses ≥ 65 aastat.

Peale selle kaasati topeltpimedasse platseebokontrolliga südame-veresoonkonna ravitulemite uuringusse (EXSCEL) 14 752 täiskasvanud uuritavat 2. tüüpi diabeediga, kelle puhul oli tegemist mistahes südame-veresoonkonna riski tasemega ja kellel lisati eksenatiid nende senisele tavaravile.

Glükeemiline kontroll

Kahes täiskasvanute uuringus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg annust üks kord nädalas toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi annusega 5 μg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel jätkati annusega 10 μg toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi kaks korda ööpäevas. Üks uuring kestis 24 nädalat (n= 252) ja teine 30 nädalat (n= 295); seejärel viidi läbi avatud laienduring, kus kõik patsiendid said ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga 2 mg kord nädalas veel 7 aasta jooksul (n= 258). Mõlemas uuringus ilmnes HbA_{1c} vähenemine mõlemas ravigrupis juba HbA_{1c} esmakordsel mõõtmisel (4. või 6. nädalal).

Võrreldes toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga andis toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid tulemuseks HbA_{1c} märkimisväärse vähenemise (tabel 2).

Toimeainet prolungeeritult ja koheselt vabastava eksenatiidi kliiniliselt olulist toimet HbA_{1c}-le täheldati mõlemas uuringus sõltumata diabeediravimitest, mida patsiendid varem kasutanud olid.

Patsiendid, kes said toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi, saavutasid võrreldes toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga kliiniliselt ja statistiliselt olulisel määral suurema HbA_{1c} vähenemise $\leq 7\%$ või $<7\%$ kahes uuringus (vastavalt $p < 0,05$ ja $p < 0,0001$).

Võrreldes algväärtusega saavutasid nii toimeainet prolungeeritult kui koheselt vabastavat eksenatiidi kasutavad patsiendid kehakaalu vähenemise, erinevus kahe ravimigrupi vahel polnud siiski märkimisväärne.

Ilma kontrollrühmata teostatud laienduringus saavutasid patsiendid, kes toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi asendasid toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga 30. nädalal (n=121), 52. nädala lõpuks HbA_{1c} muutuse -2,0 % võrreldes algväärtusega, mis oli võrreldav patsientidega, kes said ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga. Kõikidel patsientidel, kes lõpetasid ilma kontrollrühmata teostatud 7 aastat kestnud laienduringu (n=122, 258-st patsiendist, kes laienduringusse kaasati), tõusis HbA_{1c} kontsentratsioon järk-järgult aja jooksul alates 52. nädalast, kuid püsis siiski algväärtusest madalamal kõigi 7 aasta jooksul (-1,5 %). Kehakaalulangus püsis nendel patsientidel 7 aasta jooksul.

Tabel 2. Kahe uuringu tulemused, kus võrreldi ravi toimeainet prolongeeritult ja koheselt vabastava eksenatiidiga kombineerituna ainult dieedi ja füüsilise aktiivsusega, metformiini ja/või sulfonüüluurea preparaadi ja metformiini ja/või tiasolidiindiooniga (ravikavatsused).

24-nädalane uuring	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Toimeainet koheselt vabastav eksenatiid 10 µg kaks korda ööpäevas
N	129	123
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväätus	8,5	8,4
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95% CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7%	58	30
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväätus	97	94
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-nädalane uuring		
N	148	147
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväätus	8,3	8,3
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväätus	102	102
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardviga, CI= usaldusintervall), * p< 0,05, **p< 0,0001.

Läbi on viidud 26-nädalane uuring täiskasvanutel, milles 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võrreldi glargiin-insuliiniga üks kord ööpäevas. Võrreldes glargiin-insuliini raviga andis toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid tulemuseks HbA_{1c} olulise muutuse, langetas oluliselt keskmist kehakaalu ja oli seotud väiksema arvu hüpoglükeemiliste episoodidega (tabel 3).

Tabel 3. Ühe 26-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi glargiin-insuliiniga kombineerituna ainult metformiini või metformiini ja sulfonüüluurea preparaadiga (ravikavatsus).

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Glargiin-insuliin ¹
N	233	223
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7 %	62	54
Muutus tühjakoju veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	91	91
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = standardviga, CI= usaldusintervall), * p< 0,05

¹Glargiin-insuliini annustati nii, et saavutatav veresuhkru kontsentratsioon oleks 4,0 kuni 5,5 mmol/l (72 kuni 100 mg/dl). Glargiin-insuliini keskmine annus oli ravi alguses 10,1 RÜ päevas, see tõusis glargiin-insuliiniga ravitud patsientidel kuni 31,1 RÜ päevas.

156. nädala tulemused olid kooskõlas tulemustega, mis seisis 26. nädala vahe raportis. Ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiiga parandas glükeemilist kontrolli ja kontrolli kehakaalu üle oluliselt ja püsivalt, võrreldes glargiin-insuliini raviga. 156. nädala ravimohutuse tulemused olid kooskõlas 26. nädala vahe raportis tulemustega.

26-nädalases topeltpimeuuringus võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi sitagliptiini ja pioglitasoni maksimaalsete päevaste annustega täiskasvanud uuritavatel, kes kasutasid ka metformiini. Kõikides ravigruppides esines algväärtusega võrreldes oluline HbA_{1c} vähenemine. Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid osutus HbA_{1c} muutmisel algväärtusega võrreldes mõjusamaks nii sitagliptiinist kui ka pioglitasonist.

Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid osutus sitagliptiiniga võrreldes tugevamaks kehakaalu vähendajaks. Pioglitasoni grupi patsientidel kehakaal tõusis (tabel 4).

Tabel 4. Ühe 26-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi sitagliptiini ja pioglitasoniga kombineerituna metformiiniga (ravikavatus).

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Sitagliptiin 100 mg	Pioglitason 45 mg
N	160	166	165
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,6	8,5	8,5
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes sitagliptiiniga	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes pioglitasoniga	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Keskmine kehakaal (kg)			
Algväärtus	89	87	88
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95% CI) võrreldes sitagliptiiniga	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes pioglitasoniga	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardviga, CI= usaldusintervall), * p< 0,05, **p< 0,0001

28 nädalat kestnud topeltpimedas uuringus täiskasvanutel võrreldi metformiinravi saavatel patsientidel toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi eraldi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini monoterapiaga. Algsega võrreldes vähenes glükohemoglobiini (HbA_{1c}) sisaldus kõigis ravirühmades. Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi saanute ravirühmas vähenes HbA_{1c} sisaldus võrreldes algsega suuremal määral kui toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini monoterapiat saanute ravirühmades (tabel 5).

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi langetas patsientide kehakaalu oluliselt võrreldes kummagi ravimi monoterapiaga (tabel 5).

Tabel 5. 28 nädalat kestnud uuringu tulemused, kus võrreldi kombineeritud ravi toimeainet prolongeeritud vabastava eksenatiidi ja dapaglifloosiiniga ning ravi ainult toimeainet prolongeeritud vabastava eksenatiidiga ja ravi ainult dapaglifloosiiniga, kombinatsioonis metformiinraviga (ravikavatsusega patsientidel).

	Toimeainet prolongeeritud vabastav eksenatiid 2 mg QW + Dapaglifloosiin 10 mg QD	Toimeainet prolongeeritud vabastav eksenatiid 2 mg QW + platseebo QD	Dapaglifloosiin 10 mg QD + platseebo QW
N	228	227	230
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algne	9,3	9,3	9,3
Muutus võrreldes algsega (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Patsiendid (%), kes saavutasid <7%-lise HbA_{1c}	45	27	19
Paastu plasma glükoosi sisalduse keskmine muutus võrreldes algsega (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
2 tunni einejärgse plasma glükoosisisalduse keskmine muutus võrreldes algsega (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Keskmine kehakaal (kg)			
Algne	92	89	91
Muutus võrreldes algsega (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=üks kord nädalas, QD = üks kord ööpäevas, SE=standardhälve, CI = usaldusvahemik, N=patsientide arv.

^aVähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA_{1c} algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0%), nädal ja nädala seotus ravitulemusega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus.

*p < 0.01, **p < 0.001.

Kõik p-väärtused on korrigeeritud mitmese testimise suhtes.

Analüüsist on välja jäetud mõõtmised, mis on sooritatud päästeravi järel ja pärast uuringuravimi võtmise enneaegset katkestamist.

28-nädalases topelpimedas uuringus täiskasvanutel, kus toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi koos insuliinglargiiniga või koos metformiiniga, võrreldi platseebot koos insuliinglargiiniga või koos metformiiniga. Insuliinglargiini annustati saavutamaks paastuplasma glükoosisisalduse väärtuseid 4,0 kuni 5,5 mmol/l (72 kuni 99 mg/dl). Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiid näitas paremat tulemust võrreldes platseeboga, vähendades HbA_{1c} väärtuseid algtasemest kuni 28. nädalani (tabel 6).

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiid oli võrreldes platseeboga efektiivsem kehakaalu vähendamisel 28. nädalal (tabel 6).

Tabel 6: Ühe 28-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi ravi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi versus platseebo, kombinatsioonis ainult insuliinglargiiniga või metformiiniga (ravikavatsuslikud patsiendid)

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg + insuliinglargiin ^a	Platseebo + glargiin-insuliin ^a
N	230	228
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algne väärtus	8,5	8,5
Muutus võrreldes algsega (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patsiendid (%), kes saavutasid ≤7%-lise HbA_{1c}	33*	7
Keskmine kehakaal (kg)		
Algne väärtus;	94	94
Muutus võrreldes algsega (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
2 tunni einejärgse plasma glükoosi sisalduse muutus võrreldes algsega (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=patsientide arv igas ravigrupis, SE = standardhälve, CI= usaldusvahemik, *p-väärtus <0.001 (korrigeeritud mitmese testimise suhtes).

^a. Vähimruutude keskmise muutus keskmises insuliini annuses oli 1,6 ühikut toimeainet prolongeeritult vabastavas eksenatiidi grupis ja 3,5 ühikut platseebogrupis.

^b. Vähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA_{1c} algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0%), SU (sulfonüüluurea) algväärtuse kiht (jah vs. Ei), nädal ja nädala seotus ravitulemusega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus. 2

tunni einejärgse plasma glükoosi sisalduse absoluutne muutus 28. nädalal on modelleriti sarnaselt, kasutades ANCOVA't.

- c. Kõik puuduva tulemusnäitajaga patsiendid on märgitud ravile allumatuteks.
- d. Peale standardset toidutaluvuse testi.

Analüüsid välistavad mõõtmised peale päästeravi ja peale uuringuravimi võtmise katkestamist.

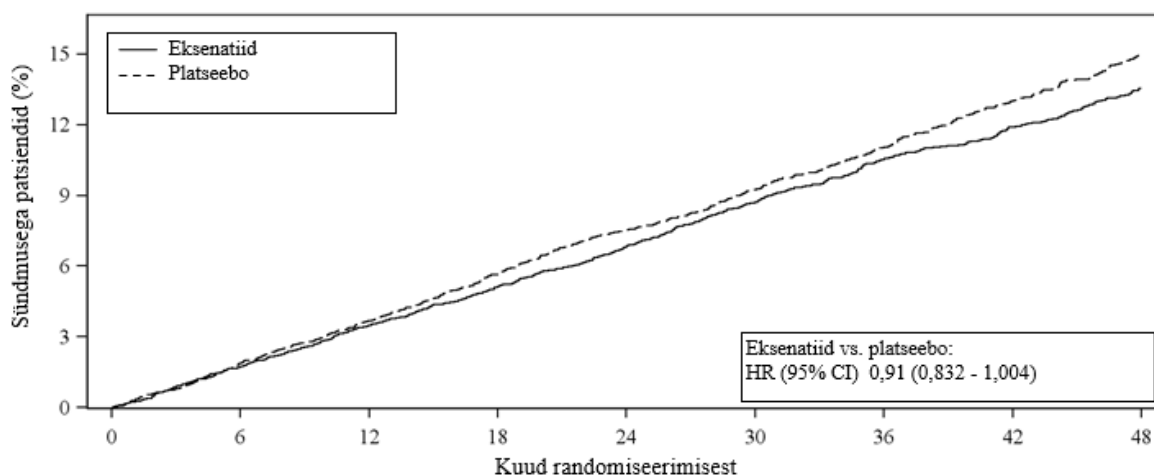
Südame-veresoonkonna hindamine

EXSCEL oli pragmaatiline südame-veresoonkonna ravitulemite uuring 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kelle puhul oli tegemist mistahes südame-veresoonkonna riski tasemega. Kokku randomiseeriti 14 752 patsienti suhtes 1 : 1 saama ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg annusega üks kord nädalas või platseeboga, mis lisati senisele tavaravile ja võis hõlmata ka SGLT2 inhibiitoreid. Patsiente jälgiti tavapärase kliinilise praktika põhjal mediaankestusega 38,7 kuud ning ravi kestuse mediaan oli 27,8 kuud. Elulemuse seisund oli uuringu lõpus teada vastavalt 98,9%-il patsientidest toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ja 98,8%-il patsientidest platseeborühmas. Patsientide keskmine vanus oli uuringu alguses 62 eluaastat (8,5% patsientidest ≥ 75 eluaastat). Umbes 62% patsientidest olid mehed. Keskmine kehamassiindeks (KMI) oli $32,7 \text{ kg/m}^2$ ja keskmine diabeedi kestus 13,1 aastat. Keskmine HbA_{1c} väärtus oli 8,1%. Ligikaudu 49,3%-il patsientidest oli kerge neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus ehk eGFR ≥ 60 kuni $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja 21,6%-il oli mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (eGFR ≥ 30 kuni $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 26,9%-il patsientidest ei olnud varem südame-veresoonkonna sündmust esinenud ja 73,1%-il patsientidest oli varem esinenud vähemalt üks südame-veresoonkonna sündmus.

Esmane ohutuse (samaväärsuse) ja tõhususe (paremuse) tulemusnäitaja EXSCEL uuringus oli aeg esimese kinnitatud olulise soovimatu kardialse sündmuseni (MACE): südame-veresoonkonnast tingitud surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult. Kõigil põhjustel suurem oli esimesena hinnatud teisene tulemusnäitaja.

Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid ei suurendanud 2. tüüpi diabeediga patsientidel nende senisele tavaravile lisamisel platseeboga võrdluses südame-veresoonkonna riski (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; $p < 0,001$ samaväärsuse puhul; vt joonis 1). Eelmäaratletud alamrühma analüüsis uuringus EXSCEL oli MACE HR patsientidel, kellel oli uuringueelne eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 0,86 (95% CI: 0,77...0,97) ja patsientidel, kellel oli uuringueelne eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 1,01 (95% CI: 0,86...1,19). Esmase liittulemusnäitaja ja teiseste südame-veresoonkonna tulemusnäitajate tulemused on esitatud joonisel 2.

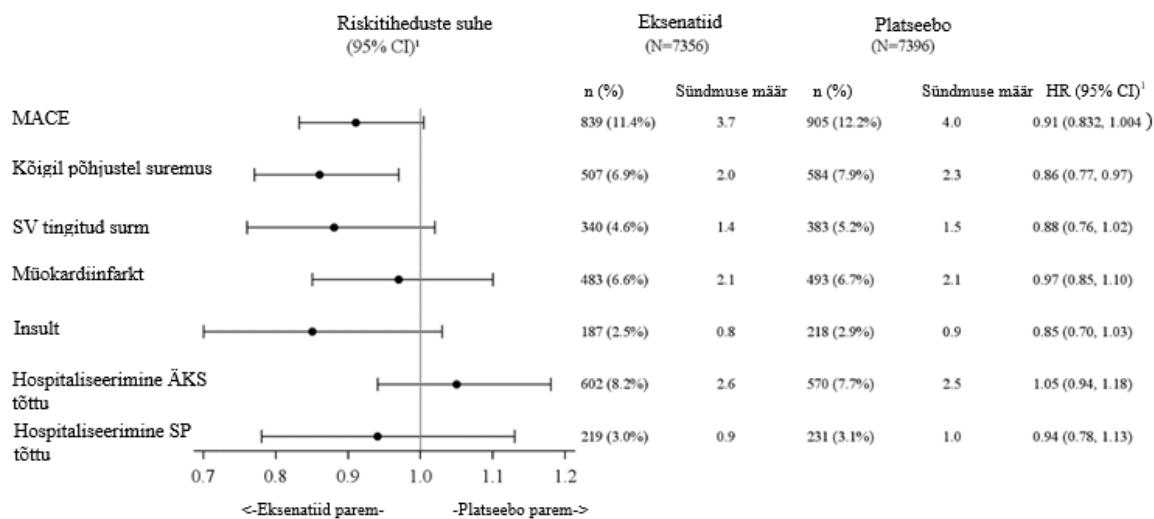
Joonis 1: Aeg esimese kinnitatud MACE sündmuseni (ravikavatsuslikud patsiendid)



	Riskiga patsientide arv								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Eksenatiid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Platseebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik

Joonis 2: Blobogramm: esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs (ravikavatsuslikud patsiendid)



ÄKS = äge koronaarsündroom; CI = usaldusvahemik; SV = südame-veresoonkonna; SP = südamepuudulikkus; HR = riskitiheduste suhe; MACE = oluline soovimatu kardiaalne sündmus; MI = müokardiinfarkt; n = sündmusega patsientide arv; N = patsientide koguarv ravirühmas.

¹ HR (aktiivravi/platseebo) ja CI põhinevad Coxi võrdeliste riskide mudelil, stratifitseerituna varasema südame-veresoonkonna sündmuse alusel ning kasutades ravirühma üksnes uurimusliku muutujana.

Vajadus hüperglükeemiavastase lisaravimi järele vähenes toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas 33% (ekspositsioonile kohandatud esinemus 10,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes platseeborühmaga (ekspositsioonile kohandatud esinemus 15,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Uuringu vältel täheldati ka HbA_{1c} väärtuse vähenemist, kusjuures keskmine erinevus ravirühmade vahel oli -0,53% (toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid vs. Platseebo).

Kehakaal

Kõikides toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga tehtud uuringutes on täheldatud kehakaalu vähenemist võrreldes algväärtusega. Neljas võrreldud kontrollitud uuringus toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga ravitud patsientidel täheldati kehakaalu vähenemist sõltumata iivelduse esinemisest, kuid patsientidel, kellel esines iiveldust, oli kehakaalu langus suurem (keskmine vähenemine -2,9 kg kuni -5,2 kg iivelduse korral, -2,2 kg kuni -2,9 kg ilma iivelduseta).

Neljas võrreldud kontrolliga uuringus patsientide hulk, kellel esines nii kehakaalu kui HbA_{1c} langus, oli umbes 70...79 % (ainult HbA_{1c} langusega patsientide hulk oli 88...96 %).

Plasma/seerumi glükoosisisaldus

Ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga andis tulemuseks plasma/seerumi glükoosisisalduse olulise vähenemise, mida täheldati juba 4 nädalat pärast ravi alustamist. Platseebokontrolliga uuringus insuliinlarginiga oli muutus 28. nädalal võrreldes algsega paastuplasma glükoosi väärtuses -0,7 mmol/l toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi grupis ja -0,1 mmol/l platseebogrupis.

Lisaks täheldati postprandiaalse veresuhkru langust. Tühjakõhu plasma veresuhkru väärtuste paranemine kestis 52 nädalat.

Beetarakkude funktsioon

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kliinilised uuringud on näidanud beetarakkude funktsiooni paranemist, hindamiseks kasutati homeostaasimudeli hinnangut (HOMA-B). Toime beetarakkudele säilis 52 nädala jooksul.

Vererõhk

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga tehtud Neljas võrreldud kontrolliga uuringus täheldati süstoolse vererõhu langust (2,9 mmHg kuni 4,7 mmHg). 30-nädalases kaks korda manustatava eksenatiidiga tehtud võrdlusuuringus täheldati nii toimeainet prolungeeritult kui ka koheselt vabastava eksenatiidi puhul märkimisväärset süstoolse vererõhu langust võrreldes algväärtusega (vastavalt $4,7 \pm 1,1$ mmHg ja $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Kahe ravi vahel ei olnud märkimisväärseid erinevusi. Vererõhunäitajate paranemine säilis 52 nädala jooksul.

Platseebokontrolliga uuringus glargiin-insuliiniga oli muutus 28. nädalal võrreldes algsega süstoolse vererõhu väärtuses $-2,6$ mmHg toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi grupis ja $-0,7$ mmHg platseebogrupis.

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapaglifloosiini kombinatsioonravi tulemusena langes 28. nädalal süstoolse vererõhk märkimisväärselt ($-4,3 \pm 0,8$ mmHg) võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$)) või dapaglifloosiini monoterapia tulemustega ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$)).

Lipiidid paastuseerumis

Toimeainet prolungeeritult vabastaval eksenatiidil ei ole täheldatud negatiivset mõju lipiidide parameetritele.

Lapsed

Üks kord nädalas manustatava, toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg ja platseebo efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mida raviti ainult dieedi ja füüsilise koormusega või kombinatsioonis stabiilses annuses suukaudsete diabeedivastaste ravimitega ja/või insuliiniga. 24 nädala pärast oli toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid HbA_{1c} vähendamisel parem kui platseebo (tabel 7).

Tabel 7. Ühe 24-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiid *versus* platseebo toimet noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel (ravikavatsuslik populatsioon)

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg ÜKS KORD NÄDALAS	Platseebo ÜKS KORD NÄDALAS
Ravikavatsuslik populatsioon (N)	58	24
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algne	8,11	8,22
Muutus võrreldes algsega (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega vs. Platseebo (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Keskmine paastuplasma glükoos (mmol/l)		
Algne	9,24	9,08
Muutus võrreldes algsega (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega vs. Platseebo (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Keskmine kehakaal (kg)		

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg ÜKS KORD NÄDALAS	Platseebo ÜKS KORD NÄDALAS
Algne	100,33	96,96
Muutus võrreldes algsega (±SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega vs. Platseebo (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
HbA_{1c} < 7,0% saavutanute osakaal	31,0%	8,3%
HbA_{1c} ≤ 6,5% saavutanute osakaal	19,0%	4,2%
HbA_{1c} < 6,5% saavutanute osakaal	19,0%	4,2%

*p = 0,012

^a Algsete väärtuste muutused vähimruutude (LS) kohandatud keskmisena ja erinevused rühmade vahel on struktureerimata kovariatsioonimaatriksit kasutades modelleeritud MMRM-i abil, mille fikseeritud tegurid olid ravirühm, piirkond, visiit, ravirühma ja visiidi koosmõju, algne HbA_{1c} väärtus ja algse HbA_{1c} ja visiidi koosmõju.

^b Algsete väärtuste muutused vähimruutude (LS) kohandatud keskmisena ja erinevused rühmade vahel on struktureerimata kovariatsioonimaatriksit kasutades modelleeritud MMRM-i abil, mille fikseeritud tegurid olid ravirühm, piirkond, visiit, ravirühma ja visiidi koosmõju, algne väärtus, söelumisaegne HbA_{1c} väärtus (< 9,0% või ≥ 9,0%) ning algse väärtuse ja visiidi koosmõju.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Eksenatiidi imendumine põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi pikendatud vabanemisajaga koostisel. Vereringesse imendunud eksenatiid jaotub ja elimineerub vastavalt teadaolevatele süsteemsetele farmakokineetilistele omadustele (kirjeldatakse käesolevas jaotises).

Imendumine

Pärast 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi manustamist kord nädalas ületab eksenatiidi keskmine kontsentratsioon 2 nädala jooksul minimaalse efektiivse kontsentratsiooni (~50 pg/ml) ning 6...7 nädala jooksul eksenatiidi keskmine plasmakontsentratsioon järk-järgult suureneb. Järgnevalt püsis eksenatiidi kontsentratsioon ligikaudu 151...265 pg/ml juures, mis näitas, et ühtlane kontsentratsioon oli saavutatud. Annuste vaheajal säilisid eksenatiidi ühtlased kontsentratsioonid ühe nädala jooksul, minimaalse tippkontsentratsiooniga ja kergete kõikumistega keskmisest terapeutilisest kontsentratsioonist.

Jaotumine

Pärast eksenatiidi ühekordse annuse nahaalust manustamist on eksenatiidi jaotusruumala 28 l.

Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Mittekliinilised uuringud on näidanud, et eksenatiid elimineerub eeskätt glomerulaarse filtratsiooni teel, millele järgneb proteolüütiline lõhustumine. Eksenatiidi keskmine kliirens on 9 l/h. Need eksenatiidi farmakokineetika näitajad ei olene annusest. Eksenatiidi keskmine plasmakontsentratsioon jäi alla minimaalselt tuvastatavat kontsentratsiooni umbes 10 nädalat pärast ravi lõpetamist toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi saavate neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et mõõduka (N=10) ja keskmise (N=56) neerukahjustusega patsientidel võis süsteemse kokkupuute määr suureneda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (N=84) vastavalt 74 % ja 23 %.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidega ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Kuna eksenatiid puhastub eeskätt neerude kaudu, siis maksa funktsioonihäire tõenäoliselt eksenatiidi kontsentratsiooni veres ei mõjusta.

Sugu, rass ja kehakaal

Sool, rassil ja kehakaalul ei ole kliiniliselt olulist mõju eksenatiidi farmakokineetikale.

Eakad

Eakate populatsiooni kohta on vähe andmeid, kuid need ei viita olulisele eksenatiidi ekspositsiooni muutusele seoses kõrgema eaga kuni umbes 75 aasta vanustel.

Toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi farmakokineetilises uuringus 2. tüüpi diabeediga patsientidel andis eksenatiidi (10 µg) manustamine tulemuseks eksenatiidi AUC keskmise tõusu 36 % võrra 15 eakal vanuses 75 kuni 85 aastat, võrreldes 15 45- kuni 65-aastase uuritavaga (vt lõik 4.2).

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 2. tüüpi diabeediga, madala ADA-tiitriga noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel näitas, et toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi (2 mg) manustamise tulemusel saavutatud ekspositsioon oli samasugune kui täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimeainet koheselt või prolongeeritult vabastava eksenatiidiga läbi viidud farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ja hiirtel on leitud pikatoimelise GLP-1 retseptori agonistidega kilpnäärme tuumoreid. Kaheaastases toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga läbi viidud kartsinogeensuse uuringus rottidel täheldati inimese ≥ 2 kordse süsteemse ekspositsiooni annustes, põhinedes AUC-le, C-rakuliste adenoomide ja C-rakuliste kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole hetkel teada.

Eksenatiidi loomuringutes ei leitud otsest kahjulikku toimet fertiilsusele; eksenatiidi suured annused põhjustasid toimeid skeletile ning vähendasid loote ja vastsündinu kaaluivet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

polü (D,L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi
naatriumhüdrosiid (pH tasakaalustamiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahustamist

Suspensioon tuleb süstida kohe pärast pulbri ja lahusti segamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Pensüstlit võib enne kasutamist hoida kuni 4 nädalat temperatuuril kuni 30 °C. Pärast seda perioodi tuleb pensüstlid ära kasutada või minema visata.

Hoida valguse eest kaitstult originaalpakendis.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi segamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga kahe mahutiga pensüstel sisaldab eksenatiidi pulbrit ja lahustit I tüüpi klaasist kolbampullis, mis on ühest otsast suletud klorobutüülkummist korgi ja alumiiniumkatttega ja teisest otsast klorobutüülkummist kolviga. Kaks kambrit on eraldatud teise klorobutüülkummist kolviga. Iga pensüstliga on kaasas üks nõel. Iga pakend sisaldab ka ühe varunõela. Kasutage ainult pensüstliga kaasasolevaid nõelu.

Pakendi suurused: 4 üheannuselise pensüstli ja multipakend, mis sisaldab 12 (3 x 4) üheannuselise pensüstli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pensüstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Pensüstel tuleb külmkapist välja võtta vähemalt 15 minutit enne süstimist. Ühes pensüstli mahutis sisalduv pulber tuleb segada teises mahutis sisalduva lahustiga. Enne kasutamist tuleb lahusti üle vaadata. Lahustit tohib kasutada vaid juhul, kui see on selge ning kui selles pole osakesi. Pärast valmistamist tohib segu kasutada vaid juhul, kui see on valge kuni tuhmvalge ja hägune. Lisateabe saamiseks suspensiooni ja manustamise kohta palun lugege pakendi infolehte ja kasutusjuhendit.

Kasutage ainult pensüstliga kaasasolevaid nõelu.

Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid tuleb süstida nahaaluselt kohe pärast pulbri ja lahusti segamist.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi, mis on kunagi külmunud, ei tohi kasutada.

Patsienti tuleb juhendada nõelaga varustatud pensüstlit ohutult ära viskama pärast iga süstimist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/003-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas pen-süstlis on 2 mg eksenatiidi 0,85 ml lahustis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis (BCise).

Valge kuni tuhmvalge, läbipaistmatu suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bydureon on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele, noorukitele ning 10-aastastele ja vanematele lastele glükeemilise kontrolli parandamiseks kombinatsioonis teiste glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, kaasa arvatud basaalinsuliiniga, kui ravi koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

Kombinatsioonravi uuringu tulemuste, glükeemilise kontrolli ja südame-veresoonkonna juhtumite ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 2 mg eksenatiidi üks kord nädalas.

Patsiendid, kes lähevad toimeainet koheselt vabastavalt eksenatiidilt (Byetta) üle toimeainet prolongeeritult vabastavale (Bydureon või Bydureon BCise) eksenatiidile, võib esineda mööduv veresuhkru tõus, mis möödub tavaliselt esimese nelja nädala jooksul alates ravi alustamisest. Patsiendid, kes lähevad üle ühelt toimeainet prolongeeritult vabastavalt eksenatiidilt teisele (Bydureon või Bydureon BCise), võivad seda teha ilma, et see avaldaks olulist toimet veresuhkru kontsentratsioonile.

Kui toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid lisatakse metformiin- ja/või tiasolidiindioonravile, võib metformiini ja/või tiasolidiindiooni võtmist jätkata samas annuses. Kui seda lisatakse sulfonüüluurea preparaadile, tuleb hüpoplükeemia riski vähendamiseks kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kombinatsioonravi tiasolidiindiooniga uuriti ainult täiskasvanutel.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi tuleb manustada kord nädalas ja alati samal nädalapäeval. Vajadusel saab iganädalase annuse manustamispäeva muuta, kuid oluline on, et viimane annus on manustatud vähemalt kolm päeva enne. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võib manustada suvalisel kellaajal koos toiduga või ilma.

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea, kui see on praktiliselt võimalik ja järgmine regulaarne annus peab olema manustatud kolme või rohkema päeva pärast. Seejärel võivad patsiendid jätkata regulaarse üks kord nädalas annustamiskeemiga.

Kui annus jääb vahele ja järgmine regulaarne annus on ühe või kahe päeva pärast, siis patsient ei tohi manustada vahelejäänud annust vaid peab selle asemel manustama toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi järgmisel regulaarsel annustamispäeval.

Selle ravimi kasutamisel ei ole täiendav enesejälgimine vajalik. Patsiendipoolne vere glükoosisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea ja insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alguses toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

Kui toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi lõpetamisel alustatakse muu antidiabeetilise raviga, tuleb arvestada ravimi pikendatud vabanemisajaga (vt lõik 5.2).

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse reguleerimine sõltuvalt vanusest ei ole vajalik. Kuna neerufunktsioon üldiselt vananedes nõrgeneb, tuleb patsiendi neerufunktsiooniga siiski arvestada (vt lõik „*Neerupuudulikkus*”) (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ei soovitata kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või raske neerupuudulikkusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] < 30 ml/min) patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed alla 10-aastaste laste kohta puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Subkutaanne manustamine.

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi manustab patsient ise. Igat pen-süstlit tohib kasutada vaid üks isik ning see on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Enne toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi manustamise alustamist on tungivalt soovitatav, et meditsiinitöötaja koolitab patsiente ja nende eest hoolitsevaid isikuid. Karbis olevaid kasutusjuhiseid peab hoolikalt järgima.

Kõik annused tuleb manustada nahaaluselt kõhtu, reide või õlavarre tagapinnale kohe pärast ravimi suspensiooni täielikku lahustumist.

Kui ravimit manustatakse koos insuliiniga, siis toimeainet prolongeerivalt vabastavat eksenatiidi ja insuliini tuleb manustada kahe eraldi süstena.

Instruktsioonid ravimpreparaadi suspensiooni valmistamiseks enne manustamist, vt lõik 6.6 ja kasutusjuhiseid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeedi korral ega diabeetilise ketoatsidoosi ravis.

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei asenda insuliini. Insuliinsõltuvatel patsientidel on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi manustada veeni- või lihasesiseselt.

Neerukahjustus

Dialüüsravi saavatel lõppstaadiumi neeruhaigetel suurendasid toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi ühekordsed annused seedetrakti kõrvaltoimete sagedust ja raskusastet, mistõttu ei soovitata toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi kasutada neeruhaiguse lõppstaadiumi või raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min) patsientidel.

Eksenatiidi manustamisel on aeg-ajalt esinenud neerufunktsiooni spontaanset muutust, sh seerumi kreatiniinisalduse tõus, neerukahjustus, kroonilise neerupuudulikkuse süvenemine ja äge neerupuudulikkus, mis vahel on nõudnud hemodialüüsi. Mõnel juhul kaasnesid nende sündmustega patsientidel hüdratsiooni mõjutavad sümptomid, sh iiveldus, oksendamine ja/või kõhulahtisus ja/või ravimite tarbimine, mis mõjutavad neerufunktsiooni ja vedelikutasakaalu. Samaaegselt kasutatavateks ravimiteks olid angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained ja diureetikumid. Toetava ravi ja võimaliku põhjusliku ravimi, sh eksenatiidi manustamise lõpetamise foonil täheldati neerufunktsiooni muutuse pöörduvust.

Seedetrakti raske haigus

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ei ole uuritud seedetrakti raske haigusega, nt gastropareesiga patsientidel. Selle kasutamisega kaasnevad sageli seedetrakti kõrvaltoimed, sh iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Seetõttu ei ole seda ravimit raske seedetrakti haigusega patsientidel soovitatav kasutada.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptoragonistide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekke riskiga. Bydureon BCise kasutamisel esines kliinilistes uuringutes ägedat pankreatiiti 0,4% patsientidest. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga seotud ägeda pankreatiidi juhtumitest on teatatud spontaanselt. Toetava raviga on täheldatud pankreatiidi taandumist, kuid väga harvadel juhtudel on teatatud nekrotiseeruvast või hemorraagilisest pankreatiidist ja/või surmajuhtudest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikust sümptomist: püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb selle ravimi kasutamine lõpetada; ägeda pankreatiidi diagnoosi kinnitumisel ei tohi ravi taasalustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on pankreatiit anamneesis.

Samaaegselt kasutatavad ravimid

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kasutamist samaaegselt D-fenüülalaniini derivaatide (meglitiinidide) või α -glükosidaasi inhibiitoritega, dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorite või muude GLP-1 retseptori agonistidega ei ole uuritud. Toimeainet prolungeeritult ja koheselt vabastava eksenatiidi samaaegset kasutamist ei ole uuritud ja see pole soovitatav.

Efektiivsuse puudumine ravimivastaste antikehade (ADA) tõttu lastel

Võimalik, et lastel on suurem kalduvus ravimivastaste antikehade (ADA) kõrge tiitri kujunemiseks kui täiskasvanutel. Kõrgema antikehade tiitriga patsientidel võib ravivastus HbA_{1c} järgi olla nõrgem.

Vahendeid ravimivastaste antikehade testimiseks müügil ei ole, aga kui vaatamata patsiendi heale ravijärgimusele ei ole glükeemilise kontrolli eesmärki saavutatud, tuleb arstil efektiivsuse puudumise põhjustest sõltumata kaaluda alternatiivset diabeedivastast ravi.

Koostoime varfariiniga

Spontaanselt on teatatud juhtumitest, kus varfariini ja ekstenatiidi samaaegsel kasutamisel tõusis INR (*International Normalised Ratio*), millega mõnikord on kaasnenud veritsus (vt lõik 4.5).

Hüpopglükeemia

Kliinilistes uuringutes suurenes hüpopglükeemia risk juhul, kui toimeainet prolungeeritult vabastavat ekstenatiidi kasutati kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega. Kliinilistes uuringutes täheldati kerge neerupuudulikkusega patsientidel, kellel ravimit kombineeriti sulfonüüluurea preparaatidega, suuremat hüpopglükeemia esinemissagedust kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Sulfonüüluurea preparaatide kasutamisega kaasneva hüpopglükeemia riski vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist.

Kehakaalu kiire langus

Ekstenatiidiga ravitud patsientidel on täheldatud kehakaalu kiiret langust kiirusega >1,5 kg nädalas. Kehakaalu nii kiire languse korral võivad tekkida tüsistused. Patsiente, kellel ilmneb kehakaalu kiire langus, tuleb jälgida sapikivide nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi katkestamine

Pärast ravi katkestamist võib toimeainet prolungeeritult vabastava ekstenatiidi toime püsida, kuna ekstenatiidi plasmakontsentratsioon väheneb 10 nädala jooksul. Muude ravimite ja nende annuste valikul tuleb seda arvestada, kuna kõrvaltoimed ja toime võivad ekstenatiidi kontsentratsiooni taandumiseni vähemalt osaliselt püsida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sulfonüüluurea preparaadid

Sulfonüüluurea preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik sellega seotud suurema hüpopglükeemiariski tõttu (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mao tühjenemine

Paratsetamooli mao tühjenemise markerina kasutava uuringu tulemused näitavad, et toimeainet prolungeeritult vabastava ekstenatiidi mao tühjenemist aeglustav toime on minimaalne ja ei põhjusta samaaegselt manustatud ravimite imendumise kiiruse ja ulatuse kliiniliselt olulisi muutusi. Seetõttu ei ole mao tühjenemise suhtes tundlike ravimite annuseid muuta vaja.

Paratsetamooli 1000 mg tablettide manustamisel koos toiduga või ilma ei täheldatud 14-nädalase toimeainet prolungeeritult vabastava ekstenatiidi ravi foonil kontrollperioodiga võrreldes olulisi muutusi paratsetamooli AUC-s. Paratsetamooli C_{max} vähenes 16% võrra (tühja kõhuga) ja 5% võrra (söögijärgselt) ning t_{max} suurenes umbes 1 tunnilt kontrollperioodis 1,4 tunnile (tühja kõhuga) ja 1,3 tunnile (söögijärgselt).

10 µg toimeainet koheselt vabastava ekstenatiidiga on viidud läbi allpool mainitud uuringud, kuid neid ei ole tehtud toimeainet prolungeeritult vabastava ekstenatiidi ravimvormidega:

Varfariin

Kui varfariini manustati 35 minutit pärast toimeainet koheselt vabastavat ekstenatiidi, täheldati t_{max} umbes 2-tunnist edasilükkumist. Kliiniliselt olulist mõju parameetritele C_{max} ega AUC ei täheldatud. Varfariini ja toimeainet prolungeeritult vabastava ekstenatiidi samaaegse kasutamise ajal on spontaanselt teatatud INR-i tõusust. Kui toimeainet prolungeeritult vabastava ekstenatiidi ravi alustatakse varfariini ja/või kumariini derivaate saavatel patsientidel, tuleb INR-i jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüdroksümetüülglutarüül-koensüüm A reduktaasi inhibiitorid

Kui toimeainet koheselt vabastavat ekstenatiidi manustati samaaegselt koos lovastatiini ühe annusega (40 mg), vähenesid lovastatiini AUC ja C_{max} vastavalt u 40% ja 28% ja t_{max} pikenes u 4 h (võrrelduna lovastatiiniga monoterapiiana). Toimeainet koheselt vabastava ekstenatiidi 30-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ei leitud seost ekstenatiidi ja HMG CoA reduktaasi

inhibiitorite samaaegse kasutamise ja lipiidide profiili pidevate muutuste vahel (vt lõik 5.1). Annuse eelnev kohandamine ei ole vajalik; siiski tuleb lipiidide profiile vajalikul määral jälgida.

Digoksiin ja lisinopriil

Toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga tehtud uuringud koostoime osas digoksiini ja lisinopriiliga ei leitud kliiniliselt olulisi toimeid parameetritele C_{max} ja AUC, siiski täheldati t_{max} edasilükkumist 2 tunni võrra.

Etünüülöstradiool ja levonorgestreel

Kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (30 µg etünüülöstradiool plus 150 µg levonorgestreel) manustamine üks tund enne toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi ei mõjutanud etünüülöstradiooli ega levonorgestreeli parameetreid AUC, C_{max} ja C_{min} . Suukaudse kontratseptiivi manustamine 35 minutit pärast eksenatiidi ei mõjutanud AUC-d, kuid andis tulemuseks etünüülöstradiooli C_{max} vähenemise 45% võrra ja levonorgestreeli C_{max} vähenemise 27–41% võrra ning t_{max} edasilükkumise 2–4 h võrra mao tühjenemise aeglustumise tõttu. C_{max} langus on piiratud kliinilise tähendusega ning suukaudsete kontratseptiivide annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud eksenatiidiga on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga katkestada. Ravi selle ravimiga tuleb lõpetada vähemalt 3 kuud enne planeeritud rasestumist.

Rasedus

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kasutamise kohta rasedatel pole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele pole teada. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada raseduse ajal ning soovitatav on kasutada insuliini.

Imetamine

Pole teada, kas eksenatiid eritub rinnapiima. Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid pole inimestel läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeainet prolongeeritult vabastaval eksenatiidil on vähene mõju autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Kui toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi kasutatakse kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega, tuleb patsientidele soovitada rakendada ettevaatusabinõusid hüpotlükeemia vältimiseks auto juhtimise ja masinate käsitsemise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel olid seotud peamiselt seedetraktiga (peamiselt iiveldus (8%), mis ravi jätkudes aja jooksul möödus), peavalu (4%) ja süstekoha reaktsioonid, nagu sügelus süstekohas (3%) ja erüteem süstekohas (2%). Lisaks esines väga sagedasti hüpotlükeemiat koos sulfonüüluureaga (vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Enamik kõrvaltoimeid olid intensiivsusest kerged kuni möödukad.

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

Bydureon BCise täiskasvanute kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimete esinemissagedus on kokku võetud tabelis 1 allpool.

Bydureon BCise-ga teostatud kliiniliste uuringute käigus kogutud andmed koosnevad kahest 3 faasi võrdlevast kontrolluuringust täiskasvanutel kestvusega 6...12 kuud. Uuringute järelkontroll ja lisafaas on samuti lisatud andmete hulka. Foonravi koosnes dieedist ja füüsilisest koormusest üksinda või koos metformiini, sulfonüüluurea, tiasolidiindiooni või suukaudsete veresuhkru sisaldust langetavate ravimite kombinatsioonist. Tabelisse 1 on lisatud kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes prolongeeritult vabastava eksenatiidiga, kuid mitte Bydureon BCise-ga.

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kliinilistes uuringutes kasutati foonravis dieeti ja füüsilist koormust, metformiini, sulfonüüluurea preparaate, tiasolidiindiooni, suukaudsete veresuhkru sisaldust langetavate ravimite kombinatsiooni või basaalsuliini.

Allpool loetletud reaktsioonide kirjeldamiseks on kasutatud MedDRA poolt heakskiidetud termineid, ning need on jaotatud organsüsteemi klasside ja absoluutse sageduse kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Bydureon BCise-ga kliinilistes uuringutes ja spontaanselt täheldatud kõrvaltoimed täiskasvanutel.

Organsüsteemi klass/kõrvaltoime nimetus	Esinemissagedus ¹					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired						
Ravimitest põhjustatud trombotsütopeenia ⁹						X
Maksa ja sapiteede häired						
Koletsüstiit ¹¹			X			
Kolelitiias			X			
Immuunsüsteemi häired						
Anafülaktiline reaktsioon ²				X		
Ainevahetus- ja toitumishäired						
Hüpoglükeemia (sulfonüüluurea preparaatidega) ^{5,6,7}	X					
Hüpoglükeemia (insuliiniga) ^{3,4,5}			X			
Isu vähenemine		X				
Dehüdratsioon			X			
Hüpoglükeemia (sulfonüüluurea preparaatidega) ^{5,6,7}			X			
Närvisüsteemi häired						
Peavalu		X				
Pearinglus		X				
Maitsehäired			X			
Unisus ²			X			
Seedetrakti häired						
Iiveldus ⁵		X				
Kõhulahtisus		X				
Oksendamine		X				
Kõhukinnisus		X				
Düspepsia		X				

Gastroösofagaalreflukshaigus		X				
Abdominaalne distensioon		X				
Kõhuvalu		X				
Kõhugaasid			X			
Äge pankreatiit (vt lõik 4.4)			X			
Röhitsused ²			X			
Soolesulgus ²			X			
Mao aeglustunud tühjenemine			X			
Naha ja nahaaluskoehaigused						
Urtikaaria			X			
Hüperhidroos			X			
Makulaarne või papulaarne lööve			X			
Sügelus			X			
Alopetisa ²			X			
Angioödeem ⁹						X
Abstsess süstekohas ja tselluliit ⁹						X
Neerude ja kuseteede häired						
Neerufunktsiooni muutused ⁸			X			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Süstekoha sügelus ⁵		X				
Süstekoha erüteem ⁵		X				
Väsimus		X				
Süstekoha reaktsioonid ⁵			X			
Asteenia			X			
Süstekoha lööve ⁵			X			
Närvilisus ²				X		
Uuringud						
INR-i tõus ⁹ (vt lõik 4.4)						X

¹ Sagedus põhineb lõpetatud pikaajalistel efektiivsus- ja ohutusuuringutel (n=526), juhul kui pole märgitud teisiti.

² Sagedus põhineb kaheteistkümnel toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi lõpetatud pikaajalistel efektiivsus- ja ohutusuuringutel n=2868.

³ Põhinedes hüpoglükeemilistel juhtudel, mille 1. Tulemuseks on teadvusekaotus, krampid või kooma, mis laheneb peale glükagooni või glükoosi manustamist VÕI 2. Nõuab kõrvalist abi teadvuse või käitumise häirete tõttu ja glükoosi väärtused on <54 mg/dl (3 mmol/l) VÕI 3. Tulemuseks on sümptomid, mis vastavad hüpoglükeemiale, glükoosi väärtused on samaaegselt <54 mg/dl (3 mmol/l) enne ravi.

⁴ Sagedus, mis teatati uuringus 28-nädalasel kontrollitud raviperioodil toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga lisaks insuliinlarginile (N=231).

⁵ Vt allpool lõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

⁶ Sagedused põhinevad kahe kontrollfaasiga 3 faasi kliiniliste uuringute andmete alusel (n=410).

⁷ Põhineb hüpoglükeemilistel episoodidel, mille sümptomid viitavad hüpoglükeemiale koos samaaegse ravieelse glükoosisisaldusega <54 mg/dl (3 mmol/l).

⁸ Kaasaarvatud äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkuse halvenemine, neerupuudulikkus, kreatiini sisalduse tõusu seerumis.

⁹ Sagedus põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi spontaansetel teatistel (nimetaja teadmata).

¹⁰ Sagedus põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi kuuteistkümnel pikaajasel ohutuse ja efektiivsuse uuringul, n = 4086.

¹¹ Sagedus põhineb Bydureoni lõpetatud ohutuse ja efektiivsuse uuringutel (kokku n=3560); sisaldab DURATION 7 ja DURATION 8 uuringuid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimitest põhjustatud trombotsütopeenia

Turuletulekujärgselt on täiskasvanutel teatatud ravimitest põhjustatud trombotsütopeeniast (DITP) koos eksenatiidist sõltuvate vereliistakutevastaste antikehadega. DITP on immuunvahendatud reaktsioon, mille põhjustavad ravimist sõltuvad vereliistakutele reageerivad antikehad. Need antikehad põhjustavad trombotsüütide hävimist sensibiliseeriva ravimi juuresolekul.

Hüpopglükeemia

Bydureon BCise kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ei tuvastatud tõsist hüpopglükeemiat. Kerge hüpopglükeemia üldine esinemussagedus oli 6,3%. Hüpopglükeemia risk suurenes juhul, kui seda kasutati kombineerituna sulfonüüluurea preparaatidega (26,1 %) võrreldes ilma sulfonüüluureata (0,9 %) (vt lõik 4.4). Sulfonüüluurea preparaatide kasutamise kaasnega hüpopglükeemia riski vähendamiseks tuleb kaaluda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kui toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi lisati basaalsuliinile, siis ei olnud vaja eelnevat insuliiniannuse kohandamist. Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kombinatsioon basaalsuliiniga ei näidanud võrreldes insuliiniga kliiniliselt olulist erinevust hüpopglükeemiliste episoodide esinemises. Toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi ja insuliini kombinatsiooni saanud rühmas ei esinenud raskeid hüpopglükeemilisi episoodide.

Iiveldus

Täiskasvanutel esines seedetrakti kõrvaltoimetest kõige sagedamini iiveldust. Bydureon BCise ja toimeainet kohevalt vabastavat eksenatiidi võrdlevas kontrollitud faasiga kliinilises uuringus teatati patsientidel iiveldust vastavalt 9,6% ja 20,5%. 9,3% Bydureon BCise-ga ravitud patsientidest teatas üldiselt iiveldusest mõlema kliinilise uuringu kontrollfaasi ajal. Enamik iivelduse episoodide olid kerged kuni mõõdukad, esinedes rohkem ravi alguses ning vähenedes aja möödudes.

Süstekoha reaktsioonid

Kontrollfaasiga kliiniliste uuringute käigus täheldati Bydureon BCise-ga ravitud täiskasvanud patsientidel kõige sagedamini reaktsioone süstekohas võrreldes võrdlusravimiga ravitud patsientidega (24% võrreldes 4% toimeainet kohevalt vabastava eksenatiidiga) Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged ja tavaliselt ei põhjustanud uuringute katkestamist. Ravi jätkamisel võib patsientidele ordineerida sümptomeid leevendavat ravi. Edaspidi tuleb igal nädalal kasutada muud süstek kohta. Turuletulekujärgselt on teatatud toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi süstekohas abstsesside ja tselluliidi juhtudest.

Väga sageli täheldati kliiniliste uuringute käigus väikesi nahaaluseid sõlmi süstekohas, mis ühtisid polü-(D,L-laktiid-ko-glükoliid) polümeeri mikrosfääride teadaolevate omadustega. Enamik sõlmi olid asümptomaatilised, ei mõjutanud uuringus osalemist ning lahenesid aja jooksul.

Immunogeensus

Kuna proteiinse ja peptiidse ehitusega ravimid võivad avaldada immunogeenseid omadusi, võivad patsientidel pärast ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga välja areneda eksenatiidivastased antikehad.

Uuringutes täiskasvanutel esines lõpphetkel umbes 42 %-l patsientidest madalas tiitris eksenatiidi vastaseid antikehasid ja 32% patsientidest kõrges tiitris eksenatiidi vastaseid antikehasid. Positiivse antikehade tiitriga uuritavate osakaal, eriti väga kõrge tiitriga, oli maksimumi lähedal 8...16 doseerimisnädalal ning seejärel vähenes aja jooksul. Uuringu lõppedes olid ligikaudu 43% patsientidest eksenatiidi vastase antikehade suhtes madala tiitriga ja 14% patsientidest kõrge tiitriga. Üldiselt patsiendid, kellel esines antikehi madalas tiitris (-1,1%...-1,5%) ja, keda raviti Bydureon BCise-ga, oli glükeemilise kontrolli tase (HbA_{1c}) sama, mis patsientidel, kellel antikehi tiitris ei esinenud (-1,1%...-1,4%). Samas patsientidel, kellel oli antikehi kõrges tiitris, esines nõrk HbA_{1c} vastus, HbA_{1c} vähenemine nendel patsientidel oli kliiniliselt oluline (-0,6%...-0,7%).

Täiskasvanud patsientidest 20%-l, keda raviti Bydureon BCise-ga ja, kellel tekkisid antikehad (N=393), esines kahes uuringus kõige rohkem immunogeenseid süstekoha reaktsioone (kõige

sagedasem süstekoha sõlm). Harvem täheldati neid reaktsioone antikeha-negatiivsetel patsientidel (16%) ja patsientidel, kellel antikehi esines madalas tiitris (16%) võrreldes patsientidega, kellel antikehi esines kõrges tiitris (27%).

Kehakaalu kiire langus

30-nädalases uuringus täiskasvanutel tekkis umbes 3 % (n=4/148) toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi saavatel patsientidel vähemalt ühel ajaperioodil kehakaalu kiire langus (kehakaalu langus oli kahel järjestikusel uuringul rohkem kui 1,5 kg nädalas).

Südame löögisageduse tõus

Bydureon BCise-ga täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel ilmnis südame löögisageduse tõus keskmiselt 2,6 löögi võrra minutis algväärtuse 74 lööki/min juurest. 15% toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravi saanud patsientidest koges südame löögisageduse tõusu enam kui 10 lööki minutis; teistes ravirühmades koges enam kui 10 lööki/min löögisageduse tõusu ligikaudu 5 kuni 10% isikutest.

Lapsed

Noorukite ning 10-aastaste ja vanemate lastega tehtud kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) oli eksenatiidi ohutusprofiil samasugune nagu täiskasvanutega tehtud uuringutes.

Laste uuringus ei olnud raskeid hüpoglükeemia juhtusid.

24-nädalase topeltpimedat raviperioodi jooksul tekkis toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ühel patsiendil (1,7%) ja platseeborühmas ühel patsiendil (4,3%) kerge hüpoglükeemia (määratletud kui mitte raske hüpoglükeemiajuht, mille sümptomid vastasid hüpoglükeemiale ja veresuhkru väärtus enne episoodi ravimist oli väiksem kui 3 mmol/l [54 mg/dl]). Mõlemad patsiendid said foonravina insuliini.

Muudest hüpoglükeemiajuhtudest, mis ei vastanud ei raske ega kerge episoodi kriteeriumitele, teatas vastavalt toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi rühmas uuringuarst 8 patsiendil (13,6%) ja platseeborühmas 1 patsiendil (4,3%). Neist patsientidest said foonravina insuliini 6 patsienti toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ja 1 patsient platseeborühmas.

Laste uuringus oli uuringu mis tahes ajahetkel saadud maksimaalne antikehade tiiter ligikaudu 29,3%-l patsientidest madal (< 625) ja ligikaudu 63,8%-l patsientidest kõrge (\geq 625). Positiivse antikehade tiitriga patsientide protsent oli suurim ligikaudu 12. nädalal. Uuringu jätkudes oli 52. nädalaks kõrge tiitriga patsientide protsent vähenenud (30,4%) ja madala tiitriga patsientide protsent suurenenud (41,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eksenatiidi (põhineb toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi kliinilistel uuringutel) üleannustamise tunnusteks on tugev iiveldus, tugev oksendamine ja veresuhkru kiire langus. Üleannustamise korral tuleb alustada sobivat toetusravi vastavalt patsiendi kliinilistele sümptomitele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ravimid, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ01.

Toimemehhanism

Eksenatiid on glükagooni sarnase peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonist, millel on glükagooni sarnase peptiid-1 (GLP-1) mitmeid antihüperglükeemilisi toimeid. Eksenatiidi aminohapete järjestus kattub osaliselt inimese GLP-1 aminohapete järjestusega. *In vitro* on tõestatud, et eksenatiid seob ja aktiveerib teadaolevat inimese GLP-1 retseptorit, kusjuures tema toimemehhanismi vahendab tsükliline AMP ja/või muud rakusisesed signaalsüsteemid.

Eksenatiid suurendab glükoositasemest olenevalt insuliini sekretsiooni pankrease β -rakkudest. Kui glükoosi kontsentratsioon veres väheneb, taandub ka insuliini sekretsioon. Kui eksenatiidi kasutati ainult koos metformiiniga ja/või tiasolidiindiooniga, ei täheldatud mingit hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemist, võrreldes platseebo ja metformiini ja/või tiasolidiindiooni kombinatsiooniga, mis võib olla tingitud sellest glükoos-sõltuvast insulintroopsest mehhanismist (vt lõik 4.4).

Eksenatiid surub maha glükagooni sekretsiooni, mis on 2. tüüpi diabeedi korral liigselt tõusnud. Glükagooni madalam kontsentratsioon põhjustab glükoosi vabanemise vähenemist maksas. Eksenatiid ei mõjuta aga organismi normaalset reaktsiooni glükagoonile ega teisi hormonaalseid reaktsioone hüpoglükeemiale.

Eksenatiid aeglustab mao tühjenemist, vähendades seega ka toidust saadava glükoosi jõudmist vereringesse.

Eksenatiidi manustamisel on täheldatud söödud toiduhulga vähenemist isu vähenemise tõttu ning suuremat täiskõhutunnet.

Farmakodünaamilised toimed

Eksenatiid parandab veresuhkru regulatsiooni hilisema toime kaudu, kuna langetab 2. tüüpi diabeedi patsientidel söögijärgset ja tühja kõhu puhuseid glükoosi kontsentratsioone. Erinevalt loomulikust GLP-1-st on toimeainet prolongeeritult vabastaval eksenatiidil inimeste puhul farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil, mis võimaldab selle manustamist kord nädalas.

Eksenatiidiga läbi viidud farmakodünaamiline uuring näitas 2. tüüpi diabeediga patsientidel (n=13) insuliini sekretsiooni esimese faasi taastumist ja teise faasi paranemist pärast glükoosi veenisest boolust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allpool on toodud Bydureon BCise-ga läbi viidud kahe uuringu ja toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga kuue pikaajalise kliinilise uuringu tulemused; neis osales 1766 täiskasvanud uuritavat (556 raviti Bydureon BCise-ga), 53 % neist olid mehed ja 47 % naised, 304 uuritavat (17%) olid vanuses ≥ 65 aastat.

Peale selle kaasati topeltpimedasse platseebokontrolliga südame-veresoonkonna ravitulemite uuringusse (EXSCEL) 14 752 täiskasvanud uuritavat 2. tüüpi diabeediga, kelle puhul oli tegemist mistahes südame-veresoonkonna riski tasemega ja kellel lisati eksenatiid nende senisele tavaravile.

Glükeemiline kontroll

Bydureon BCise

28 nädalat kestvas avatud uuringus täiskasvanutel võrreldi uuritavate peal Bydureon BCise ja toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi mõju koos dieedi ja füüsilise koormusega üksi või koos stabiilse annustamisskeemiga veresuhkru sisaldust vähendavate ravimitega. Mõlemas ravirühmas vähenes HbA_{1c} võrreldes algväärtusega. Võrreldes toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga andis Bydureon BCise tulemuseks HbA_{1c} märkimisväärse vähenemise algväärtuse ja nädal 28 vahel (tabel 2). 28 nädalat kestvale võrdlus-kontroll perioodile järgnes 24 nädalat kestev pikendusperiood, kus kõiki uuritavaid raviti selle ravimiga. Toime HbA_{1c} püsis kliiniliselt olulisena ka peale 52 nädalat, kuid vähenes osaliselt Bydureon BCise ravirühmas.

Mõlemas nii Bydureon BCise ja toimeainet koheaselt vabastava eksenatiidi ravirühmas vähenes 28. nädalal patsientide kehakaal võrreldes algväärtusega (tabel 2). Erinevus kahe ravirühma vahel ei olnud oluline. Kehakaalu vähenemine püsis ka 52. nädalal.

Tabel 2. 28-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi ravi Bydureon BCise ja koheaselt vabastava eksenatiidiga kombineerituna ainult dieedi ja füüsilise aktiivsusega või stabiilse annustamisskeemiga veresuhkru sisaldus vähendavate ravimitega (modifitseeritud ravikavatsusega patsiendid¹).

	Bydureon BCise 2 mg QW	Toimeainet koheaselt vabastav eksenatiid 10 µg BID
N	229	146
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algvaartus	8,5	8,5
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE) ²	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Algvaartuse keskmise erinevuse muutus võrreldes toimeainet koheaselt vabastava eksenatiidiga (95% CI)²	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7%³	49	43
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algvaartus	97	97
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE) ²	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Algvaartuse keskmise erinevuse muutus võrreldes toimeainet koheaselt vabastava eksenatiidiga (95 % CI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)²	-1,8 (±0,2)	-1,3(±0,3)
Algvaartuse keskmise erinevuse muutus võrreldes toimeainet koheaselt vabastava eksenatiidiga (95 % CI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW=üks kord nädalas, BID=kaks korda ööpäevas, N=patsientide arv ravirühmas, SE = standardviga, CI= usaldusintervall.

*p väärtus <0,01

¹ Kõik randomiseeritud patsiendid, kes said vähemalt ühe doosi uuritavat ravimit.

² Vähim ruutude keskmised.

³ Viimane hinnatud näitaja (LOCF).

28 nädalat kestnud avatud uuringus (suukaudne ravim-pimemeetod) võrreldi Bydureon BCise-t sitagliptiiniga ja platseeboga. Uuritavad kasutasid metformiini ≥ 1500 mg üks kord päevas. Bydureon BCise kasutamise tõttu vähenes HbA_{1c} võrreldes algväärtust kuni nädalani 28 oluliselt rohkem kui sitagliptiini ja platseebo puhul (tabel 3).

Nii Bydureon BCise kui ka sitagliptiini patsientidel vähenes nädalal 28 kehakaal võrreldes algväärtusega (tabel 3). Erinevus kahe ravirühma vahel ei olnud oluline.

Tabel 3. Ühe 28-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi Bydureon BCise-t sitagliptiiniga ja platseeboga kombineerituna metformiiniga (modifitseeritud ravikavatsusega patsiendid¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptiin 100 mg QD	Platseebo QD
N	181	122	61
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,4	8,5	8,5
Muutus võrreldes algväärtusega (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes sitagliptiiniga (95 % CI)²	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes platseeboga (95 % CI)²	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} \leq 7 %³	43*	32	25
Algväärtus	89	88	89
Muutus võrreldes algväärtusega (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,3)	-1,2 (\pm 0,3)	+0,2 (\pm 0,5)
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes sitagliptiiniga (95 % CI)²	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes platseeboga (95 % CI)²	-1,27# (-2,34, -0,20)		
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes tühja kõhu veresuhkru väärtusega (mmol/l) (\pm SE)²	-1,2 (\pm 0,2)	-0,6 (\pm 0,3)	+0,5 (\pm 0,4)
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes sitagliptiiniga (95 % CI)²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Algväärtuse keskmise erinevuse muutus võrreldes platseeboga (95 % CI)²	-1,71§ (-2,59, -0,83)		

QW=üks kord nädalas, BID=kaks korda ööpäevas, N=patsientide arv ravirühmas, SE = standardviga, CI= usaldusintervall),

* p väärtus < 0,05, **p väärtus < 0,01, # nominaalne p väärtus < 0,05, § nominaalne p väärtus < 0,001.

¹ Kõik randomiseeritud patsiendid, kes said vähemalt ühe doosi uuritavat ravimit.

² Vähim ruutude keskmised.

³ Viimane hinnatud näitaja (LOCF).

Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid

Kahes uuringus täiskasvanutel võrreldi 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi üks kord nädalas ja 5 mcg toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga kaks korda nädalas nelja nädala vältel, millele järgnes 10 mcg toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi annustamine kaks korda ööpäevas. Ühele uuringule, mis kestis 24 nädalat (n=252) ja teisele, mis kestis 30 nädalat (n=295), järgnes avatud jätku-uuring, kus kõiki patsiente raviti 2 mg toimeainet pikaajaliselt vabastava eksenatiidiga üks kord nädalas, järgnevad 7 aastat (n=258). Mõlemas uuringus ilmnis HbA_{1c} vähenemine mõlemas ravirühmas juba esimesel HbA_{1c} ravijärgsel mõõtmisel (Nädal 4 või 6).

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi tulemusena vähenes HbA_{1c} statistiliselt oluliselt võrreldes patsientidega, kellele annustati toimeainet koheselt vabastavat eksenatiidi (tabel 4).

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja koheselt vabastava eksenatiidi osas täheldati mõlemas uuringus uuritavatel kliiniliselt olulist toimet HbA_{1c} osas, olenemata diabeediravi ravi taustteabest.

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ravirühmas saavutas kliiniliselt ja statistiliselt rohkem uuritavaid patsiente kahes uuringus HbA_{1c} vähenemise \leq 7 % või < 7 % võrreldes toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi ravirühmaga (p < 0,05 and p \leq 0,0001 vastavalt).

Mõlemad nii toimeainet prolongeeritult kui ka koheselt vabastava eksenatiidi ravirühma patsientidel esines võrreldes algväärtusega kaalu langus, kuigi erinevused kahe ravirühma vahel ei olnud olulised.

Patsiendid, kes läksid kontrollimata uuringu pikendusfaasis üle toimeainet koheselt vabastavalt eksenatiidilt prolongeeritult vabastavale eksenatiidile nädalal 30 (n=121), saavutasid sama HbA_{1c} -2.0 % paranemise nädalaks 52 võrreldes algväärtusega, kui patsiendid, keda raviti toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga.

Kõik patsientidel, kes tegid läbi kontrollimata uuringu pikendusfaasi kestvusega 7 aastat (n=122 patsienti 258-st, kes olid kaasatud uuringu pikendusfaasi), suurenes järk-järgult alates 52 nädalast HbA_{1c}, mis jäi siiski väiksemaks kui algväärtus pärast 7 aastat -1.5%. Nendel patsientidel püsis kaalulangus ka pärast 7 aastat.

Tabel 4. Kahe uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolongeeritult ja koheselt vabastavat eksenatiidi kombineerituna ainult dieedi ja füüsilise koormusega ja/või metformiini ja/või sulfonüüluurea ja metformiini ja /või tiasolidiindiooniga (ravikavatsus).

24-nädalane uuring	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Toimeainet koheselt vabastav eksenatiid 10 µg kaks korda ööpäevas
N	129	123
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,5	8,4
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95% CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7%	58	30
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	97	94
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-nädalane uuring		
N	148	147
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	102	102
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardviga, CI= usaldusintervall, * p< 0,05, **p< 0,0001

Läbi on viidud 26-nädalane uuring täiskasvanutel, milles 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võrreldi glargiin-insuliiniga üks kord ööpäevas. Võrreldes glargiin-insuliini raviga andis toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid tulemuseks HbA_{1c} olulise muutuse, langetas oluliselt keskmist kehakaalu ja oli seotud väiksema arvu hüpoglükeemiliste episoodidega (tabel 5).

Tabel 5. Ühe 26 nädalat kestnud uuringu tulemused, kus toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi võrreldi glargiin-insuliiniga kombineerituna ainult metformiini või metformiini ja sulfonüüluurea preparaadiga (ravikavatsus).

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Glargiin insuliin¹
N	233	223
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7 %	62	54
Muutus tühjakoju veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Keskmine kehakaal (kg)		
Algväärtus	91	91
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus võrreldes algväärtustega (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = standardviga, CI= usaldusintervall, * p< 0,05

¹Glargiin-insuliini annustati nii, et saavutatav veresuhkru kontsentratsioon oleks 4,0 kuni 5,5 mmol/l (72 kuni 100 mg/dl). Glargiin-insuliini keskmine annus oli ravi alguses 10,1 RÜ päevas, see tõusis glargiin-insuliiniga ravitud patsientidel kuni 31,1 RÜ päevas.

156. nädala tulemused olid kooskõlas tulemustega, mis seisid 26. nädala vahe raportis. Ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiiga parandas glükeemilist kontrolli ja kontrolli kehakaalu üle oluliselt ja püsivalt, võrreldes glargiin-insuliini raviga. 156. nädala ravimohutuse tulemused olid kooskõlas 26. nädala vahe raportis tulemustega.

26-nädalases topeltpimeuuringus täiskasvanutel võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi sitagliptiini ja pioglitasoni maksimaalsete päevaste annustega uuritavatel, kes kasutasid ka metformiini. Kõikides ravigruppides esines algväärtusega võrreldes oluline HbA_{1c} vähenemine. Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid osutus HbA_{1c} muutmisel algväärtusega võrreldes mõjusamaks nii sitagliptiinist kui ka pioglitasonist.

Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid osutus sitagliptiiniga võrreldes tugevamaks kehakaalu vähendajaks. Pioglitasoni grupi patsientidel kehakaal tõusis (tabel 6).

Tabel 6: Ühe 26-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi sitagliptiini ja pioglitasoniga kombineerituna metformiiniga (ravikavatus).

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg	Sitagliptiin 100 mg	Pioglitason 45 mg
N	160	166	165
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,6	8,5	8,5
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes sitagliptiiniga	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes pioglitasoniga	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Muutus tühjakõhu veresuhkru väärtuses (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Keskmine kehakaal (kg)			
Algväärtus	89	87	88
Muutus võrreldes algväärtusega (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95% CI) võrreldes sitagliptiiniga	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Kahe ravimi kasutamise tulemusena saavutatud muutuse keskmine erinevus algväärtuse suhtes (95 % CI) võrreldes pioglitasoniga	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardhälve, CI = usaldus intervall, *p <0,05, **p <0,0001

28 nädalat kestnud topeltpimedas uuringus täiskasvanutel võrreldi metformiinravi saavatel patsientidel toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi eraldi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini monoterapiaga. Algsega võrreldes vähenes glükohemoglobiini (HbA_{1c}) sisaldus kõigis ravirühmades. Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi saanute ravirühmas vähenes HbA_{1c} sisaldus võrreldes algsega suuremal määral kui toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini monoterapiat saanute ravirühmades (tabel 7).

Toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi ja dapagliflosiini kombinatsioonravi langetas patsientide kehakaalu oluliselt võrreldes kummagi ravimi monoterapiaga (tabel 7).

Tabel 7. 28 nädalat kestnud uuringu tulemused, kus võrreldi kombineeritud ravi toimeainet prolongeeritud vabastava eksenatiidi ja dapaglifloosiiniga ning ravi ainult toimeainet prolongeeritud vabastava eksenatiidiga ja ravi ainult dapaglifloosiiniga, kombinatsioonis metformiinraviga (ravikavatsusega patsientidel).

	Toimeainet prolongeeritud vabastav eksenatiid 2 mg QW + Dapaglifloosiin 10 mg QD	Toimeainet prolongeeritud vabastav eksenatiid 2 mg QW + platseebo QD	Dapaglifloosiin 10 mg QD + platseebo QW
N	228	227	230
Keskmine HbA_{1c} (%)			
Algne	9,3	9,3	9,3
Muutus võrreldes algsega (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Patsiendid (%), kes saavutasid <7%-lise HbA_{1c}	45	27	19
Paastu plasma glükoosi sisalduse keskmine muutus võrreldes algsega (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
2 tunni einejärgse plasma glükoosisisalduse keskmine muutus võrreldes algsega (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Keskmine kehakaal (kg)			
Algne	92	89	91
Muutus võrreldes algsega (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Kombinatsiooni ja üksiku toimeaine vaheline keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=üks kord nädalas, QD = ööüks kord päevas, SE=standardhälve, CI = usaldusvahemik, N=patsientide arv.

^aVähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA1c algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0%), nädal ja nädala seotus ravitulemusega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus.

p* < 0.01, *p* < 0.001.

Kõik *p*-väärtused on korrigeeritud mitmese testimise suhtes.

Analüüsist on välja jäetud mõõtmised, mis on sooritatud päästeravi järel ja pärast uuringuravimi võtmise enneaegset katkestamist.

28-nädalases topelpimedas uuringus täiskasvanutel, kus toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi koos insuliinglargiiniga või koos metformiiniga, võrreldi platseebot koos insuliinglargiiniga või koos metformiiniga. Insuliinglargiini annustati saavutamaks paastuplasma glükoosisisalduse väärtuseid 4,0 kuni 5,5 mmol/l (72 kuni 99 mg/dl). Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiid näitas paremat tulemust võrreldes platseeboga, vähendades HbA1c väärtuseid algtasemest kuni 28. nädalani (tabel 8).

Toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiid oli võrreldes platseeboga efektiivsem kehakaalu vähendamisel 28. nädalal (tabel 8).

Tabel 8: Ühe 28-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi ravi toimeainet prolongeeritult vabastavat eksenatiidi *versus* platseebo, kombinatsioonis ainult insuliinglargiiniga või metformiiniga (ravikavatsuslikud patsiendid)

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg + insuliinglargiin^a	Platseebo + glargiin-insuliin^a
N	230	228
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algne väärtus	8,5	8,5
Muutus võrreldes algsega (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patsiendid (%), kes saavutasid ≤7%-lise HbA_{1c}	33*	7
Keskmine kehakaal (kg)		
Algne väärtus;	94	94
Muutus võrreldes algsega (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
2 tunni einejärgse plasma glükoosi sisalduse muutus võrreldes algsega (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=patsientide arv igas ravigrupis, SE = standardhälve, CI= usaldusvahemik, **p*-väärtus <0.001 (korrigeeritud mitmese testimise suhtes).

^a. Vähimruutude keskmise muutus keskmises insuliini annuses oli 1,6 ühikut toimeainet prolongeeritult vabastavas eksenatiidi grupis ja 3,5 ühikut platseebogrupis.

^b. Vähimruutude kohandatud keskmine (*LS Means*) ja ravirühmade erinevus(ed) muutuses võrreldes algväärtusega 28. nädalal modelleeriti, kasutades kordusmõõtmistega segamudelit (MMRM, *mixed model with repeated measures*), mille fikseeritud teguriteks olid ravi, piirkond, HbA1c algväärtuse kiht (< 9,0% või ≥ 9,0%), SU (sulfonüüluurea) algväärtuse kiht (jah vs. ei), nädal ja nädala seotus ravitulemusega (*treatment by week interaction*) ning kovariandiks algväärtus. 2

tunni einejärgse plasma glükoosi sisalduse absoluutne muutus 28. nädalal on modelleriti sarnaselt, kasutades ANCOVA't.

- c. Kõik puuduva tulemusnäitajaga patsiendid on märgitud ravile allumatuteks.
- d. Peale standardset toidutaluvuse testi.

Analüüsid välistavad mõõtmised peale päästeravi ja peale uuringuravimi võtmise katkestamist.

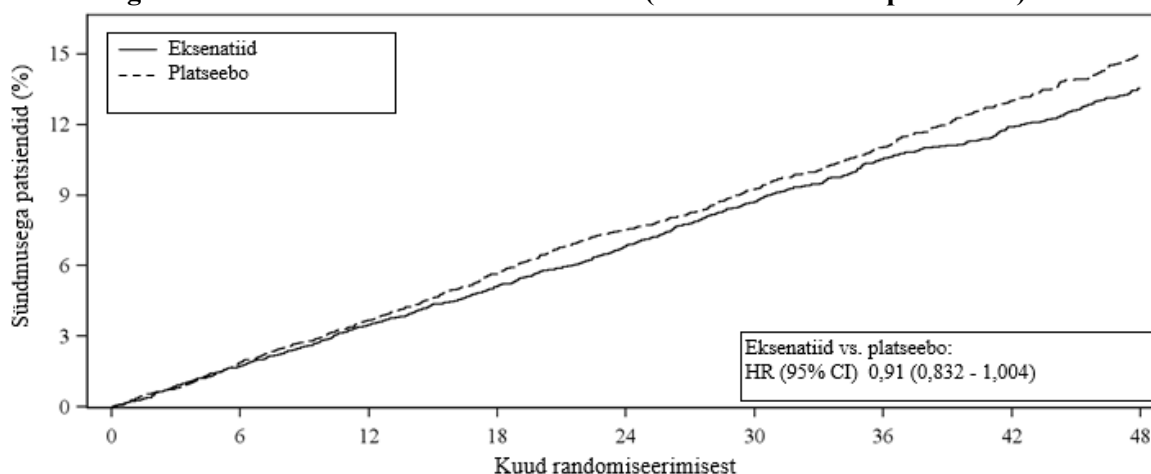
Südame-veresoonkonna hindamine

EXSCEL oli pragmaatiline südame-veresoonkonna ravitulemite uuring 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kelle puhul oli tegemist mistahes südame-veresoonkonna riski tasemega. Kokku randomiseeriti 14 752 patsienti suhtes 1 : 1 saama ravi toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg annusega üks kord nädalas või platseeboga, mis lisati senisele tavaravile ja võis hõlmata ka SGLT2 inhibiitoreid. Patsiente jälgiti tavapärase kliinilise praktika põhjal mediaankestusega 38,7 kuud ning ravi kestuse mediaan oli 27,8 kuud. Elulemuse seisund oli uuringu lõpus teada vastavalt 98,9%-il patsientidest toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi rühmas ja 98,8%-il patsientidest platseeborühmas. Patsientide keskmine vanus oli uuringu alguses 62 eluaastat (8,5% patsientidest ≥ 75 eluaastat). Umbes 62% patsientidest olid mehed. Keskmine kehamassiindeks (KMI) oli $32,7 \text{ kg/m}^2$ ja keskmine diabeedi kestus 13,1 aastat. Keskmine HbA_{1c} väärtus oli 8,1%. Ligikaudu 49,3%-il patsientidest oli kerge neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus ehk eGFR ≥ 60 kuni $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja 21,6%-il oli mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (eGFR ≥ 30 kuni $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 26,9%-il patsientidest ei olnud varem südame-veresoonkonna sündmust esinenud ja 73,1%-il patsientidest oli varem esinenud vähemalt üks südame-veresoonkonna sündmus.

Esmane ohutuse (samaväärsuse) ja tõhususe (paremuse) tulemusnäitaja EXSCEL uuringus oli aeg esimese kinnitatud olulise soovimatu kardialse sündmuseni (MACE): südame-veresoonkonnast tingitud surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult. Kõigil põhjustel suurem oli esimesena hinnatud teisene tulemusnäitaja.

Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid ei suurendanud 2. tüüpi diabeediga patsientidel nende senisele tavaravile lisamisel platseeboga võrdluses südame-veresoonkonna riski (HR: 0,91; 95% CI: 0,832;– 1,004; $p < 0,001$ samaväärsuse puhul; vt joonis 1). Eelmäaratletud alamrühma analüüsis uuringus EXSCEL oli MACE HR patsientidel, kellel oli uuringueelne eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 0,86 (95% CI: 0,77...0,97) ja patsientidel, kellel oli uuringueelne eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 1,01 (95% CI: 0,86...1,19). Esmase liittulemusnäitaja ja teiseste südame-veresoonkonna tulemusnäitajate tulemused on esitatud joonisel 2.

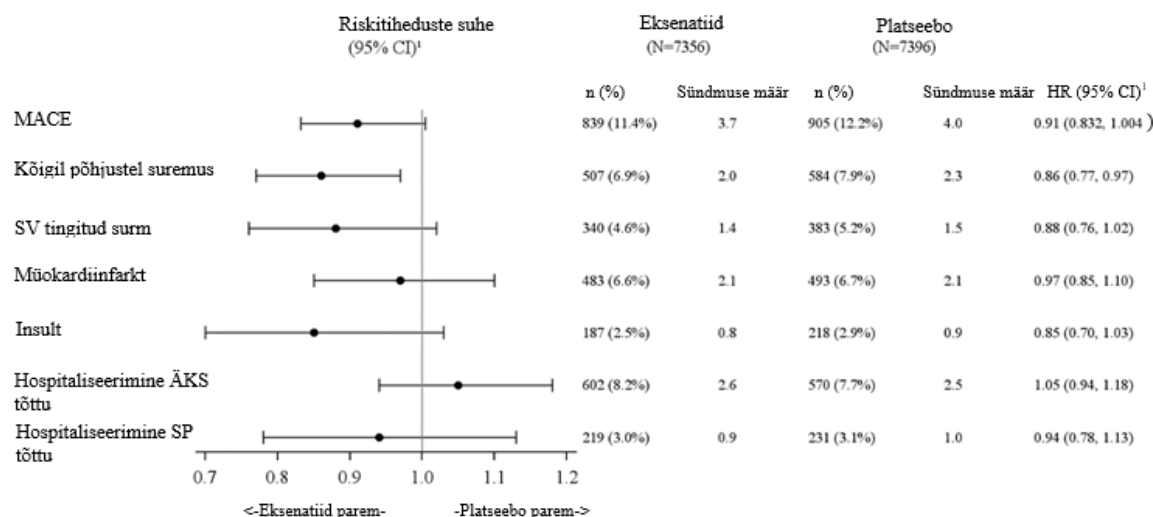
Joonis 1: Aeg esimese kinnitatud MACE sündmuseni (ravikavatsuslikud patsiendid)



	Riskiga patsientide arv								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatiid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Platseebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik

Joonis 2: Blobogramm: esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs (ravikavatsuslikud patsiendid)



ÄKS = äge koronaarsündroom; CI = usaldusvahemik; SV = südame-veresoonkonna; SP = südamepuudulikkus; HR = riskitiheduste suhe; MACE = oluline soovimatu kardiaalne sündmus; MI = müokardiinfarkt; n = sündmusega patsientide arv; N = patsientide koguarv ravirühmas.

¹ HR (aktiivravi/platseebo) ja CI põhinevad Coxi võrdeliste riskide mudelil, stratifitseerituna varasema südame-veresoonkonna sündmuse alusel ning kasutades ravirühma üksnes uurimusliku muutujana.

Vajadus hüperglükeemiavastase lisaravimi järele vähenes toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi rühmas 33% (ekspositsioonile kohandatud esinemus 10,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes platseeborühmaga (ekspositsioonile kohandatud esinemus 15,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Uuringu vältel täheldati ka HbA_{1c} väärtuse vähenemist, kusjuures keskmine erinevus ravirühmade vahel oli -0,53% (toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid vs. platseebo).

Kehakaal

Kõikides toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga tehtud uuringutes on täheldatud kehakaalu vähenemist võrreldes algväärtusega. Kehakaal vähenes sõltumata iivelduse esinemisest, kuid patsientidel, kellel esines iiveldust, oli kehakaalu langus suurem (keskmine vähenemine -1,9 kg kuni -5,2 kg iivelduse korral, -1,0 kg kuni -2,9 kg ilma iivelduseta).

Plasma/seerumi glükoosisisaldus

Ravi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidiga andis tulemuseks plasma/seerumi glükoosisisalduse olulise vähenemise, mida täheldati juba 4 nädalat pärast ravi alustamist. Platseebokontrolliga uuringus insuliinlarginiga oli muutus 28. nädalal võrreldes algsega paastuplasma glükoosi väärtuses -0,7 mmol/l toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi grupis ja -0,1 mmol/l platseebogrupis.

Lisaks täheldati postprandiaalse veresuhkru langust. Tühjakõhu plasma veresuhkru väärtuste paranemine kestis 52 nädalat.

Beetarakkude funktsioon

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi kliinilised uuringud on näidanud beetarakkude funktsiooni paranemist, hindamiseks kasutati homeostaasimudeli hinnangut (HOMA-B). Toime beetarakkudele säilis 52 nädala jooksul.

Vererõhk

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi preparaatidega tehtud uuringutes täheldati süstoolse vererõhu langust (0,9 mmHg kuni 4,7 mmHg). 30-nädalases toimeainet koheselt vabastava eksenatiidiga tehtud võrdlusuuringus täheldati nii toimeainet prolungeeritult kui ka koheselt vabastava eksenatiidi puhul märkimisväärset süstoolse vererõhu langust võrreldes algväärtusega (vastavalt 4,7±1,1 mmHg ja 3,4±1,1 mmHg). Kahe ravi vahel ei olnud märkimisväärseid erinevusi. Vererõhunäitajate paranemine säilis 52 nädala jooksul.

Platseebokontrolliga uuringus glargiin-insuliiniga oli muutus 28. nädalal võrreldes algsega süstoolse vererõhu väärtuses -2,6 mmHg toimeainet prolungeeritult vabastavat eksenatiidi grupis ja -0,7 mmHg platseebogrupis.

Toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi ja dapaglifloosiini kombinatsioonravi tulemusena langes 28. nädalal süstoolse vererõhk märkimisväärselt $-4,3 \pm 0,8$ mmHg võrreldes toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) või dapaglifloosiini monoterapiatulemustega $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Lipiidid paastuseerumis

Toimeainet prolungeeritult vabastaval eksenatiidil ei ole täheldatud negatiivset mõju lipiidide parameetritele.

Lapsed

Üks kord nädalas manustatava, toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiidi 2 mg ja platseebo efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mida raviti ainult dieedi ja füüsilise koormusega või kombinatsioonis stabiilses annuses suukaudsete diabeedivastaste ravimitega ja/või insuliiniga. 24 nädala pärast oli toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid HbA_{1c} vähendamisel parem kui platseebo (tabel 7).

Tabel 9. Ühe 24-nädalase uuringu tulemused, kus võrreldi toimeainet prolungeeritult vabastava eksenatiid *versus* platseebo toimet noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel (ravikavatsuslik populatsioon)

	Toimeainet prolungeeritult vabastav eksenatiid 2 mg ÜKS KORD NÄDALAS	Platseebo ÜKS KORD NÄDALAS
Ravikavatsuslik populatsioon (N)	58	24
Keskmine HbA_{1c} (%)		
Algne	8,11	8,22
Muutus võrreldes algsega (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega <i>vs.</i> platseebo (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Keskmine paastuplasma glükoos (mmol/l)		
Algne	9,24	9,08
Muutus võrreldes algsega (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega <i>vs.</i> platseebo (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Keskmine kehakaal (kg)		
Algne	100,33	96,96
Muutus võrreldes algsega (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Ravi keskmine erinevus muutuses võrreldes algsega <i>vs.</i> platseebo (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
HbA_{1c} < 7,0% saavutanute osakaal	31,0%	8,3%

	Toimeainet prolongeeritult vabastav eksenatiid 2 mg ÜKS KORD NÄDALAS	Platseebo ÜKS KORD NÄDALAS
HbA_{1c} ≤ 6,5% saavutanute osakaal	19,0%	4,2%
HbA_{1c} < 6,5% saavutanute osakaal	19,0%	4,2%

*p = 0,012

^a Algsete väärtuste muutused vähimruutude (LS) kohandatud keskmisena ja erinevused rühmade vahel on struktureerimata kovariatsioonimaatriksit kasutades modelleeritud MMRM-i abil, mille fikseeritud tegurid olid ravirühm, piirkond, visiit, ravirühma ja visiidi koosmõju, algne HbA_{1c} väärtus ja algse HbA_{1c} ja visiidi koosmõju.

^b Algsete väärtuste muutused vähimruutude (LS) kohandatud keskmisena ja erinevused rühmade vahel on struktureerimata kovariatsioonimaatriksit kasutades modelleeritud MMRM-i abil, mille fikseeritud tegurid olid ravirühm, piirkond, visiit, ravirühma ja visiidi koosmõju, algne väärtus, söelumisaegne HbA_{1c} väärtus (< 9,0% või ≥ 9,0%) ning algse väärtuse ja visiidi koosmõju.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Eksenatiidi imendumine põhineb toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi pikendatud vabanemisajaga koostisel. Vereringesse imendunud eksenatiid jaotub ja elimineerub vastavalt teadaolevatele süsteemsetele farmakokineetilistele omadustele (kirjeldatakse käesolevas jaotises).

Imendumine

Pärast 2 mg Bydureon BCise manustamist kord nädalas ületab eksenatiidi keskmine kontsentratsioon 2 nädala jooksul minimaalse efektiivse kontsentratsiooni (~50 pg/ml) ning 8 nädala jooksul eksenatiidi keskmine plasmakontsentratsioon järk-järgult suureneb. Järgnevalt püsis eksenatiidi kontsentratsioon ligikaudu 153-208 pg/ml juures, mis näitas, et ühtlane kontsentratsioon oli saavutatud. Annuste vaheajal säilisid eksenatiidi ühtlased kontsentratsioonid ühe nädala jooksul, minimaalse tippkontsentratsiooniga ja kergete kõikumistega keskmisest terapeutilisest kontsentratsioonist.

Jaotumine

Pärast eksenatiidi ühekordse annuse nahaalust manustamist on eksenatiidi jaotusruumala 28 l.

Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Mittekliinilised uuringud on näidanud, et eksenatiid elimineerub eeskätt glomerulaarse filtratsiooni teel, millele järgneb proteolüütiline lõhustumine. Eksenatiidi keskmine kliirens on 9 l/h. Need eksenatiidi farmakokineetika näitajad ei olene annusest. Eksenatiidi keskmine plasmakontsentratsioon jäi alla minimaalselt tuvastatavat kontsentratsiooni umbes 10 nädalat pärast ravi lõpetamist toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiga.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Bydureon BCise manustamisel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ei täheldatud eksenatiidi püsikontsentratsioonide juures kliiniliselt olulisi erinevusi või talutavust (eGFR 30 to 89 ml/min/1.73m²), võrreldes patsientidega, kellel on normaalse neerufunktsioon.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidega ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Kuna eksenatiid puhastub eeskätt neerude kaudu, siis maksa funktsioonihäire tõenäoliselt eksenatiidi kontsentratsiooni veres ei mõjusta.

Sugu, rass ja kehakaal

Sool, rassil ja kehakaalul ei ole kliiniliselt olulist mõju eksenatiidi farmakokineetikale.

Eakad

Eakate populatsiooni kohta on vähe andmeid, kuid need ei viita olulisele eksenatiidi ekspositsiooni muutusele seoses kõrgema eaga kuni umbes 75 aasta vanustel.

Toimeainet koheselt vabastava eksenatiidi farmakokineetilises uuringus 2. tüüpi diabeediga patsientidel andis eksenatiidi (10 µg) manustamine tulemuseks eksenatiidi AUC keskmise tõusu 36 % võrra 15 eakal vanuses 75 kuni 85 aastat, võrreldes 15 45- kuni 65-aastase uuritavaga (vt lõik 4.2).

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 2. tüüpi diabeediga, madala ADA-tiitriga noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel näitas, et toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidi (2 mg) manustamise tulemusel saavutatud ekspositsioon oli samasugune kui täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimeainet koheselt või prolongeeritult vabastava eksenatiidi preparaatidega läbi viidud farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ja hiirtel on leitud pikatoimelise GLP-1 retseptori agonistidega kilpnäärme tuumoreid. Kaheaastases toimeainet prolongeeritult vabastava eksenatiidiiga läbi viidud kartsinogeensuse uuringus rottidel täheldati inimese ≥ 2 kordse süsteemse ekspositsiooni annustes, põhinedes AUC-le, C-rakuliste adenoomide ja C- rakuliste kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole hetkel teada.

Eksenatiidi loomuringutes ei leitud otsest kahjulikku toimet fertiilsusele; eksenatiidi suured annused põhjustasid toimeid skeletile ning vähendasid loote ja vastsündinu kaaluivet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

polü (D,L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

Keskmise ahelaga triglütseriidid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Pen-süstlit võib enne kasutamist hoida kuni 4 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstlit tuleb säilitada horisontaalasendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suspensioon on 2 ml I tüüpi klaasist kolbampullis, mille üks ots on suletud (bromobutüül) kummist korgi/kombinatsioonkorgi (combiseal), ja teine kummist kolviga (bromobutüül). Valmisravim koosneb suspensiooniga täidetud kolbampullist, mis on monteeritud süstevahendile. Pen-süstel sisaldab intergreeritud nõela.

Pakendi suurused: 4 üheannuselise pen-süstli (BCise) ja multipakend, kus on 12 (3 x 4 pakendit) üheannuselise pen-süstli (BCise).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Pen-süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Patsiente ja hooldajaid õpetab nende meditsiinitöötaja.

Enne süstimist võtke BCise pen-süstel välja külmkapist ning hoidke teda horisontaalasendis vähemalt 15 minutit. Suspensiooni segamiseks raputage seda kõvasti vähemalt 15 sekundit. Enne kasutamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Suspensiooni tohib kasutada ainult siis, kui see on ühtlaselt segunenud, valge kuni tuhmvalge ja hägune ning pen-süstli külgedelt, alt ja ülevalt ei paista enam valget ravimit. Kui suspensioon on täielikult segunenud, tuleb süstel koheselt ettevalmistada ning süstida suspensioon subkutaanselt. Lisateabe saamiseks suspensiooni ja manustamise kohta palun lugege pakendi infolehte ja kasutusjuhendit.

Patsienti tuleb juhendada nõelaga varustatud pen-süstlit ohutult ära viskama pärast iga süstimist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/005-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

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

Ravimi pakendi infoleht peab sisaldama selle ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nime ja aadressi.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pakendis 4 üheannuselist komplekti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
eksenatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 2 mg eksenatiidi.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Igas karbis on 4 üheannuselist komplekti:

1 üheannuseline komplekt sisaldab:

1 viaal, mis sisaldab 2 mg eksenatiidi

1 eeltäidetud süstal 0,65 ml lahustiga

1 viaali ühenduslülili

2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.

Subkutaanne.

Bydureoni tuleb süstida kohe pärast süstesuspensiooni valmistamist.

Kasutamiseks kord nädalas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Komplekti võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Bydureon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakend, sisepakendis 3 x(4 üheannuselist komplekti) – ilma blue box'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
eksenatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 2 mg eksenatiidi.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
3 x (4 üheannuselist komplekti) sisaldava multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
Igas karbis on 4 üheannuselist komplekti:
1 üheannuseline komplekt sisaldab:
1 viaal, mis sisaldab 2 mg eksenatiidi
1 eeltäidetud süstal 0,65 ml lahustiga
1 viaali ühenduslüli
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
Subkutaanne.
Bydureoni tuleb süstida kohe pärast süstesuspensiooni valmistamist.
Kasutamiseks kord nädalas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Komplekti võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Bydureon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pakendis 3 x (4 üheannuselist komplekti) – blue box´iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti eksenatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 2 mg eksenatiidi.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti 3 x (4 üheannuselist komplekti) sisaldava multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
Subkutaanne.
Bydureoni tuleb süstida kohe pärast süstesuspensiooni valmistamist.
Kasutamiseks kord nädalas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Komplekti võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bydureon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Bydureon, 2 mg süstesuspensiooni pulber
eksenatiid
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg

6. MUU

AstraZeneca AB

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
LAHUSTI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Bydureoni lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,65 ml

6. MUU

AstraZeneca AB

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pakendis 4 üheannuselise pensüstli

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritud vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti pensüstlis eksenatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pensüstel sisaldab 2 mg eksenatiidi. Pärast lahustamist on manustatavas annuses 2 mg eksenatiidi 0,65 ml lahustis.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdiveinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi
naatriumhüdrokksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritud vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
4 üheannuselise pensüstli
1 varusüstenõel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks
Bydureoni tuleb süstida kohe pärast segamist
Kasutamiseks kord nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pensüstleid võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Bydureon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakend, sisepakendis 3 x(4 üheannuselist pensüstlit) – ilma blue box´ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti pensüstlis eksenatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pensüstel sisaldab 2 mg eksenatiidi. Pärast lahustamist on manustatavas annuses 2 mg eksenatiidi 0,65 ml lahustis.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi
naatriumhüdrosiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
4 pensüstlit ühekordseks kasutamiseks. Multipakendi osa, mitte müüa eraldi.
1 varusüstenõel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
Subkutaanne
Bydureoni tuleb süstida kohe pärast segamist.
Kasutamiseks kord nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pensüstleid võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bydureon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pakendis 3 x (4 üheannuselist pensüstlit) – blue box´iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti pensüstlis eksenatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pensüstel sisaldab 2 mg eksenatiidi. Pärast lahustamist on manustatavas annuses 2 mg eksenatiidi 0,65 ml lahustis.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)
sahharoos

Lahusti

naatriumkarmelloos
naatriumkloriid
polüsorbaat 20
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat
dinaatriumfosfaatheptahüdraat
süstevesi
naatriumhüdrosiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
Multipakend: 12 (3 pakki, igas 4) üheannuselist pensüstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Bydureoni tuleb süstida kohe pärast segamist.
Kasutamiseks kord nädalas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Komplekti võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bydureon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PENSÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
eksenatiid
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg

6. MUU

AstraZeneca AB

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (PAKENDIS 4 ÜHEANNUSELIST PENSÜSTLIT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis exenatidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 2 mg eksenatiid 0,85 ml lahustis.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)

sahharoos

Lahusti

keskmise ahelaga triglütseriidid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

4 üheannuselise pen-süstli (BCise)

BCise

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamiseks kord nädalas.

Enne kasutamist kõvasti loksutada.

Bydureoni tuleb süstida kohe pärast segamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Pen-süstlit võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstlit tuleb säilitada lamavas asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bydureon bcise

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKEND, SISEPAKENDIS 3 X(4 ÜHEANNUSELIST PEN-SÜSTLIT) – ILMA BLUE BOX'ITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis exenatidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 2 mg eksenatiidi 0,85 ml lahustis.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)

sahharoos

Lahusti

keskmise ahelaga triglütseriidid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

4 üheannuselise pen-süstli (BCise). Multipakendi osa, mitte müüa eraldi.

BCise

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamiseks kord nädalas.

Enne kasutamist kõvasti loksutada.

Bydureoni tuleb süstida kohe pärast segamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Pen-süstlit võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstlit tuleb säilitada lamavas asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bydureon bcise

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKEND, VÄLISPAKENDIS 3 X (4 ÜHEANNUSLEIST PEN-SÜSTLIT) – BLUE BOX'IGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis exenatidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 2 mg eksenatiidi 0,85 ml lahustis.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber

polü (D, L-laktiid-ko-glükoliid)

sahharoos

Lahusti

keskmise ahelaga triglütseriidid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Multipakend: 12 (3 x 4 pakendit) üheannuselist pen-süstlit (BCise).

BCise

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Järgige kasutusjuhendit oma annuse ettevalmistamiseks ja süstimiseks.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamiseks kord nädalas.

Enne kasutamist kõvasti loksutada.

Bydureoni tuleb süstida kohe pärast segamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Pen-süstlit võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstlit tuleb säilitada lamavas asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/696/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bydureon bcise

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
exenatidum
s.c.
BCise

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg

6. MUU

AstraZeneca AB

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti eksenatiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bydureon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bydureoni kasutamist
3. Kuidas Bydureoni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bydureoni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bydureon ja milleks seda kasutatakse

Bydureon sisaldab toimeainet eksenatiidi. See on süstitav ravim, mida kasutatakse täiskasvanuil, noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel 2. tüüpi suhkurtõve korral veresuhkru reguleerimiseks.

Seda ravimit kasutatakse koos teiste suhkurtõve ravimitega, nt metformiiniga, sulfonüüluurea preparaatidega, tiasolidiindioonidega (kombinatsioonravi tiasolidiindioonidega on uuritud ainult täiskasvanutel) ja SGLT2 inhibiitoritega ja/või pika toimeajaga insuliiniga. Teie arst on teile välja kirjutanud selle ravimi kui täiendava ravimi, mis aitab teil veresuhkru taset reguleerida. Jätkake ka edaspidi oma dieedi ja füüsilise koormuse järgimist.

Teil on suhkurtõbi, kuna teie organism ei tooda piisavalt insuliini teie veresuhkru taseme reguleerimiseks või teie organism ei ole võimeline insuliini õigesti kasutama. See ravim aitab teie organismil insuliini tootmist suurendada, kui teie veresuhkru tase on kõrge.

2. Mida on vaja teada enne Bydureoni kasutamist

Bydureoni ei tohi kasutada

- kui olete eksenatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun rääkige oma arsti, apteekri või diabeediõega enne Bydureoni kasutamist või selle ajal:

- Kui te kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea preparaadiga, kuna võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia). Kontrollige regulaarselt oma veresuhkrut. Kui te ei tea täpselt, kas mõni teie ravimitest sisaldab sulfonüüluurea preparati, siis küsige seda arstilt, apteekrilt või diabeediõelt.
- Kui teil on 1. tüüpi diabeet või diabeetiline ketoatsidoos, sest sel juhul ei tohi seda ravimit kasutada.
- Kuidas süstida seda ravimit. Seda ravimit tuleb süstida naha alla, mitte veeni ega lihasesse.

- Kui teil esineb raskeid häireid mao tühjenemise (sh mao lõtvumine) või seedimise osas, sest siis ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav. Selle ravimi toimeaine aeglustab mao tühjenemist, mistõttu toit läbib magu aeglasemalt.
- Kui teil on kunagi olnud kõhunäärmepõletik (pankreatiit) (vt lõik 4).
- Kui teie kehakaal langeb liiga kiiresti (rohkem kui 1,5 kg nädalas), rääkige sellest oma arstiga, kuna see võib põhjustada probleeme, nagu sapikivid.
- Kui te põete raskekujulist neeruhaigust või saate dialüüsravi, sest siis ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Bydureon ei ole insuliin ja seetõttu ei tohi seda kasutada insuliini aseainena.

Lapsed ja noorukid

Bydureoni tohivad kasutada noorukid ning 10-aastased ja vanemad lapsed. Andmed selle ravimi kasutamise kohta alla 10-aastastel lastel puuduvad.

Muud ravimid ja Bydureon

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid, eriti:

- teisi ravimeid, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks, nagu Bydureonile sarnaselt toimivad ravimid (nt liraglutiid või teised eksenatiidi sisaldavad ravimid), sest nende kasutamine koos Bydureoniga ei ole soovitatav.
- ravimeid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks (antikoagulandid), nt varfariin, kuna teid on vaja täiendavalt jälgida INR (vere hüübivuse näitaja) muutuste suhtes selle ravimi kasutamise alguses.
- ravim, mis sisaldab sulfonüüluureat, kuna Bydureoniga kombineeritult võib tekkida madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia).
- kui te kasutate insuliini, räägib arst teile, kuidas insuliini annust vähendada, ning soovib teil oma veresuhkru taset sagedamini jälgida, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkru tase) ja diabeetilist ketoatsidoosi (diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui organism ei suuda insuliinipuuduse tõttu glükoosi lagundada).

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada teie veel sündimata last, seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada raseduse ajal ega vähemalt kolme kuu jooksul enne planeeritud rasedust.

Ei ole teada, kas eksenatiid eritub rinnapiima. Seda ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, et mitte rasestuda ravi jooksul selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea preparaadiga, võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia). Hüperglükeemia võib vähendada teie kontsentreerumisvõimet. Palun pidage seda võimalikku seisundit meeles igas olukorras, kus te võite ohustada teisi või ennast (nt autojuhtimisel või masinate kasutamisel).

Oluline teave mõningate Bydureoni koostisainete suhtes

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Bydureoni kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või diabeediõde on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, diabeediõde või apteekriga.

Seda ravimit tuleb manustada kord nädalas suvalisel kellaajal koos toiduga või ilma.

See ravim süstitakse naha alla (subkutaanne süst) kas kõhu-, reie- või õlavarre tagakülje piirkonnas. Ärge süstige veeni või lihasesse.

Te võite igal nädalal kasutada sama kehapiirkonda. Muutma peate süstekohta antud piirkonnas.

Ärge kunagi segage insuliini ja Bydureoni ühes süstlas. Kui te peate endale süstima samal ajal mõlemat ravimit, siis kasutage kahte erinevat süstalt. Te võite kasutada süstimiseks sama kehapiirkonda (näiteks kõhupiirkonda), aga te ei tohi süstida neid ravimeid üksteisega kõrvuti.

Kontrollige regulaarselt oma veresuhkrut; see on eriti oluline juhul, kui võtate ka sulfonüüluurea preparaati.

Bydureoni süstimisel järgige pakendis olevat kasutusjuhendit

Enne selle ravimi esmakordset kasutamist õpetab teid raviv arst või diabeediõde teile, kuidas seda süstida.

Enne alustamist kontrollige, et süstlas olev vedelik oleks selge ja et seal poleks osakesi. Pärast valmissegamist tohib suspensiooni kasutada vaid juhul, kui segu on valge kuni tuhmvalge ja hägune. Kui näete viaali külgedele või põhja jäänud pulbrikogumeid, EI OLE ravim hästi segatud. Raputage jõuliselt, kuni see on hästi segunenud.

Seda ravimit tuleb süstida kohe pärast pulbri ja lahusti segamist.

Iga süste korral kasutage uut nõela ning pärast kasutamist hävitage see turvalisust silmas pidades, nagu teile on õpetanud teie arst või diabeediõde.

Kui te kasutate Bydureoni rohkem kui ette nähtud

Kui kasutate seda ravimit liiga palju, palun konsulteerige kõigepealt oma arstiga, kuna te võite vajada meditsiinilist abi. Liiga suur annus seda ravimit võib põhjustada iiveldust, oksendamist, pearinglust või madala veresuhkruga seotud sümptomeid (vt lõik 4).

Kui te unustate Bydureoni kasutada

Te võiksite valida ühe päeva, mil hakkate edaspidi Bydureoni süstima.

Kui teil sel päeval süstimine vahele jääb ja järgmise süstimiseni jääb veel kolm päeva, siis süstige vahelejäänud annus niipea, kui see on võimalik. Järgmise süstimise võite teha tavapärasel süstimispäeval.

Kui teil sel päeval süstimine vahele jääb ja järgmise süstimiseni jääb ainult üks või kaks päeva, siis jätke see annus vahele ja süstige järgmine annus ettenähtud ajal. Te võite valitud süstimispäeva ka muuta, kuid kahe süstimise vahele peab alati jääma kolm päeva.

Kolme päeva jooksul ärge kahte Bydureoni süsti tehke.

Kui te pole kindel, et saite Bydureoni terve annuse

Kui te pole kindel, et olete saanud kogu annuse, ärge teist annust seda ravimit süstige, tehke süst järgmisel nädalal, nagu plaanitud.

Kui te lõpetate Bydureoni kasutamise

Kui teile tundub, et peate selle ravimi kasutamise lõpetama, pöörduge palun esmalt arsti poole. Selle ravimi kasutamise lõpetamine võib mõjutada teie veresuhkru taset.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täheldatud on (harva) **raskeid allergilisi reaktsioone** (anafülaksia) (esinevad kuni 1 isikul 1000-st).

Kui teil esineb alljärgnevaid sümptomeid, pöörduge viivitamatult arsti poole:

- näo, keele või kõri turse (angioödeem),
- ülitundlikkus (lööbed, sügelus ja kiire turse kaela, näo, suu või kõri kudedes),
- neelamisraskus,
- nõgestõbi ja hingamisraskused.

Kõhunäärme põletiku juhtumeid (pankreatiiti) on täheldatud aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st) patsientidel, kes kasutasid seda ravimit. Pankreatiit võib olla raske ja eluohtlik seisund.

- Rääkige oma arstile, kui olete varem pankreatiiti põdenud, teil on sapikivid, olete alkohoolik või teil on väga kõrge triglütseriidide sisaldus veres. Need seisundid suurendavad pankreatiidi tekkeriski või selle taastekke riski, sõltumata sellest, kas kasutate seda ravimit või mitte.
- **KATKESTAGE** selle ravimi kasutamine ja konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil tekib **raske ja püsiv** kõhuvalu, koos oksendamisega või ilma, sest teil võib olla kõhunäärme põletik (pankreatiit).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad sagedamini kui 1 isikul 10-st)

- iiveldus (iiveldust esineb kõige sagedamini ravi alustamise ajal selle ravimiga, kuid enamikul patsientidest taandub see aja jooksul),
- kõhulahtisus,
- hüpotükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos sulfonüüluureat sisaldava ravimiga.

Kui seda ravimit kasutatakse koos ravimiga, mis sisaldab **sulfonüüluurea** preparaati, võivad tekkida veresuhkru languse (hüpotükeemia, mis on enamasti kerge kuni mõõdukas) episoodid. Selle ravimi kasutamisel võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamine. Liiga madala veresuhkru sümptomiteks võivad olla peavalu, uimasus, nõrkus, pearinglus, segasus, ärritatavus, nälg, kiire südamerütm, higistamine ja närvilisus. Arst peab teile rääkima, mida liiga madala veresuhkru korral ette võtta.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 isikul 10-st)

- hüpotükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos insuliiniga,
- pearinglus,
- peavalu,
- oksendamine,
- energia ja jõu puudumine,
- väsimus (jõuetus),
- kõhukinnisus,
- valu kõhupiirkonnas,
- kõhupuhitus,
- seedimatus,
- kõhupuhitus (soolegaasid),
- kõrvetised,
- isulangus,

See ravim võib vähendada isu, söödava toidu kogust ja kehakaalu.

Kui teie kehakaal langeb liiga kiiresti (rohkem kui 1,5 kg nädalas), rääkige sellest oma arstiga, kuna see võib põhjustada probleeme, nagu sapikivid.

- süstekoha reaktsioonid.

Kui teil tekib süstekoha reaktsioon (punetus, lööve või sügelemine), võite küsida arstilt nõu, kuidas neid sümptomeid leevendada. Pärast süsti võite märgata või tunda naha alla väikest mügarikku; see möödub 4-8 nädalaga. Te ei tohi ravi lõpetada.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- neerufunktsiooni langus,
- veetustumine ehk dehüdratsioon, mõnikord neerufunktsiooni langus,
- soolesulgus (soole ummistus),
- rõhitised,
- ebataoline maitse suus,
- suurenenud higistamine,
- juuste väljalangemine,
- unisus,
- mao aeglustunud tühjenemine,
- sapipõie põletik,
- sapikivid.

Harva esinevad kõrvaltoimed

- ebakindel tunne.

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lisaks on teatatud mõnest teisest kõrvaltoimest:

- trombotsüütide vähesuse tõttu tavalisest kergemini tekkiv verejooks või verevalum;
- kui samal ajal kasutatakse ka varfariini, on täheldatud muutusi INR-is (vere hüübivuse näitaja);
- süstekoha nahareaktsioonid eksenatiidi süste järgselt. Nendeks on: piirdunud mädanik (abstsess) ning naha punetus ja turse, mida patsient tajub kuuma ja valulikuna (tselluliit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bydureoni säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketile ja karbile. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Komplekti võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30°C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kõik Bydureoni komplektid, mis on külmunud, tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bydureon sisaldab

- Toimeaine on eksenatiid. Iga vial sisaldab 2 mg eksenatiidi.

- Abiained on:
- Pulbris: polü(D,L-laktiid-ko-glükoliid) ja sahharoos.
- Lahustis: naatriumkarmelloos, naatriumkloriid, polüsorbaat 20, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumfosfaatheptahüdraat ja süstevesi.

Kuidas Bydureon välja näeb ja pakendi sisu

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Pulber on valge kuni tuhmvalge ja lahusti on läbipaistev värvitu kuni helekollane kuni helepruun lahus.

Igas üheannuselises komplektis on üks viaal 2 mg eksenatiidi pulbriga, üks eeltäidetud süstal, mis sisaldab 0,65 ml lahustit, üks viaali ühenduslüli ja kaks süstenõela. Üks nõel on varuks.

Seda ravimit on saadaval pakenditena, kus on 4 üheannuselise komplekti ja 3 pakendit 4 üheannuselise komplektiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja:

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti pensüstlis eksenatiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bydureon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bydureoni kasutamist
3. Kuidas Bydureoni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bydureoni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bydureon ja milleks seda kasutatakse

Bydureon sisaldab toimeainet eksenatiidi. See on süstitav ravim, mida kasutatakse täiskasvanuil, noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel 2. tüüpi suhkurtõve korral veresuhkru reguleerimiseks.

Seda ravimit kasutatakse koos teiste suhkurtõve ravimitega, nt metformiiniga, sulfonüüluurea preparaatidega, tiasolidiindioonidega (kombinatsioonravi tiasolidiindioonidega on uuritud ainult täiskasvanutel) ja SGLT2 inhibiitoritega ja/või pika toimeajaga insuliiniga. Teie arst on teile välja kirjutanud selle ravimi kui täiendava ravimi, mis aitab teil veresuhkru taset reguleerida. Jätkake ka edaspidi oma dieedi ja füüsilise koormuse järgimist.

Teil on suhkurtõbi, kuna teie organism ei tooda piisavalt insuliini teie veresuhkru taseme reguleerimiseks või teie organism ei ole võimeline insuliini õigesti kasutama. See ravim aitab teie organismil insuliini tootmist suurendada, kui teie veresuhkru tase on kõrge.

2. Mida on vaja teada enne Bydureoni kasutamist

Bydureoni ei tohi kasutada:

- kui olete eksenatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun rääkige oma arsti, apteekri või diabeediõega enne Bydureoni kasutamist või selle ajal:

- Kui te kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea preparaadiga, kuna võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia). Kontrollige regulaarselt oma veresuhkru taset. Kui te ei tea täpselt, kas mõni teie ravimitest sisaldab sulfonüüluurea preparati, siis küsige seda arstilt, apteekrilt või diabeediõelt.
- Kui teil on 1. tüüpi diabeet või diabeetiline ketoatsidoos, sest sel juhul ei tohi seda ravimit kasutada.

- Kuidas süstida seda ravimit. Seda ravimit tuleb süstida naha alla, mitte veeni ega lihasesse.
- Kui teil esineb raskeid häireid mao tühjenemise (sh mao lõtvumine) või seedimise osas, sest siis ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav. Selle ravimi toimeaine aeglustab mao tühjenemist, mistõttu toit läbib magu aeglasemalt.
- Kui teil on kunagi olnud kõhunäärmepõletik (pankreatiit) (vt lõik 4).
- Kui teie kehakaal langeb liiga kiiresti (rohkem kui 1,5 kg nädalas), rääkige sellest oma arstiga, kuna see võib põhjustada probleeme, nagu sapikivid.
- Kui te põete raskekujulist neeruhaigust või saate dialüüsravi, sest siis ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Bydureon ei ole insuliin ja seetõttu ei tohi seda kasutada insuliini aseainena.

Lapsed ja noorukid

Bydureoni tohivad kasutada noorukid ning 10-aastased ja vanemad lapsed. Andmed selle ravimi kasutamise kohta alla 10-aastastel lastel puuduvad.

Muud ravimid ja Bydureon

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid, eriti:

- teisi ravimeid, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks, nagu Bydureonile sarnaselt toimivad ravimid (nt liraglutiid või teised eksenatiidi sisaldavad ravimid), sest nende kasutamine koos Bydureoniga ei ole soovitatav.
- ravimeid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks (antikoagulandid), nt varfariin, kuna teid on vaja täiendavalt jälgida INR (vere hüübivuse näitaja) muutuste suhtes selle ravimi kasutamise alguses.
- ravim, mis sisaldab sulfonüüluureat, kuna Bydureoniga kombineeritult võib tekkida madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia).
- kui te kasutate insuliini, räägib arst teile, kuidas insuliini annust vähendada, ning soovib teil oma veresuhkru taset sagedamini jälgida, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkru tase) ja diabeetilist ketoatsidoosi (diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui organism ei suuda insuliinipuuduse tõttu glükoosi lagundada).

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada teie veel sündimata last, seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada raseduse ajal ega vähemalt kolme kuu jooksul enne planeeritud rasestumist.

Ei ole teada, kas eksenatiid eritub rinnapiima. Seda ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, et mitte rasestuda ravi jooksul selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea preparaadiga, võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia). Hüperglükeemia võib vähendada teie kontsentreerumisvõimet. Palun pidage seda võimalikku seisundit meeles igas olukorras, kus te võite ohustada teisi või ennast (nt autojuhtimisel või masinate kasutamisel).

Oluline teave mõningate Bydureoni koostisainete suhtes

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Bydureoni kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või diabeediõde on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.

Seda ravimit tuleb manustada kord nädalas suvalisel kellaajal koos toiduga või ilma.

See ravim süstitakse naha alla (subkutaanne süst) kas kõhu-, reie- või õlavarre tagakülje piirkonnas. Ärge süstige veeni või lihasesse.

Te võite igal nädalal kasutada sama kehapiirkonda. Muutma peate süstekohta antud piirkonnas.

Ärge kunagi segage insuliini ja Bydureoni ühes süstlas. Kui te peate endale süstima samal ajal mõlemat ravimit, siis kasutage kahte erinevat süstalt. Te võite kasutada süstimiseks sama kehapiirkonda (näiteks kõhupiirkonda), aga te ei tohi süstida neid ravimeid üksteisega kõrvuti.

Kontrollige regulaarselt oma veresuhkrut; see on eriti oluline juhul, kui võtate ka sulfonüüluurea preparaati.

Bydureoni süstimisel järgige pakendis olevat kasutusjuhendit

Enne selle ravimi esmakordset kasutamist õpetab teid raviv arst või diabeediõde teile, kuidas seda süstida. Te peate hoolikalt jälgima karbis olevat kasutusjuhendit.

Võtke üks pensüstel külmkapist välja ja laske sellel seista toatemperatuuril vähemalt 15 minutit. Enne alustamist kontrollige, et pensüstlis olev vedelik oleks selge ja et seal poleks osakesi. Pärast lahusti ja pulbri segamist tohib suspensiooni kasutada vaid juhul, kui segu on valge kuni tuhmvalge ja hägune. Kui näete pensüstli külgedele või põhja jäänud pulbrikogumeid, EI OLE ravim hästi segatud. Raputage jõuliselt, kuni see on hästi segunenud.

Seda ravimit tuleb süstida kohe pärast pulbri ja lahusti segamist.

Iga süste korral kasutage uut pensüstlit. Te peate pärast kasutamist pensüstli hävitama turvalisust silmas pidades, nii et nõel on endiselt selle külge kinnitatud, nagu teile on õpetanud teie arst või diabeediõde.

Kui te kasutate Bydureoni rohkem kui ette nähtud

Kui kasutate seda ravimit liiga palju, palun konsulteerige esmalt oma arstiga, sest te võite vajada meditsiinilist abi. Liiga suur annus seda ravimit võib põhjustada iiveldust, oksendamist, pearinglust või madala veresuhkruga seotud sümptomeid (vt lõik 4).

Kui te unustate Bydureoni kasutada

Te võiksite valida ühe päeva, mil hakkate edaspidi Bydureoni süstima.

Kui teil sel päeval süstimine vahele jääb ja järgmise süstimiseni jääb veel kolm päeva, siis süstige vahelejäänud annus niipea, kui see on võimalik. Järgmise süstimise võite teha tavapärasel süstimispäeval.

Kui teil sel päeval süstimine vahele jääb ja järgmise süstimiseni jääb ainult üks või kaks päeva, siis jätke see annus vahele ja süstige järgmine annus ettenähtud ajal. Te võite valitud süstimispäeva ka muuta, kuid kahe süstimise vahele peab alati jääma kolm päeva.

Kolme päeva jooksul ärge kahte Bydureoni süsti tehke.

Kui te pole kindel, et saite Bydureoni terve annuse

Kui te pole kindel, et olete saanud kogu annuse, ärge teist annust seda ravimit süstige, tehke süst järgmisel nädalal, nagu plaanitud.

Kui te lõpetate Bydureoni kasutamise

Kui teile tundub, et peate selle ravimi kasutamise lõpetama, pöörduge palun esmalt arsti poole. Selle ravimi kasutamise lõpetamine võib mõjutada teie veresuhkru taset.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täheldatud on (harva) **raskeid allergilisi reaktsioone** (anafülaksia) (esinevad kuni 1 isikul 1000-st).

Kui teil esineb alljärgnevat sümptomeid, pöörduge viivitamatult arsti poole:

- näo, keele või kõri turse (angioödeem),
- ülitundlikkus (lööbed, sügelus ja kiire turse kaela, näo, suu või kõri kudedes),
- neelamisraskus,
- nõgestõbi ja hingamisraskused.

Kõhunäärme põletiku juhtumeid (pankreatiiti) on täheldatud aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st) patsientidel, kes kasutasid seda ravimit. Pankreatiit võib olla raske ja eluohtlik seisund.

- Rääkige oma arstile, kui olete varem pankreatiiti põdenud, teil on sapikivid, olete alkohoolik või teil on väga kõrge triglütseriidide sisaldus veres. Need seisundid suurendavad pankreatiidi tekkeriski või selle taastekke riski, sõltumata sellest, kas kasutate seda ravimit või mitte.
- KATKESTAGE selle ravimi kasutamine ja konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil tekib **raske ja püsiv kõhuvalu**, koos oksendamisega või ilma, sest teil võib olla kõhunäärme põletik (pankreatiit).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad sagedamini kui 1 isikul 10-st)

- iiveldus (iiveldust esineb kõige sagedamini ravi alustamise ajal selle ravimiga, kuid enamikul patsientidest taandub see aja jooksul),
- kõhulahtisus,
- hüpotükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos sulfonüüluureat sisaldava ravimiga.

Kui seda ravimit kasutatakse koos ravimiga, mis sisaldab **sulfonüüluurea** preparaati, võivad tekkida veresuhkru languse (hüpotükeemia, mis on enamasti kerge kuni mõõdukas) episoodid. Selle ravimi kasutamisel võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamine. Liiga madala veresuhkru sümptomiteks võivad olla peavalu, uimasus, nõrkus, pearinglus, segasus, ärritatavus, nälg, kiire südamerütm, higistamine ja närvilisus. Arst peab teile rääkima, mida liiga madala veresuhkru korral ette võtta.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 isikul 10-st)

- hüpotükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos insuliiniga,
- pearinglus,
- peavalu,
- oksendamine,
- energia ja jõu puudumine,
- väsimus (jõuetus),
- kõhukinnisus,
- valu kõhupiirkonnas,
- kõhupuhitus,
- seedimatus,
- kõhupuhitus (soolegaasid),
- kõrvetised,

- isulangus,

See ravim võib vähendada isu, söödava toidu kogust ja kehakaalu.

Kui teie kehakaal langeb liiga kiiresti (rohkem kui 1,5 kg nädalas), rääkige sellest oma arstiga, kuna see võib põhjustada probleeme, nagu sapikivid.

- süstekoha reaktsioonid.

Kui teil tekib süstekoha reaktsioon (punetus, lööve või sügelemine), võite küsida arstilt nõu, kuidas neid sümptomeid leevendada. Pärast süsti võite märgata või tunda naha all väikest mügarikku; see möödub 4–8 nädalaga. Te ei tohi ravi lõpetada.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- neerufunktsiooni langus,
- veetustumine ehk dehüdratsioon, mõnikord koos neerufunktsiooni langusega,
- soolesulgus (soole ummistus),
- röhitised,
- ebataoline maitse suus,
- suurenenud higistamine,
- juuste väljalangemine,
- unisus,
- mao aeglustunud tühjenemine,
- sapipõie põletik,
- sapikivid.

Harva esinevad kõrvaltoimed:

- dehüdratsioon,
- ebakindel tunne.

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lisaks on teatatud mõnest teisest kõrvaltoimest:

- trombotsüütide vähesuse tõttu tavalisest kergemini tekkiv verejooks või verevalum;
- kui samal ajal kasutatakse ka varfariini, on täheldatud muutusi INR-is (vere hüübivuse näitaja);
- süstekoha nahareaktsioonid eksenatiidisüste järgselt. Nendeks võivad olla: piirdunud mädanik (abstsess) ning naha punetus ja turse, mida patsient tajub kuuma ja valulikuna (tselluliit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bydureoni säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Bydureoni pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketile ja karbile. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Pensüstlit võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kõik Bydureoni pensüstlid, mis on külmunud, tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bydureon sisaldab

- Toimeaine on eksenatiid. Iga viaal sisaldab 2 mg eksenatiidi.
- Abiained on:
- Pulbris: polü(D,L-laktiid-ko-glükoliid) ja sahharoos.
- Lahustis: naatriumkarmelloos, naatriumkloriid, polüsorbaat 20, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumfosfaatheptahüdraat, süstevesi ja naatriumhüdroksiid (pH taseme reguleerimiseks).

Kuidas Bydureon välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on saadaval kui pulber ja lahusti (vedelik) süstesuspensiooni valmistamiseks pensüstlis. Pulber (2 mg) ühes mahutis on valge kuni tuhmvalge ja lahusti (0,65 ml) teises mahutis on läbipaistev värvitu kuni helekollane kuni helepruun lahus. Igas üheannuselise pensüstliga on kaasas üks nõel. Iga pakend sisaldab ka varunõela.

See ravim on saadaval pakenditena, kus on 4 üheannuselise pensüstlit ja multipakend, mis sisaldab 12 (3 pakendit 4) üheannuselise pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bydureon, 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis eksenatiid (*exenatidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bydureon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bydureoni kasutamist
3. Kuidas Bydureoni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bydureoni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bydureon ja milleks seda kasutatakse

Bydureon sisaldab toimeainet eksenatiidi. See on süstitav ravim, mida kasutatakse täiskasvanuil, noorukitel ning 10-aastastel ja vanematel lastel 2. tüüpi suhkurtõve korral veresuhkru reguleerimiseks.

Seda ravimit kasutatakse koos teiste suhkurtõve ravimitega, nt metformiiniga, sulfonüüluurea preparaatidega, tiasolidiindioonidega (kombinatsioonravi tiasolidiindioonidega on uuritud ainult täiskasvanutel) ja SGLT2 inhibiitoritega ja/või pika toimeajaga insuliiniga. Teie arst on teile välja kirjutanud selle ravimi kui täiendava ravimi, mis aitab teil veresuhkru taset reguleerida. Jätkake ka edaspidi oma dieedi ja füüsilise koormuse järgimist.

Teil on suhkurtõbi, kuna teie organism ei tooda piisavalt insuliini teie veresuhkru taseme reguleerimiseks või teie organism ei ole võimeline insuliini õigesti kasutama. See ravim aitab teie organismil insuliini tootmist suurendada, kui teie veresuhkru tase on kõrge.

2. Mida on vaja teada enne Bydureoni kasutamist

Bydureoni ei tohi kasutada:

- kui olete eksenatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun rääkige oma arsti, apteekri või diabeediõega enne Bydureoni kasutamist või selle ajal:

- Kui te kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea preparaadiga, kuna võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia). Kontrollige regulaarselt oma veresuhkru taset. Kui te ei tea täpselt, kas mõni teie ravimitest sisaldab sulfonüüluurea preparati, siis küsige seda arstilt, apteekrilt või diabeediõelt.
- Kui teil on 1. tüüpi diabeet või diabeetiline ketoatsidoos, sest sel juhul ei tohi seda ravimit kasutada.
- Kuidas süstida seda ravimit. Seda ravimit tuleb süstida naha alla, mitte veeni ega lihasesse.

- Kui teil esineb raskeid häireid mao tühjenemise (sh mao lõtvumine) või seedimise osas, sest siis ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav. Selle ravimi toimeaine aeglustab mao tühjenemist, mistõttu toit läbib magu aeglasemalt.
- Kui teil on kunagi olnud kõhunäärmepõletik (pankreatiit) (vt lõik 4).
- Kui teie kehakaal langeb liiga kiiresti (rohkem kui 1,5 kg nädalas), rääkige sellest oma arstiga, kuna see võib põhjustada probleeme, nagu sapikivid.
- Kui te põete raskekujulist neeruhaigust või saate dialüüsravi, sest siis ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Bydureon ei ole insuliin ja seetõttu ei tohi seda kasutada insuliini aseainena

Lapsed ja noorukid

Bydureoni tohivad kasutada noorukid ning 10-aastased ja vanemad lapsed. Andmed selle ravimi kasutamise kohta alla 10-aastastel lastel puuduvad.

Muud ravimid ja Bydureon

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid, eriti:

- teisi ravimeid, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks, nagu Bydureonile sarnaselt toimivad ravimid (nt liraglutiid või teised eksenatiidi sisaldavad ravimid), sest nende kasutamine koos Bydureoniga ei ole soovitatav.
- ravimeid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks (antikoagulandid), nt varfariin, kuna teid on vaja täiendavalt jälgida INR (vere hüübivuse näitaja) muutuste suhtes selle ravimi kasutamise alguses.
- ravim, mis sisaldab sulfonüüluureat, kuna Bydureoniga kombineeritult võib tekkida madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia).
- kui te kasutate insuliini, räägib arst teile, kuidas insuliini annust vähendada, ning soovib teil oma veresuhkru taset sagedamini jälgida, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkru tase) ja diabeetilist ketoatsidoosi (diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui organism ei suuda insuliinipuuduse tõttu glükoosi lagundada).

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada teie veel sündimata last, seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada raseduse ajal ega vähemalt kolme kuu jooksul enne planeeritud rasestumist.

Ei ole teada, kas eksenatiid eritub rinnapiima. Seda ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, et mitte rasestuda ravi jooksul selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea preparaadiga, võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia). Hüperglükeemia võib vähendada teie kontsentreerumisvõimet. Palun pidage seda võimalikku seisundit meeles igas olukorras, kus te võite ohustada teisi või ennast (nt autojuhtimisel või masinate kasutamisel).

3. Kuidas Bydureoni kasutada

BCise on selle pen-süstli nimi, millega te Bydureoni süstite.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või diabeediõde on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.

Seda ravimit tuleb manustada kord nädalas suvalisel kellaajal koos toiduga või ilma.

See ravim süstitakse naha alla (subkutaanne süst) kas kõhu-, reie- või õlavarre tagakülje piirkonnas. Ärge süstige veeni või lihasesse.

Te võite igal nädalal kasutada sama kehapiirkonda. Muutma peate süstekohta antud piirkonnas.

Kontrollige regulaarselt oma veresuhkrut; see on eriti oluline juhul, kui võtate ka sulfonüüluurea preparaati.

Bydureoni BCise süstimisel järgige pakendis olevat kasutusjuhendit

Enne selle ravimi esmakordset kasutamist õpetab teid raviv arst või diabeediõde teile, kuidas seda süstida.

Võtke üks BCise pen-süstel välja külmkapist ning hoidke teda horisontaalasendis vähemalt 15 minutit. Suspensiooni segamiseks raputage seda kõvasti vähemalt 15 sekundit. Suspensiooni tohib kasutada ainult siis, kui see on ühtlaselt segunenud, valge kuni tuhmvalge ja hägune. Kui te näete pen-süstli akna külgedel, all või üleval valget ravimit, EI OLE ravim hästi segatud. Raputage jõuliselt, kuni see on hästi segunenud.

Ravim tuleb koheselt peale segunemist süstida.

Kasutage igaks süstimiseks uut pen-süstlit. Te peate pen-süstli ohutult ära viskama pärast iga süstimist, nii nagu teile on õpetanud teie arst või diabeediõde.

Kui te kasutate Bydureoni rohkem kui ette nähtud

Kui kasutate seda ravimit liiga palju, palun konsulteerige esmalt oma arstiga, sest te võite vajada meditsiinilist abi. Liiga suur annus seda ravimit võib põhjustada iiveldust, oksendamist, pearinglust või madala veresuhkruga seotud sümptomeid (vt lõik 4).

Kui te unustate Bydureoni kasutada

Te võiksite valida ühe päeva, mil hakkate edaspidi Bydureoni süstima.

Kui teil sel päeval süstimine vahele jääb ja järgmise süstimiseni jääb veel kolm päeva, siis süstige vahelejäädud annus niipea, kui see on võimalik. Järgmise süstimise võite teha tavapärasel süstimispäeval.

Kui teil sel päeval süstimine vahele jääb ja järgmise süstimiseni jääb ainult üks või kaks päeva, siis jätke see annus vahele ja süstige järgmine annus ettenähtud ajal. Te võite valitud süstimispäeva ka muuta, kuid kahe süstimise vahele peab alati jääma kolm päeva.

Kolme päeva jooksul ärge kahte Bydureoni süsti tehke.

Kui te pole kindel, et saite Bydureoni terve annuse

Kui te pole kindel, et olete saanud kogu annuse, ärge teist annust seda ravimit süstige, tehke süst järgmisel nädalal, nagu plaanitud.

Kui te lõpetate Bydureoni kasutamise

Kui teile tundub, et peate selle ravimi kasutamise lõpetama, pöörduge palun esmalt arsti poole. Selle ravimi kasutamise lõpetamine võib mõjutada teie veresuhkru taset.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või diabeediõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täheldatud on (harva) **raskeid allergilisi reaktsioone** (anafülaksia) (esinevad kuni 1 isikul 1000-st).

Kui teil esineb alljärgnevaid sümptomeid, pöörduge viivitamatult arsti poole:

- näo, keele või kõri turse (angioödeem)
- ülitundlikkus (lööbed, sügelus ja kiire turse kaela, näo, suu või kõri kudedes),
- neelamisraskus,
- nõgestõbi ja hingamisraskused.

Kõhunäärme põletiku juhtumeid (pankreatiiti) on täheldatud aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st) patsientidel, kes kasutasid seda ravimit. Pankreatiit võib olla raske ja eluohtlik seisund.

- Rääkige oma arstile, kui olete varem pankreatiiti põdenud, teil on sapikivid, olete alkohoolik või teil on väga kõrge triglütseriidide sisaldus veres. Need seisundid suurendavad pankreatiidi tekkeriski või selle taastekke riski, sõltumata sellest, kas kasutate seda ravimit või mitte.
- KATKESTAGE selle ravimi kasutamine ja konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil tekib **raske ja püsiv kõhuvalu**, koos oksendamise või ilma, sest teil võib olla kõhunäärme põletik (pankreatiit).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad sagedamini kui 1 isikul 10-st)

- hüpoglükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos sulfonüüluureat sisaldava ravimiga.

Kui seda ravimit kasutatakse koos ravimiga, mis sisaldab **sulfonüüluureat**, võivad tekkida veresuhkru languse (hüpoglükeemia, mis on enamasti kerge kuni mõõdukas) episoodid. Selle ravimi kasutamisel võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea preparaadi annuse vähendamine. Liiga madala veresuhkru sümptomiteks võivad olla peavalu, uimasus, nõrkus, pearinglus, segasus, ärritatus, nälg, kiire südamerütm, higistamine ja närvilisus. Arst peab teile rääkima, mida liiga madala veresuhkru korral ette võtta.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 isikul 10-st)

- hüpoglükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos insuliiniga,
- peavalu,
- pearinglus,
- iiveldus (iiveldus on kõige sagedasem ravi alguses, kuid aja jooksul enamusel patsientidest väheneb),
- kõhulahtisus,
- oksendamine,
- kõhukinnisus,
- seedimatus,
- kõrvetised,
- kõhupuhitus,
- valu kõhupiirkonnas,
- süstepiirkonna kihelus või punetus
- väsimus (jõuetus),

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- hüpoglükeemia (madal veresuhkru tase), kui manustatakse koos ravimiga, mis ei sisalda **sulfonüüluureat**,
- isulangus

See ravim võib vähendada isu, söödava toidu kogust ja kehakaalu.

Kui teie kehakaal langeb liiga kiiresti (rohkem kui 1,5 kg nädalas), rääkige sellest oma arstiga, kuna see võib põhjustada probleeme, nagu sapikivid.

- dehüdratatsioon
- ebatavaline maitse suus
- unisus
- kõhupuhitus (soolegaasid)
- röhitised
- soolesulgus (soole ummistus)
- nõgeslööve
- suurenenud higistamine
- lööve, sügelus
- juuste väljalangemine
- neerufunktsiooni langus
- süstekoha reaktsioonid

Kui teil tekib süstekoha reaktsioon (punetus, lööve või sügelemine), võite küsida arstilt nõu, kuidas neid sümptomeid leevendada. Pärast süsti võite märgata või tunda naha all väikest mügarikku; see möödub 4–8 nädalaga. Te ei tohi ravi lõpetada.

- energia ja jõu kaotus
- mao aeglustunud tühjenemine
- sapikivid
- sapipõie põletik.

Harva esinevad kõrvaltoimed

- ebakindel tunne

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lisaks on teatatud **mõnest teisest kõrvaltoimest:**

- trombotsüütide vähesuse tõttu tavalisest kergemini tekkiv verejooks või verevalum;
- süstekoha nahareaktsioonid eksenatiidisüste järgselt. Nendeks võivad olla: piirdunud mädanik (abstsess) ning naha punetus ja turse, mida patsient tajub kuuma ja valulikuna (tselluliit);
- kui samal ajal kasutatakse ka varfariini, on täheldatud muutusi INR-is (vere hüübivuse näitaja).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bydureoni säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Bydureoni pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketile ja karbile peale EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Bydureon BCise pen-süstlit peab säilitama järgnevalt:

- Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C)
- Pen-süstlit võib enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30 °C kuni 4 nädalat
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Pen-süstlit tuleb säilitada lamavas asendis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bydureon BCise pen-süstel sisaldab

- Toimeaine on eksenatiid. Iga pen-süstel sisaldab 2 mg eksenatiidi.
- Abiained on: polü (D,L-laktiid-ko-glükoliid), sahharoos ja keskmise ahelaga triglütseriidid.

Kuidas Bydureon välja näeb ja pakendi sisu

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis (BCise).

Valge kuni tuhmvalge, läbipaistmatu suspensioon.

Iga üheannuseline pen-süstel sisaldab 2 mg eksenatiidi 0,85 ml-s.

See ravim on saadaval pakendina, kus on 4 üheannuselise pen-süstlit (BCise) ja multipakendina, kus on 12 (3 x4 pakendit) üheannuselise pensüstlit (BCise). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

Norge

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Informatsioon kasutajale

Etapiviisiline juhend

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Kui teil on küsimusi Bydureoni võtmise kohta

- vt lõiku „Korduma kippuvad küsimused”.

Abistavad näpunäited

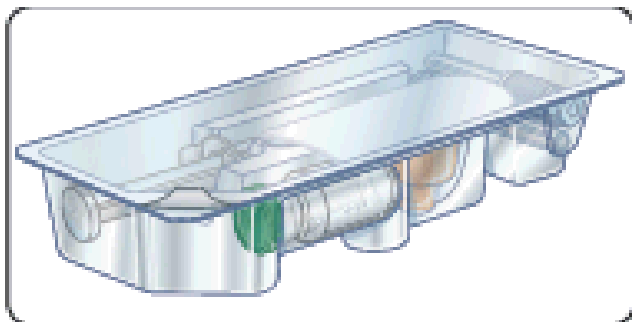
- Ärge kiirustage.
- Järgige juhiseid etapikaupa.
- Kõikide etappide läbimiseks ilma peatusteta kulub üsna palju aega.
- Kui harjute enda süstimisega, kulub aega tõenäoliselt vähem.

NB!

Lugege ja järgige juhiste iga etappi iga kord, kui te Bydureoni kasutate. Ärge ühtegi etappi vahele jätke. Lugege ka karbis olevat pakendi infolehte.

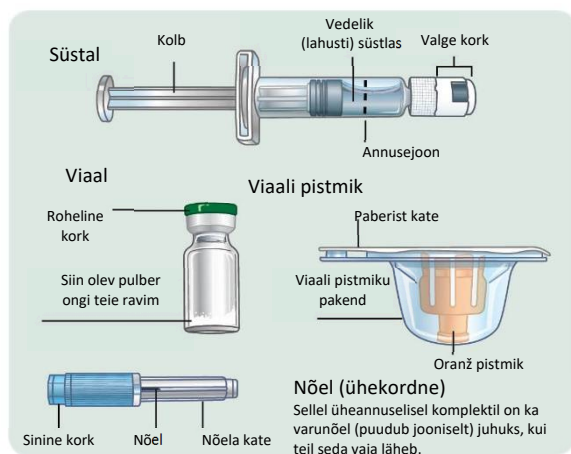
Komponentide kirjeldus

- Üheannuseline komplekt



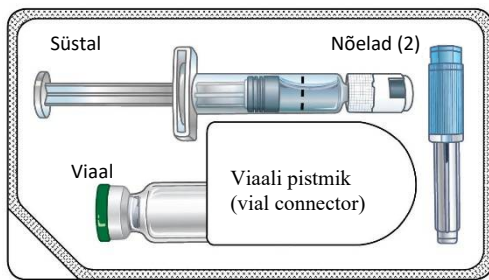
Vt komponentide täpsemat kirjeldust allpool

Hoidke see klapp avatuna, nii et saate seda süstimise erinevatel etappidel jälgida.



Komponentide kirjeldus

Üheannuseline komplekt



Mis on komplektis?

Õige annuse süstimiseks lugege iga lõiku ja läbige kõik etapid õiges järjekorras.

Juhend on jaotatud osadeks.

- 1 Alustamine
- 2 Komponentide ühendamine
- 3 Ravimi segamine ja süstla täitmine
- 4 Ravimi süstimine

Korduma kippuvad küsimused

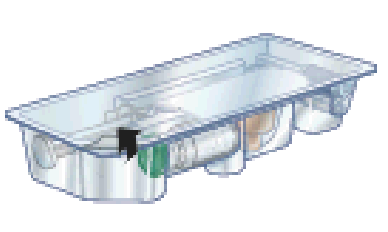
1. Alustamine

1a Võtke üheannuseline komplekt külmkapist välja.

Valmistuge kasutatud nõelte ja süstalde ohutuks hävitamiseks. Hoidke käepärast kõik vajalik, et kasutatud nõelad ja süstlad ohutult hävitada.

1b Peske käed.

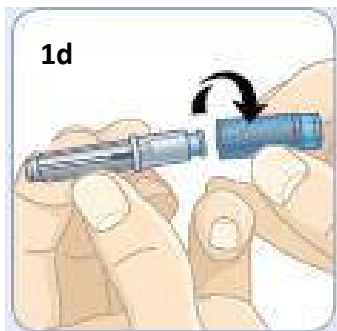
1c



Avamiseks tõmmake kate maha.

Võtke süstal välja. Süstlas olev vedelik peab olema läbipaistev ja seal ei tohi olla osakesi. Kui seal on mulle, pole see probleem.

Asetage nõel, vialli pistmiku pakend, viaal ja süstal puhtale tasasele pinnale.



Võtke kätte nõel ning keerake sellelt sinine kork maha.

Asetage nõel koos kattega tagasi. Nõel on nüüd ette valmistatud. Teil läheb seda hiljem vaja.

Vajadusel on komplektis ka varunõel.



Võtke viaal kätte.

Koputage viaali mitu korda vastu kõva pinda, et pulber lahti tuleks.



Eemaldage pöidla abil roheline kork.

Asetage viaal tagasi.

2. Komponentide ühendamine



Võtke viaali pistmiku pakend kätte ning tõmmake sellelt paberist kate maha. Ärge puudutage oranži pistmikku seestpoolt.



Hoidke viaali pistmiku pakendit ühes käes.

Teises käes hoidke viaali.



Suruge viaali ülemine ots tugevasti oranži pistmikku.

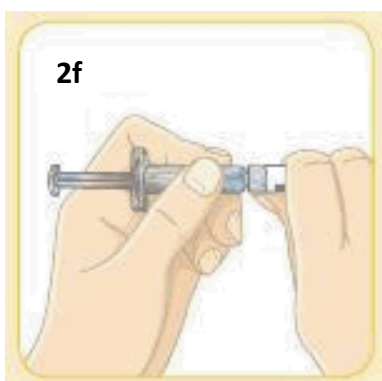


Võtke viaal koos selle külge kinnitatud oranži pistmikuga pakendist välja.



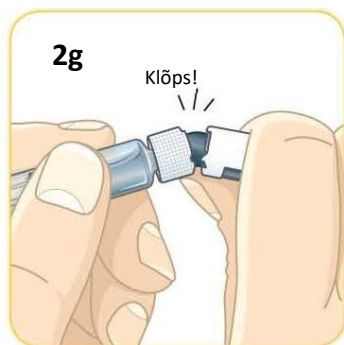
Selline peaks viaal nüüd välja nägema.

Asetage see kõrvale, et hiljem kasutada.



Võtke süstal kätte.

Teise käega hoidke tugevasti valgel korgil oleva 2 halli ruudu kohalt.



Murdke kork ära.

Olge ettevaatlik, et te kolbi sisse ei lükkaks.

Te murrate korgi maha just nii, nagu murrate pooleks kepi.

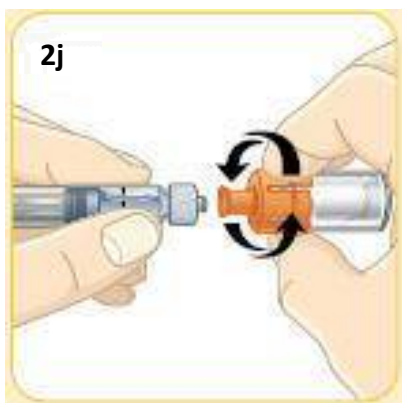


Selline peaks murtud kork nüüd välja nägema.

Korki ei ole teil vaja ja te võite selle ära visata.

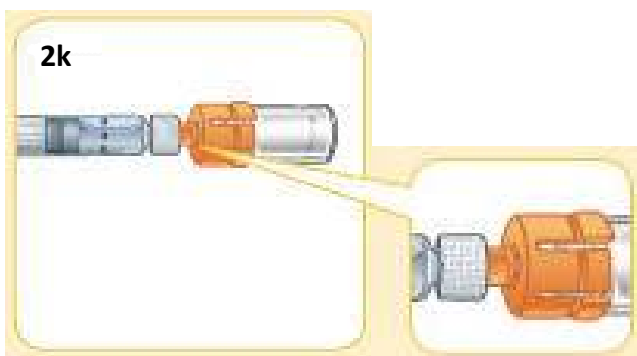


Selline peaks süstal nüüd välja nägema.



Nüüd võtke kätte viaal, mille külge on kinnitatud oranž pistmik.

Keerake oranž pistmik süstla külge, kuni see seal mugavalt istub. Keeramisel hoidke kindlasti oranžist pistmikust kinni. Ärge keerake üle. Olge ettevaatlik, et te kolbi sisse ei lükkaks.

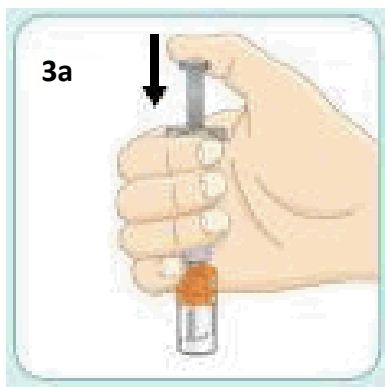


Nii peaks komponendid ühendatuna välja nägema.

3. Ravimi segamine ja süstla täitmine

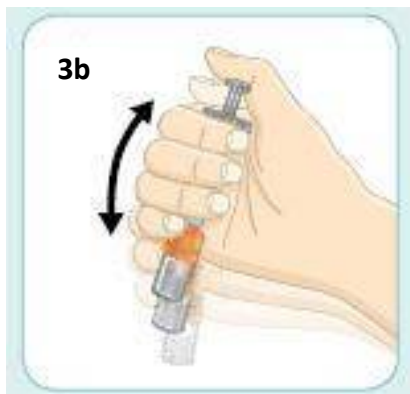
NB!

Järgmiste etappide jooksul segate ravimi ja täidate süstla. Kui te ravimi segate, peate selle kohe süstima. **Te ei tohi segatud ravimit hilisemaks süstimiseks jätta.**



Suruge kolbi pöidlaga, kuni see peatub ja hoidke põialt paigal.

Teil võib olla tunne, nagu hüppaks kolb veidi tagasi.



Jätkake pöidlaga kolvi allasurumist ning raputage tugevasti. Jätkake raputamist, kuni vedelik ja pulber on korralikult segunenud.

Ärge kartke, et vial lahti tuleb. Oranž pistmik hoiab seda süstla küljes kinni.

Raputage tugevasti, just nagu õli-äädika salatikastet.



Kui ravim on hästi segunenud, on see hägune.



Kui näete viaali külgedele või põhja jäänud pulbrikogumeid, EI OLE ravim hästi segatud.

Raputage tugevasti, kuni see on hästi segunenud.

Jätkake raputamise ajal pöidlaga kolvi allasurumist.

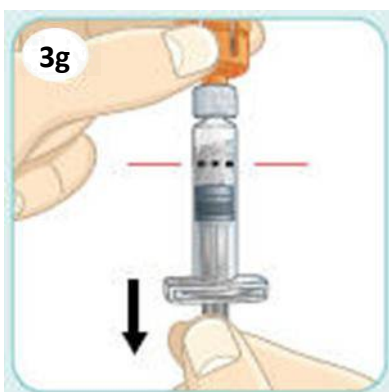


Nüüd hoidke viaali nii, et süstal oleks suunatud üles. Jätkake kolvi surumist pöidlaga, kuni see peatub, ja hoidke seda paigal.



Teise käega koputage õrnalt viaali. Kolvi paigal hoidmiseks jätkake kolvi surumist pöidlaga.

Koputamine kiirendab ravimi tilkumist mööda viaali külgi alla. Kui seal on õhumulle, pole see probleem.



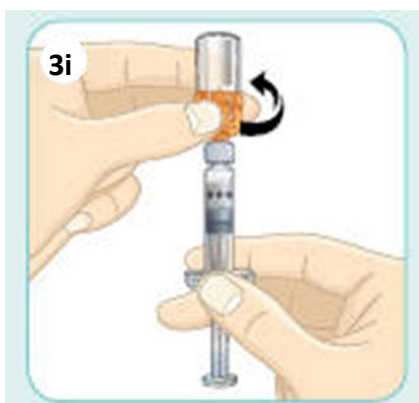
Suruge kolb alla, nii et see mööduks mustast punkteeritud annusejoonest.

Sel moel tõmmatakse ravim viaalist süstlasse. Te võite näha õhumulle. See on normaalne.

Viaali külgedele võib kleepuda vähesel määral vedelikku. See on samuti normaalne.

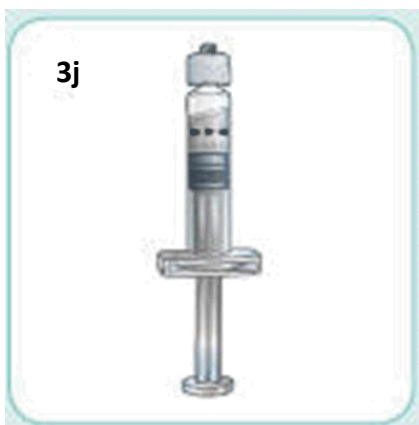


Ühe käega hoidke kolbi paigal, nii et see ei liiguks.



Teise käega keerake oranži pistmikku, et see eemaldada.

Pärast pistmiku eemaldamist olge ettevaatlik, et te kolbi sisse ei lükkaks.

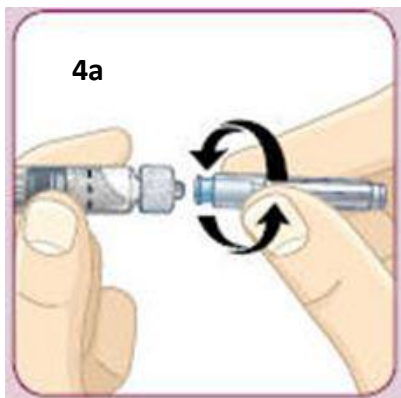


Selline peaks süstal nüüd välja nägema.

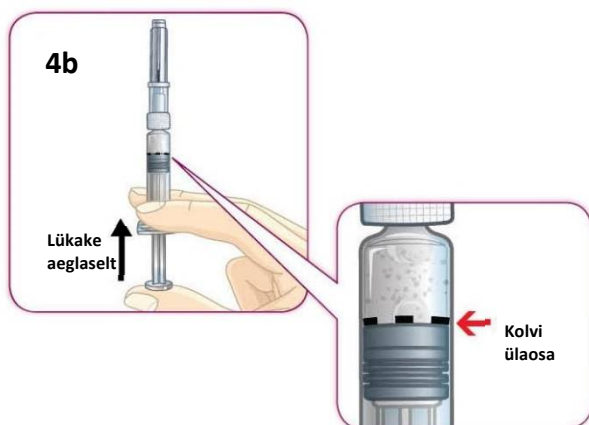
4. Ravimi süstimine

NB!

Järgmiste etappide kirjeldusi lugege hoolikalt ning vaadake hoolikalt pilte. Sel moel saate õige annuse ravimit.



Keerake nõel süstla külge, kuni see seal mugavalt istub. Ärge nõela katet veel eemaldage. Olge ettevaatlik, et te kolbi sisse ei lükkaks.



Suruge kolbi aeglaselt, nii et kolvi ülaosa oleks musta punkteeritud annusejoonega kohakuti. Seejärel võtke põial kolvilt ära.

On oluline, et te sel hetkel edasi ei lükkaks; vastasel korral raiskate ravimit ning ei saa õiget annust.

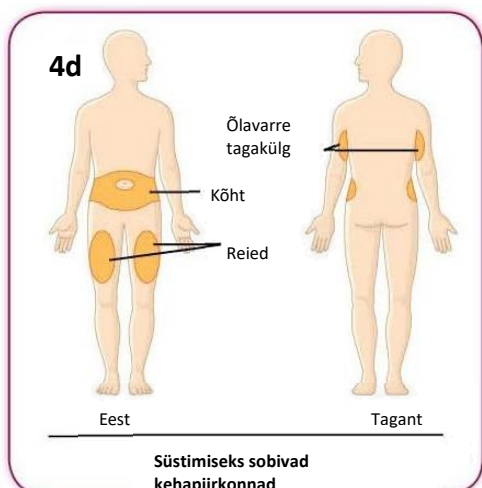


Järgmiste etappide ajal peab kolvi ülaosa olema kohakuti musta punkteeritud annusejoonega. Sel moel saate õige annuse ravimit.

NB!

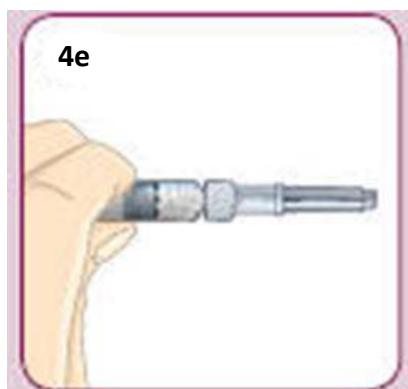
Vähesed õhumullid segus ei tekita probleeme.

Õhumullid teid ei kahjusta ning ei mõjuta annust.

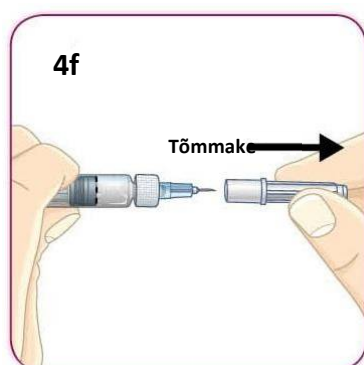


Te võite ravimi kõik annused süstida kõhtu, reide või õlavarre tagaküljele.

Te võite igal nädalal kasutada sama kehapiirkonda. Muutma peate süstekohta antud piirkonnas.



Hoidke süstalt musta punkteeritud annusejoone lähedalt.



Tõmmake nõelakate otsesuunas ära.
Ärge keerake.

Olge ettevaatlik, et te kolbi sisse ei lükkaks.

Katte eemaldamisel võite näha 1–2 vedelikutilka. See on normaalne.



Kasutage kindlasti süstemeetodit, mida teie arst või diabeediõde teile õpetas.
Pidage meeles: te peate Bydureon-süsti tegema kohe pärast selle valmissegamist.

Sisestage nõel nahka (naha alla). Kogu annuse süstimiseks suruge kolbi pöidlaga alla, kuni see peatub.

Tõmmake süstal välja.

Kui te pole kindel, kas saite kogu annuse, lugege pakendi infolehelte tegutsemisjuhiseid (lõik 3).

4h. Visake süstal ära nii, et selle külge on kinnitatud nõel, nagu teie arst või diabeediõde teile õpetas. ÄRGE proovige nõela eemaldada ja uuesti kasutada.

Te ei pea ühtegi komponenti alles hoidma. Igas üheannuselises komplektis on kõik, mida vajate Bydureoni iganädalasel annustamisel.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Kui käes on aeg teha järjekordne iganädalane süst, alustage uuesti 1. etapist.

Korduma kippuvad küsimused

Küsimuse teema:

Kui kiiresti pärast valmissegamist süstida tuleb
Ravimi segamine
Õhumullid süstlas
Nõela kinnitamine
Nõela katte eemaldamine
Kolb ei ole kohakuti musta punkteeritud annusejoonega
Te ei suuda kolbi süstimisel alla suruda

Vt küsimust:

1
2
3
4
5
6
7

Korduma kippuvad küsimused

1. Kui kaua võin pärast ravimi valmissegamist süstimisega oodata?

Te peate Bydureon-süsti tegema kohe pärast selle valmissegamist. Kui te Bydureoni kohe ei süsti, hakkab ravim süstlas väikesi klompe moodustama. Klombid võivad süstimisel nõela ummistada (vt 7. küsimus).

2. Kuidas teada saada, kas ravim on hästi segatud?

Kui ravim on hästi segunenud, on see hägune. Viaali külgedel ja põhjas ei tohi olla kuiva pulbrit. Kui märkate pulbrit, raputage tugevasti, samal ajal pöidlaga kolbi alla surudes. (See küsimus on seotud lõikudes 3a kuni 3d kirjeldatud etappidega).

3. Olen valmis süstima. Mida peaksin tegema, kui näen süstlas õhumulle?

Õhumullid võivad süstlas olla. Õhumullid teid ei kahjusta ning ei mõjuta annust. Bydureon süstitakse naha sisse (naha alla). Õhumullid ei ole seda tüüpi süstimise puhul probleemiks.

4. Mida peaksin tegema, kui mul on probleeme nõela ühendamisega?

Esiteks veenduge, et olete eemaldanud sinise korki. Seejärel keerake nõel süstla külge, kuni see seal mugavalt istub. Vältimaks ravimi kaotamist, ärge nõela ühendamisel kolvile suruge. Lisateavet süstemeetodite kohta saate meedikult. (See küsimus on seotud etapiga 4a.)

5. Mida peaksin tegema, kui mul on probleeme nõela katte eemaldamisega?

Ühe käega hoidke süstalt musta punkteeritud annusejoone lähedalt. Teises käes hoidke nõela katet. Tõmmake nõelakate otsesuunas ära. Ärge seda keerake. (See küsimus on seotud etapiga 4f.)

6. Olen etapi 4c juures. Mida pean tegema, kui kolvi ülaosa on liikunud mustast punkteeritud annusejoonest mööda?

Must punkteeritud annusejoon tähistab õiget annust. Kui kolvi ülaosa on lükatud joonest mööda, peate jätkama etapist 4d ning süsti tegema. Enne järgmist süsti 1 nädala pärast vaadake etappide 3a kuni 4h juhised uuesti hoolikalt üle.

7. Mida pean tegema, kui ma süstimisel ei saa kolbi kogu ulatuses alla lükata?

See tähendab, et nõel on ummistunud. Eemaldage nõel ning asendage see komplektis oleva varunõelaga. Seejärel valige muu süstekoht ja viige süstimine lõpule.

Kuidas:

- eemaldada süstla sinist korki, vt etapp 1d;
- kinnitada nõela, vt etapp 4a;
- eemaldada nõelakatet ja süstida, vt etapid 4e kuni 4g.

Kui te ei suuda kolbi ikka veel kogu ulatuses alla lükata, tõmmake nõel välja. Kui te pole kindel, kas saite kogu annuse, lugege pakendi infolehelte tegutsemisjuhiseid (lõik 3).

Nõela ummistumise vältimiseks segage ravimit alati väga hoolikalt ning süstige kohe pärast segamist.

Bydureoni tuleb manustada vaid kord nädalas.

Märkige üles, et olete Bydureoni täna juba manustanud ning tehke kalendrisse märke, millal te peate järgmise süsti tegema.

Lisateavet Bydureoni kohta

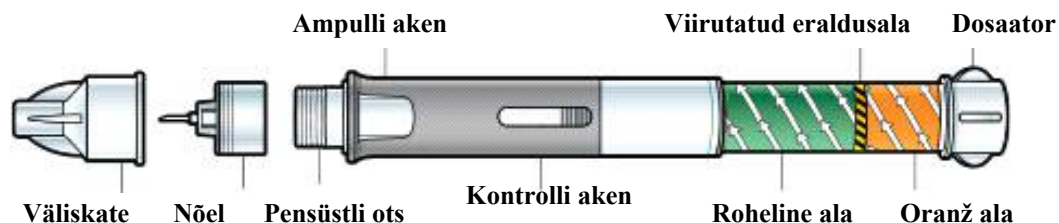
- **Rääkige oma arsti, apteekri või diabeediõega. Lugege hoolikalt pakendi infolehte.**

KASUTUSJUHEND

Lugege seda juhendit hoolikalt enne kasutamist

Bydureon, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti pensüstlis.

Kuidas kasutada Bydureoni pensüstlit



Enne pensüstli kasutamist on soovitatav, et te saaksite arstilt või diabeediõelt koolituse selle õige kasutamise kohta.

Vaegnägijatel ja pimedatel isikutel ei ole selle ravimi süstimine soovitatav, välja arvatud juhul, kui süstimisel abistab pensüstli kasutamises koolitatud isik.

1. samm: pensüstli ettevalmistamine

A. Laske oma pensüstlil soojeneda.

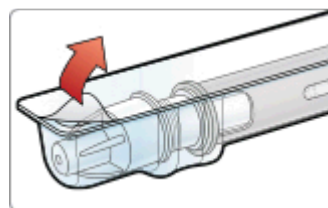
Võtke pensüstel külmutuskapist ning laske sel seista toatemperatuuril vähemalt 15 minutit. **ÄRGE** kasutage kõlblikkustähtaega ületanud pensüstlit.



Peske oma käsi sel ajal, kui pensüstel soojeneb.

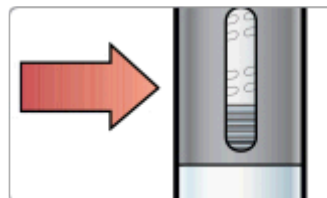
B. Avamiseks

tõmmake kate maha, alustades nurgast. Seejärel võtke pensüstel ja nõel välja. **ÄRGE** kasutage pensüstlit ja nõela, kui mõni detail on katkine või puudu.



C. Kontrollige

vedelikku kontrolli aknas. Süstlas olev vedelik peab olema läbipaistev ja seal ei tohi olla osakesi. Kui seal on mulle, pole see probleem.

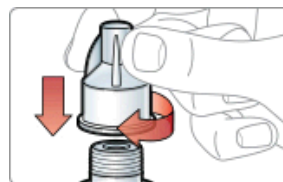


D. Tõmmake nõela kattelt paberkleebik.



E. Ühendage nõel pensüstliga

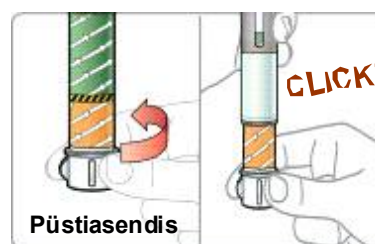
surudes ja keerates seda pensüstli otsa külge, kuni see on kindlalt ühendatud. **ÄRGE** veel eemaldage nõela katet.



ÄRGE jätkake kuni nõel ei ole ühendatud

2. samm: annuse segamine

A. **Segage pulber ja lahusti.** Keerake dosaatorit **aeglaselt** vastupäeva, samal ajal pensüstlit püsti hoides, nõela kate üleval. **PEATUGE**, kui te kuulete klõpsu ja roheline ala kaob.



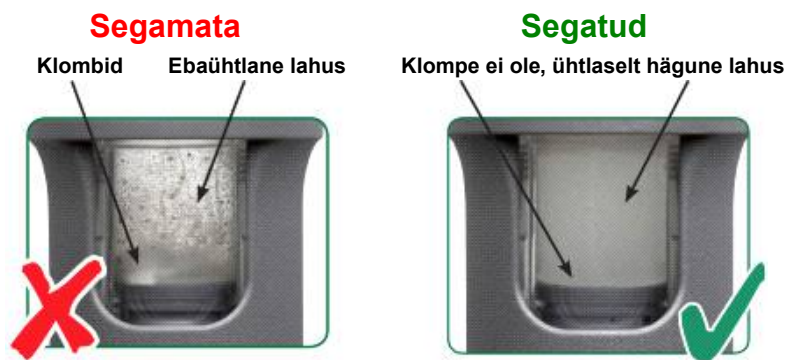
B. **Segamiseks koputage pensüstlit tugevasti.**

- Hoidke pensüstlit oranži alaga otsast ja koputage pensüstlit tugevasti vastu oma peopesa.
- **PÖÖRAKE** pensüstlit veidi iga koputuse ajal, kuid **ÄRGE** keerake dosaatorit.
- Koputage pensüstlit tugevasti, kuni tekib ühtlane hägune klompideta suspensioon.
- Selleks võib vaja minna vähemalt 80 koputust.



C. **Kontrollige suspensiooni.**

Hoidke pensüstlit valguse käes ja vaadake mõlemalt poolt ampulli aknast sisse. Lahus EI TOHI SISALDADA KLOMPE ja peab olema ühtlaselt hägune.



Täieliku annuse saamiseks peab see olema hästi segatud.

Kui see ei ole hästi segatud, koputa veel ja tugevamini.

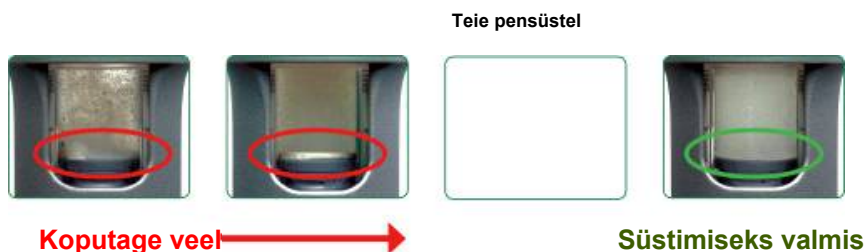


ÄRA hakka süstima enne, kui ravim on hästi segatud.

Täieliku annuse saamiseks peab see olema hästi segatud. Kui see ei ole hästi segatud, koputa veel ja tugevamini. Õhumullid võivad vedelikus olla, need ei ole probleemiks.

D. Võrrelge mõlema poole ampulli aknaid allpool olevate piltidega,

hoides pensüstlit vastu paberit. Pöörake tähelepanu ampulli põhjale. Kui te ei näe klompe, võite te alustada süstimist.

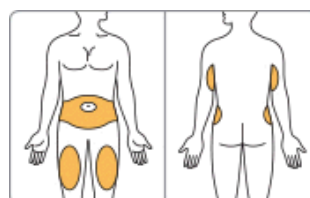


3. samm: annuse süstimine

TÄHELEPANU! Niipea kui ravim on täielikult segatud, süstige annus koheselt. Ärge jätke süstimist hilisemaks.

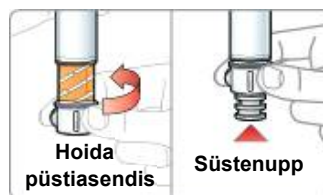
A. Valige süstekoht

kõhul, reiel või õlavarre tagaosas. Te võite iga nädal kasutada sama piirkonda, kuid otsige sellel erinev süstekoht. **Puhastage süstekoht õrnalt** seebi ja vee või alkoholis immutatud lapiga.



B. Keerake dosaatorit süstenupu vabastamiseks.

Hoidke pensüstlit püsti, nõela kate üleval ning keerake dosaatorit vastupäeva, kuni oranž ala kaob ja süstenupp on vabastatud. **ÄRGE** vajutage veel süstenuppu.



C. Tõmmake nõela kate ära.

ÄRGE keerake. Te võite näha paari vedeliku tilka nõela küljes või kattel.



D. Süstige ravim.

Sisestage nõel oma nahka (naha alla). Suruge süstenuppu, kuni te kuulete klõpsu. **Hoidke 10 sekundit**, et olla kindel, et saate täisannuse.



E. Asetage nõelaga varustatud pensüstel

torkekindlasse konteinerisse. **ÄRGE** püüdke kasutatud pensüstlile katet peale panna, et seda uuesti kasutada.



Korduma kippuvad küsimused

1. Kuidas teada saada, kas ravim on hästi segatud?

Ravim on hästi segatud, kui vedelik näib hägune mõlemast aknast vaadatuna. Vedelik ei tohi sisaldada klompe. Abi võib olla sellest, kui hoiate pensüstlit valguse käes ja vaatate ampulli aknast sisse. Kui te näete ükskõik millises suuruses klompe, koputage pensüstlit tugevasti vastu peopesa, kuni klimbid on lahustunud.

2. Mul on probleeme oma annuse segamisega. Mida ma pean tegema?

Pidage meeles, et võtate pensüstli külmutuskapist välja vähemalt 15 minutit enne oma annuse valmistamist. See lubab pensüstlil soojeneda toatemperatuurini. Ravimit segada on lihtsam, kui pensüstel on toatemperatuuril.

Veenduge, et te hoiate pensüstlit oranži ala ja dosaatori poolsest otsast. Selliselt saate te pensüstlit kindlamini haardes hoida ja tugevamini vastu peopesa koputada.

Te võite koputada ka ampulliakent mõlemalt poolt vastu oma peopesa. Kui te näete veel klompe, jätkake koputamist.

3. Kui kaua aega pärast ravimi segamist ja enne süstimist pean ma ootama?

Te peate oma annuse süstima kohe pärast selle valmissegamist. Kui te oma annust kohe ei süsti, hakkab ravim süstlas väikesi klompe moodustama ning võib juhtuda, et te süstite väiksema koguse annust.

4. Olen valmis süstima. Mida peaksin tegema, kui näen pensüstlis õhumulle?

Õhumullid võivad pensüstlis olla. See ravim süstitakse naha sisse (naha alla). Õhumullid teid ei kahjusta ning ei mõjuta annust. Õhumullid ei ole seda tüüpi süstimise puhul probleemiks.

5. Mida pean tegema, kui ma süstimisel ei saa süstenuppu täielikult sisse vajutada?

Kontrollige, et te olete pensüstli nõela korralikult külge keeranud. Samuti veenduge, et te keerasite dosaatori lõpuni, mille korral oranž alla kadus ning süstenupp ilmus.

Kui te ikkagi ei saa süstenuppu täielikult sisse vajutada, võib see tähendada, et nõel on ummistunud. Eemaldage nõel nahast ning asendage see komplektis oleva varunõelaga. Kontrollige, kuidas te nõela kinnitate. Seejärel valige muu süstekoht ja viige süstimine lõpule.

Kui te ka selle järel ei saa süstenuppu täielikult sisse vajutada, eemaldage nõel nahast. Kasutage torkekindlat konteinerit nõelaga varustatud pensüstli ära viskamiseks.

6. Kuidas teada saada, kas ma süstisin kogu annuse?

Et olla kindel, et te manustasite endale kogu annuse, suruge pöidlaga süstenuppu, kuni te kuulete klõpsu. Pärast klõpsu hoidke nõela nahas veel 10 sekundit. See on piisav aeg kogu ravimi sattumiseks pensüstlist naha alla.

7. Kuidas Bydureoni pensüstlit ära visata?

Teil on vaja torkekindlat konteinerit, mis on piisavalt suur, et mahutada nõelaga varustatud pensüstlit. Veenduge, et konteineril on kaas. Te võite kasutada biojäätmete konteinerit, muud tugevast plastmassist konteinerit või metallkonteinerit. Ravimkarp konteinerit ei sisalda.

Küsige oma apteekrilt, kuidas turvaliselt hävitada konteinerit, mis sisaldab kasutatud pensüstleid ja nõelu. Ärge visake konteinerit majapidamisprügi hulka.

KASUTUSJUHEND

Enne kasutamist lugege hoolikalt kasutusjuhendit

Lugege ka pakendis olevat infolehte

Bydureon 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon pen-süstlis eksenatiid

Üks kord nädalas

Ainult subkutaanseks manustamiseks

Üheannuseline pen-süstel

BCise on pen-süstli nimi, millega süstitakse teie ravimit Bydureon.



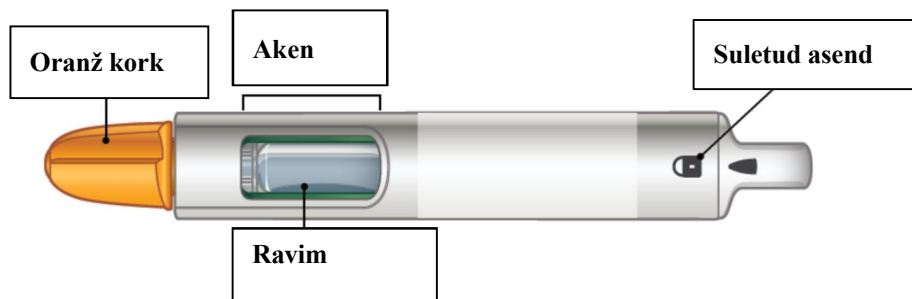
Enne alustamist

Bydureon BCise pen-süstel:

- On ühekordne fikseeritud annusega pen-süstel, mis süstib teie ravimi automaatselt.
- Enne kasutamist on pen-süstel suletud asendis. Ärge avage pen-süstlit enne, kui te olete valmis seda süstima.
- Nõel on peidetud. Te ei näe seda enne süstimist, süstimise ajal ega peale süstimist.
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui mõni osa näeb välja katkine või rikutud.
- Hoida külmkapis lamavas asendis temperatuuril 2°C kuni 8°C.
- Bydureon BCise pen-süstlit **ei tohi** kasutada pimedad või inimesed, kes ei näe hästi, välja arvatud juhul, kui abistada saab väljaõppe saanud isik.
- Hoidke pensüstel ja kõik ravimid lastele kättesaamatus kohas.

Enne kasutamist

Enne ravimi esmakordset kasutamist peab teie arst või diabeediõde teile õpetama selle ravimi süstimist.



Joonis A

Tarvikud, millele on tarvis tähelepanu pöörata:

- Bydureon BCise pen-süstel
- Alkoholis niisutatud tampoonid
- Puhas ja tasane pind
- Torkekindel konteiner (vt hävitamise instruksiooni selle juhendi lõpus)

1. SAMM: Süstimise ettevalmistus

- A. Laske oma pen-süstliil soojeneda toatemperatuurini.** Võtke 1 pen-süstel külmutuskapist ning laske sel seista lamavas asendis 15 minutit. Bydureon BCise pen-süstlit võib hoida toatemperatuuril kuni 4 nädalat.



Joonis B

- B. Kontrollige säilivusaega (EXP), mis on trükitud pen-süstli etiketile.** Arge kasutage kõlblikustähtaega ületanud pen-süstlit.



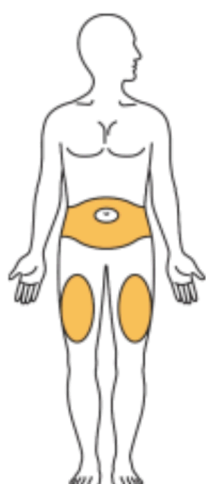
Joonis C

- C. Peske oma käed.**

- D. Valige välja süstimiskoht.**

Kas teie kõhu-, reie- või õlavarre tagakülje piirkonda, vt joonis D.

Te võite igal nädalal kasutada sama kehapiirkonda. Muutma peate süstekohta antud piirkonnas. Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud tampooniga.



Eesmine pool



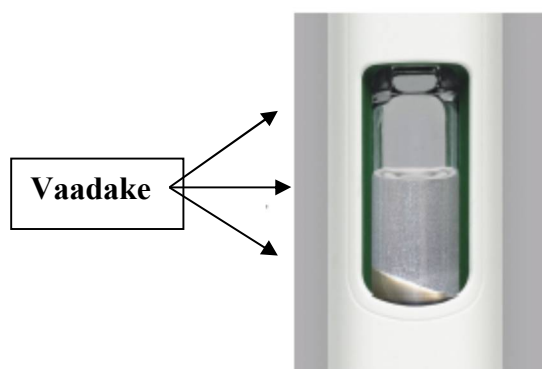
Tagumine pool

Joonis D

2. SAMM: Ravimi segamine

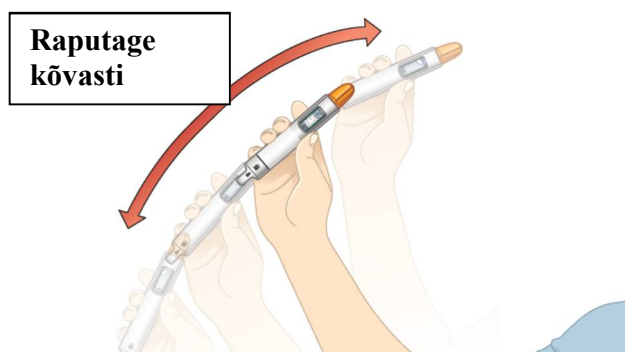
A. Vaadake aknasse.

Te võite näha valget ravimit külgedel, all või üleval. See tähendab, et ravim ei ole ühtlaselt segunenud.



Joonis E

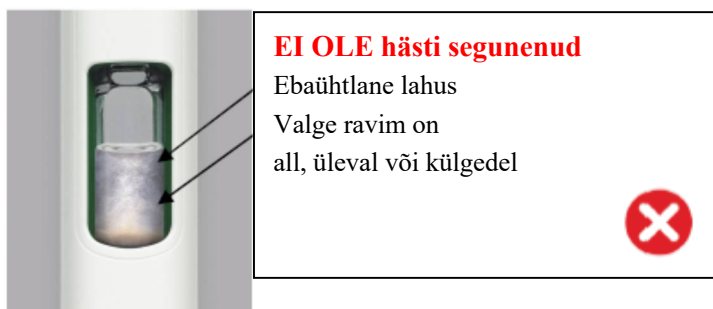
B. Raputage pen-süstlit kõvasti, üles ja alla, kuni ravim on ühtlaselt segunenud ja te ei näe valget ravimit külgedel, all või üleval. Raputage vähemalt 15 sekundit.



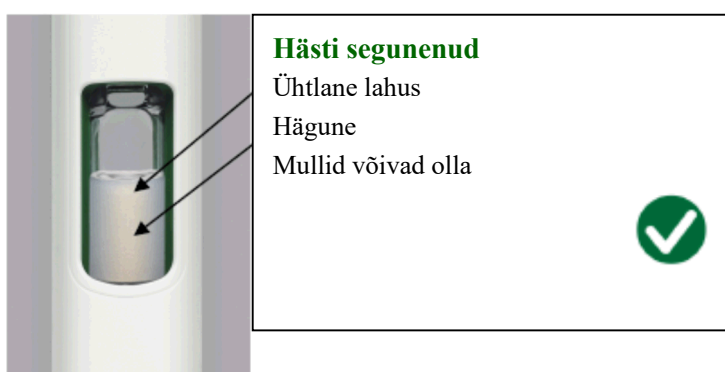
Joonis F

C. Kontrollige lahust.

Hoidke pen-süstlit vastu valgust ja vaadake läbi akna, mõlemat külge, alla ja üles. Kui ei ole hästi segunenud, siis korrake uuesti 2. sammu ja kontrollige uuesti.



Joonis G



Joonis H



Ärge minge järgmise sammu juurde, kui teie ravim ei ole hästi segunenud. Kogu annuse kättesaamiseks tuleb ravimit hästi segada ja see peab olema hägune.

Kui see pole korralikult segunenud, jätkake raputamist.

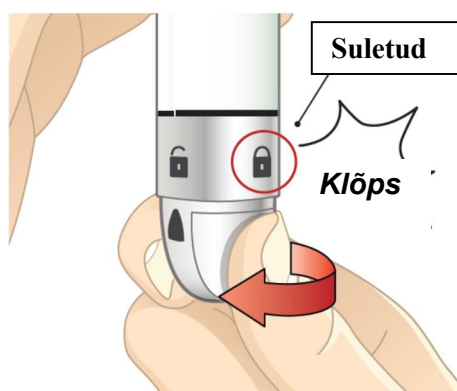
3. SAMM: Valmistage ette pen-süstel

Tähtis: Peale seda, kui ravim on täielikult segunenud, peate te **koheselt** ettevalmistused lõpetama ja ravimi süstima, et saada kätte kogu annus. Ärge jätke seda pärastiseks, et hiljem süstida.

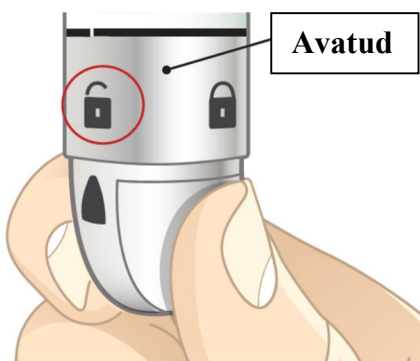
Avage pen-süstel ainult siis, kui te olete valmis süstimiseks.

A. Avage pen-süstel.

Hoidke pen-süstlit sirgelt üleval oranž kork lae suunas. Pöörake nuppu suletud asendist avatud asendisse kuni kuulete klõpsatust.



Joonis I



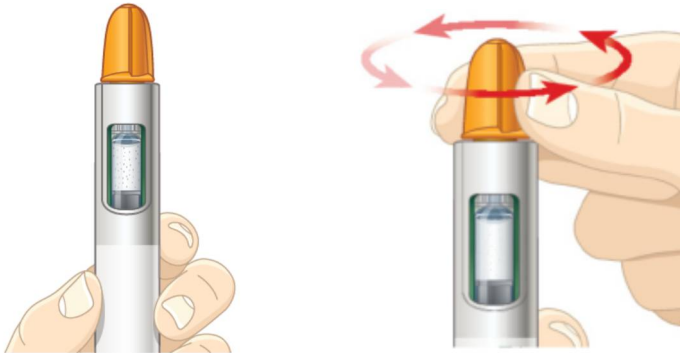
Joonis J

B. Pen-süstlit sirgelt püsti hoides keerake oranž kork kindlalt pealt ära.

- Võimalik, et te peate korki mitu korda keerama, enne kui kork ära tuleb (kui te kuulete klõpsatust, siis te keerate vales suunas).
 - Jätkake pen-süstli hoidmist püstises asendis, et ennetada ravimi väljalekkimist.
 - Peale korki mahakeeramist hüppab välja roheline kaitse. Roheline kaitse varjab nõela.
- Korgi sees võib olla paar tilka vedelikku, see on normaalne. **Ärge keerake** korki tagasi peale.

Visake kork ära.

Hoidke **püstises** asendis ja keerake kork **kindlalt** ära



Joonis K

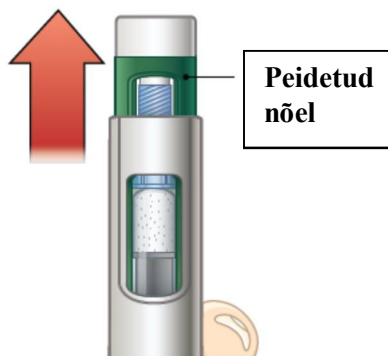
Joonis L

Eemaldatud
kork



Joonis M

Ilmub roheline kaitse

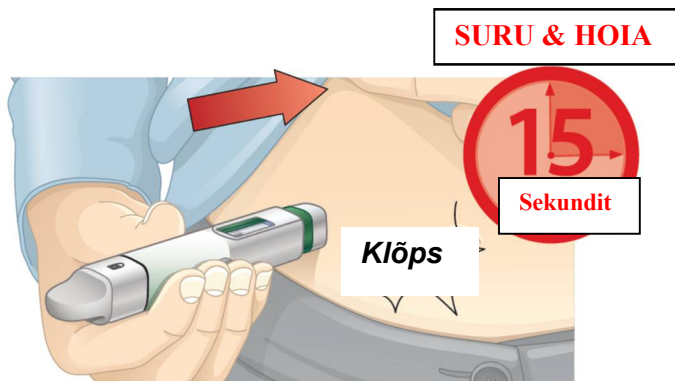


Joonis N

4. SAMM: Süstige annus

A. Süstige ja hoidke:

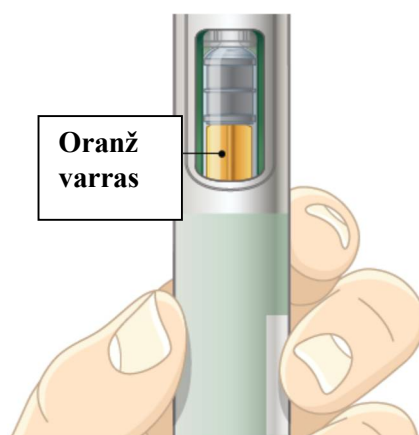
- Suruge pen-süstel vastu nahka. Te kuulete “klõpsatust”, kui süstimine algab.
- Hoidke pen-süstlit vastu nahka 15 sekundit. See kindlustab, et te saate kätte kogu annuse.



Joonis O

B. Kindlustage, et te saite kätte kogu annuse.

Peale süstimist näete te aknas oranži varrast. Kui te pen-süstli oma nahalt üles tõstate, siis roheline kaitse liigub tagasi, et nõel lukustada. Vt Küsimused ja vastused, kui te ei näe peale süstimist aknas oranži varrast.



Joonis P

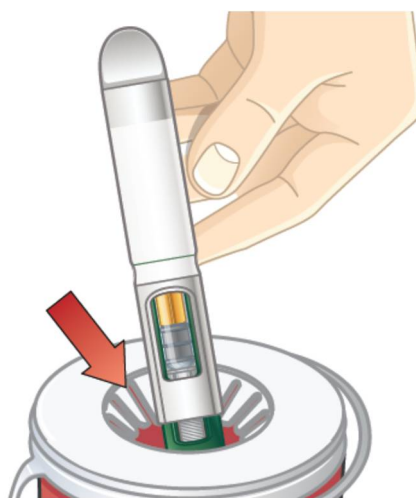
C. Hävitamine.

Peale kasutamist hävitage pen-süstel koheselt, nii nagu teie arst, apteeker või diabeediõde on teile õpetanud.

Te vajate torkekindlat konteinerit, mis:

- on piisavalt suur, et mahutada terve pen-süstel,
- millel on kaas,
- mis ei leki,
- on korralikult märgistatud, et hoiatada ohtlike jäätmete eest konteineris.

Te võite kasutada biojäätmete konteinerit, mõnda teist tugevat plastkonteinerit või metallkonteinerit.



Joonis Q

Küsimused ja vastused

1. Kus on nõel?

Nõel on pen-süstli küljes ja kaetud oranži korgiga.

Kui te keerate korgi pealt ära, siis roheline kate hoiab nõela kaetult kuni te süstite.

Palun vaadake kasutusjuhendi sammu 3B joonist N, kui soovite rohkem infot.

2. Kuidas ma tean, kas ravim on ühtlaselt segunenud?

Peale pen-süstli raputamist vaadake aknas mõlemale poole. Te ei tohiks enam näha valget ravimit põhjas, ülaosas ega külgedel. Kui te näete valget ravimit, siis ei ole see segunenud. Segamiseks raputage pen-süstlit kõvasti kuni valge ravim ei ole enam põhjas, ülaosas ega külgedel. Ravim peab välja nägema ühtlane kogu ulatuses (vt joonis G ja joonis H, samm 2C).

3. Miks ma pean pen-süstlit püstises asendis hoidma, kui ma oranži korki eemaldan?

Pen-süstli hoidmine püstises asendis oranži korgiga ülespoole aitab vältida ravimi lekkimist. Peale lahtikeeramist on normaalne näha paari tilka ravimit oranži korki sees.

4. Miks ma pean oma ravimit süstima koheselt peale selle segamist?

Kui te ei süsti oma ravimit koheselt peale segamist, siis ravim võib eralduda ja te ei saa kätte kogu annust. Te võite oma ravimit uuesti segada, kui pen-süstel on suletud asendis. Peale avamist peate te koheselt tegema ettevalmistused ja süstima, et saada kätte kogu annus. Te ei tohi seda jätta hiljem süstimiseks.

5. Kuidas ma tean, et ma süstisin endale kogu annuse ravimit?

Et olla kindel, et te saate kätte kogu annuse, vajutage ja hoidke pen-süstlit naha vastas.

Te tunnete, kuidas nõel läheb naha sisse. Hoidke nõela naha vastas 15 sekundit. See on piisav aeg, et kogu ravim jõuaks pen-süstlist naha alla minna. Peale nõela eemaldamist vaadake aknas oranži varrast, see kinnitab, et annus on süstitud. Kui oranž varras ei ilmu, siis võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga (vt pakendi infolehe lõik 6 kontaktide loendit riikide kaupa).

6. Miks ma peaksin külmikus oma pen-süstlit lamavas asendis hoidma?

Vertikaalselt hoitavaid pen-süstleid (nõelaga üles või alla) on raskem segada. Ravim võib siiski täielikult seguneda, kuid see vajab rohkem raputamist ja võtab rohkem aega.

7. Kuidas hävida Bydureon BCise pen-süstlit?

Ärge visake pen-süstlit majapidamisjätmete hulka. Teil on vaja torkekindlat konteinerit, mis on piisavalt suur, et mahutada pen-süstlit. Veenduge, et konteineril on kaas. Te võite kasutada biojätmete konteinerit, muud tugevast plastmassist konteinerit või metallkonteinerit. Ravimkarp konteinerit ei sisalda.

Ärge taaskasutage kasutatud pen-süstlitega konteinerit. Küsige oma apteekrilt, kuidas turvaliselt hävitada konteinerit. Ärge visake konteinerit majapidamisprügi hulka.

8. Mis juhtub, kui seade on rikunud ja ma ei saa seda avada?

Vaadake üle kasutusjuhendi 3. samm, et kontrollida toimingute järjekorda, seejärel pöörduge müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole (vt pakendi infolehe lõik 6 kontaktide loendit riikide kaupa). Ärge proovige avada liigse jõu või tööriistadega.

9. Mis juhtub, kui seade on rikunud ja ma ei saa eemaldada oranži korki?

Vaadake üle kasutusjuhendi 3. samm, et kontrollida toimingute järjekorda, samuti veenduge, et nupp on täielikult avatud asendis, seejärel pöörduge müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole (vt pakendi infolehe lõik 6 kontaktide loendit riikide kaupa). Ärge kasutage tööriistu või püüdke jõuga korki eemaldada.

10. Kust saab Bydureon BCise pen-süstli kohta lisateavet?

- Rääkige oma arsti, apteekri või diabeediõega
- Lugege hoolikalt pakendi infolehte.

Kuidas Bydureon BCise pen-süstlit säilitada?

- Hoida külmkapis lamavas asendis temperatuuril 2°C kuni 8°C.
- Igat pen-süstlit võib vajadusel enne kasutamist hoida temperatuuril kuni 30°C kuni 4 nädalat.
- Hoida pakendis valguse eest kaitstult kuni te olete valmis oma annust ette valmistama ja kasutama.
- Ärge kasutage peale kõlblikkusaega. Kõlblikkusaeg on märgistatud EXP-iga.
- Hoidke pen-süstel puhtana ja eemal leketest.