

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Proszek: biały lub białawy proszek.

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bydureon przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:

- metforminą
- pochodnymi sulfonilomocznika
- tiazolidynodionami
- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika
- metforminą i tiazolidynodionami

u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.

U pacjentów, którzy stosowali produkt o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii.

W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że następna dawka zostanie podana przynajmniej jedną dobę (24 godziny) później. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jeżeli pominięto dawkę, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe. Przy kolejnym podaniu leku pacjenci mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku. Jednak tylko jedno wstrzyknięcie powinno być podane w ciągu 24 godzin.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wymaga dodatkowej samokontroli. Sprawdzanie stężenia glukozy we krwi może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek. Jednak ze względu na to, że czynność nerek osłabia się wraz z wiekiem, należy wziąć pod uwagę wydolność nerek pacjenta (patrz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku > 75 lat jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2).

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: od 50 do 80 ml/min). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w tej grupie pacjentów.

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

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.2, jednak brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie podanie pojedynczej dawki eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest bardzo ograniczone i nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

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

Ciężkie choroby układu pokarmowego

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

Ostre zapalenie trzustki

Ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 związane jest ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Obserwowano ustępowanie zapalenia trzustki w wyniku stosowania leczenia podtrzymującego, lecz zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonów. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych

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

Interakcje z warfaryną

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

Hipoglikemia

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

Nagła utrata masy ciała

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

Przerwanie leczenia

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne sulfonilomocznika

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

Opróżnianie żołądka

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

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

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

Warfaryna

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

Inhibitory reduktazy HMG CoA (hydroksymetyloglutarylokoenzymu)

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

Digoksyna i lizynopryl

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

Etynyloestradiol i lewonorgestrel

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji lekowych przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Po wprowadzeniu do sprzedaży eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu przypadki ostrego zapalenia trzustki zgłaszano z częstością nieznaną oraz niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Dane źródłowe z badań klinicznych z eksenatydem pochodzą z 18 badań kontrolowanych placebo, 21 z wykorzystaniem referencyjnego produktu leczniczego i 2 badań otwartych. Towarzyszące leczenie obejmowało: dietę i ćwiczenia fizyczne, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony lub skojarzone stosowanie doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA - baza danych	Częstość występowania					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna				X ¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonylomocznika)	X ¹					
Zmniejszenie apetytu		X ¹				
Odwodnienie			X ¹			
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy		X ¹				
Zawroty głowy		X ¹				
Zaburzenia smaku			X ¹			
Senność			X ¹			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Niedrożność jelit			X ¹			
Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)						X ²
Nudności	X ¹					
Wymioty		X ¹				
Biegunka	X ¹					
Niestrawność		X ¹				
Ból brzucha		X ¹				
Refluks żołądkowo przełykowy		X ¹				
Rozdęcie brzucha		X ¹				
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			X ¹			
Zaparcia		X ¹				
Wzdęcie z oddawaniem wiatrów		X ¹				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka plamkowa lub grudkowata						X ²
Świąd i (lub) pokrzywka		X ¹				
Obrzęk angioneurotyczny						X ²

Ropnie i zapalenie tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia						X ²
Nadmierne pocenie się			X ¹			
Łysienie			X ¹			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4)			X ¹			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Świąd w miejscu wstrzyknięcia		X ¹				
Uczucie przemęczenia		X ¹				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		X ¹				
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia			X ¹			
Ośłabienie		X ¹				
Uczucie roztrzęsienia				X ¹		
Badania						
Zwiększenie współczynnika INR (patrz punkt 4.4)						X ²

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

² Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu otrzymane ze zgłoszeń spontanicznych (nieznany mianownik).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

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

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

W 11 badaniach klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu większość przypadków hipoglikemii (99,9%, n=649) miała łagodne nasilenie i ustępowała po doustnym podaniu węglowodanów. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia, gdy stężenie glukozy we krwi

było małe i wynosiło 2,2 mmol/l. Wymagała ona doustnego podania węglowodanów na życzenie pacjenta, po którym ustąpiła.

Nudności

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

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

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

Immunogenność

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

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

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

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

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

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

Nagła utrata masy ciała

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

Zwiększenie częstości akcji serca

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ01.

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poniżej przedstawiono wyniki długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 1628 pacjentów (804 leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu), 54% mężczyzn i 46% kobiet, 281 osób (141 leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu) w wieku ≥ 65 lat.

Kontrola glikemii

W dwóch badaniach klinicznych porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 μ g dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 10 μ g dwa razy na dobę. Pierwsze badanie trwało 24 tygodnie (n=252), drugie 30 tygodni (n=295) i następnie zostało przedłużone. Podczas otwartego rozszerzenia badania wszyscy pacjenci otrzymywali eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz w tygodniu przez kolejne 7 lat (n=243). W obu badaniach, zmniejszenie HbA_{1c} było widoczne w obu leczonych grupach już po pierwszym pomiarze HbA_{1c} (w 4 lub 6 tygodniu).

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

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

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

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

W fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji, u pacjentów, u których po 30 tygodniu trwania badania zamieniono eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu na eksenatyd stosowany raz w tygodniu ($n=121$), uzyskano w 52 tygodniu taką samą poprawę wartości HbA_{1c} o $-2,0\%$ w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak u pacjentów leczonych od początku badania za pomocą eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji trwającej 7 lat ($n=122$ z 243 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej obserwacji), wartość HbA_{1c} stopniowo zwiększała się od 52 tygodnia, ale była ciągle niższa po 7 latach w porównaniu do wartości wyjściowych ($-1,1\%$). Utrata masy ciała utrzymywała się u tych pacjentów przez 7 lat.

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

Badanie trwające 24 tygodnie	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu 10 µg 2 razy na dobę
N	129	123
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,4
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} < 7%	58	30
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	94
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Badanie trwające 30 tygodni		
N	148	147
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤7%	73	57
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	102	102
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

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

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

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

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Insulina glargine¹
N	233	223
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy dwoma metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91	91
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

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

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

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

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

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

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

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

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

Masa ciała

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

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

Stężenie glukozy w osoczu lub surowicy

Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znaczące obniżenie stężenia glukozy w osoczu lub surowicy na czczo. Obniżenie to występowało już po 4 tygodniach. Obserwowano także dodatkowe obniżenie stężenia poposiłkowego. Poprawa stężenia glukozy w osoczu na czczo utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Czynność komórek β

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

Ciśnienie krwi

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

Poziom lipidów na czczo

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Podczas podawania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień, średnie stężenie eksenatydu przekroczyło minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksenatydu w osoczu zwiększało się stopniowo przez ponad 6 do 7 tygodni. W rezultacie, stężenie eksenatydu około 300 pg/ml utrzymywało się, co wskazywało na osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stężenie eksenatydu w stanie stacjonarnym utrzymywało się podczas tygodniowej przerwy pomiędzy podaniem dawek, z minimalnym odchyleniem od średniego stężenia terapeutycznego.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i wydalanie

W badaniach nieklinicznych wykazano, że eksenatyd wydalany jest głównie w wyniku filtracji kłębkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego. W badaniach klinicznych średni pozorny klirens eksenatydu wynosił 9 l/h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki.

Około 10 tygodni po zaprzestaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, średnie stężenie eksenatydu w osoczu spadło poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Szczególne populacje

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

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

Osoby z niewydolnością wątroby

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

Płeć, rasa i masa ciała

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z pojedynczą dawką eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, oceniającym farmakokinetykę produktu u 13 pacjentów, w wieku od 12 do 16 lat, z cukrzycą typu 2 podawanie eksenatydu (5 µg) powodowało nieznacznie zmniejszenie średniego pola pod krzywą AUC (16% mniejsze) i wartości C_{max} (25% mniejsze) w porównaniu z wartościami obserwowanymi u dorosłych pacjentów. Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W trwającym 104 tygodnie badaniu dotyczącym potencjalnego działania rakotwórczego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów tarczycy z komórek C (gruczolaków i (lub) raków) u szczurów w przypadku stosowania wszystkich dawek (ekspozycja od 1,4 do 26 razy większa niż kliniczna ekspozycja na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu u ludzi). Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest obecnie nieznane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po uzyskaniu zawiesiny

Zawiesinę należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/001-002

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Proszek: biały lub białawy proszek.

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bydureon przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:

- metforminą
- pochodnymi sulfonilomocznika
- tiazolidynodionami
- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika
- metforminą i tiazolidynodionami

u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.

U pacjentów, którzy stosowali produkt o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii.

W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że następna dawka zostanie podana przynajmniej jedną dobę (24 godziny) później. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jeżeli pominięto dawkę, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe. Przy kolejnym podaniu leku pacjenci mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku. Jednak tylko jedno wstrzyknięcie powinno być podane w ciągu 24 godzin.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wymaga dodatkowej samokontroli. Sprawdzanie stężenia glukozy we krwi może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek. Jednak ze względu na to, że czynność nerek osłabia się wraz z wiekiem, należy wziąć pod uwagę wydolność nerek pacjenta (patrz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku > 75 lat jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2).

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: od 50 do 80 ml/min). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w tej grupie pacjentów.

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

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.2, jednak brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdy pen jest przeznaczony do jednorazowego użytku przez jedną osobę.

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie podanie pojedynczej dawki eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest bardzo ograniczone i nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

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

Ciężkie choroby układu pokarmowego

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

Ostre zapalenie trzustki

Ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 związane jest ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Obserwowano ustępowanie zapalenia trzustki w wyniku stosowania leczenia podtrzymującego, lecz zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonów. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych

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

Interakcje z warfaryną

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

Hipoglikemia

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

Nagła utrata masy ciała

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

Przerwanie leczenia

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne sulfonilomocznika

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

Opróżnianie żołądka

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

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

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

Warfaryna

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

Inhibitory reduktazy HMG CoA (hydroksymetyloglutarylokoenzymu)

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

Digoksyna i lizynopryl

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

Etynyloestradiol i lewonorgestrel

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji lekowych przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Po wprowadzeniu do sprzedaży eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu przypadki ostrego zapalenia trzustki zgłaszano z częstością nieznaną oraz niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Dane źródłowe z badań klinicznych z eksenatydem pochodzą z 18 badań kontrolowanych placebo, 21 z wykorzystaniem referencyjnego produktu leczniczego i 2 badań otwartych. Towarzyszące leczenie obejmowało: dietę i ćwiczenia fizyczne, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony lub skojarzone stosowanie doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA - baza danych	Częstość występowania					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna				X ¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonilomocznika)	X ¹					
Zmniejszenie apetytu		X ¹				
Odwodnienie			X ¹			
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy		X ¹				
Zawroty głowy		X ¹				
Zaburzenia smaku			X ¹			
Senność			X ¹			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Niedrożność jelit			X ¹			
Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)						X ²
Nudności	X ¹					
Wymioty		X ¹				
Biegunka	X ¹					
Niestrawność		X ¹				
Ból brzucha		X ¹				
Refluks żołądkowo przełykowy		X ¹				
Rozdęcie brzucha		X ¹				
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			X ¹			
Zaparcia		X ¹				
Wzdęcie z oddawaniem wiatrów		X ¹				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka plamkowa lub grudkowata						X ²
Świąd i (lub) pokrzywka		X ¹				
Obrzęk angioneurotyczny						X ²

Ropnie i zapalenie tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia						X ²
Nadmierne pocenie się			X ¹			
Łysienie			X ¹			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4)			X ¹			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Świąd w miejscu wstrzyknięcia		X ¹				
Uczucie przemęczenia		X ¹				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		X ¹				
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia			X ¹			
Ośłabienie		X ¹				
Uczucie roztrzęsienia				X ¹		
Badania						
Zwiększenie współczynnika INR (patrz punkt 4.4)						X ²

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

² Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu otrzymane ze zgłoszeń spontanicznych (nieznany mianownik).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

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

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

W 11 badaniach klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu większość przypadków hipoglikemii (99,9%, n=649) miała łagodne nasilenie i ustępowała po doustnym podaniu węglowodanów. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia, gdy stężenie glukozy we krwi

było małe i wynosiło 2,2 mmol/l. Wymagała ona doustnego podania węglowodanów na życzenie pacjenta, po którym ustąpiła.

Nudności

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

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

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

Immunogenność

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

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

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

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

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

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

Nagła utrata masy ciała

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

Zwiększenie częstości akcji serca

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ01.

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poniżej przedstawiono wyniki długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 1628 pacjentów (804 leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu), 54% mężczyzn i 46% kobiet, 281 osób (141 leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu) w wieku ≥ 65 lat.

Kontrola glikemii

W dwóch badaniach klinicznych porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 μ g dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 10 μ g dwa razy na dobę. Pierwsze badanie trwało 24 tygodnie (n=252), drugie 30 tygodni (n=295) i następnie zostało przedłużone. Podczas otwartego rozszerzenia badania wszyscy pacjenci otrzymywali eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz w tygodniu przez kolejne 7 lat (n=243). W obu badaniach, zmniejszenie HbA_{1c} było widoczne w obu leczonych grupach już po pierwszym pomiarze HbA_{1c} (w 4 lub 6 tygodniu).

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

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

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

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

W fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji, u pacjentów, u których po 30 tygodniu trwania badania zamieniono eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu na eksenatyd stosowany raz w tygodniu ($n=121$), uzyskano w 52 tygodniu taką samą poprawę wartości HbA_{1c} o $-2,0\%$ w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak u pacjentów leczonych od początku badania za pomocą eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji trwającej 7 lat ($n=122$ z 243 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej obserwacji), wartość HbA_{1c} stopniowo zwiększała się od 52 tygodnia, ale była ciągle niższa po 7 latach w porównaniu do wartości wyjściowych ($-1,1\%$). Utrata masy ciała utrzymywała się u tych pacjentów przez 7 lat.

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

Badanie trwające 24 tygodnie	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu 10 µg 2 razy na dobę
N	129	123
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,4
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} < 7%	58	30
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	94
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Badanie trwające 30 tygodni		
N	148	147
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤7%	73	57
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	102	102
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

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

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

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

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Insulina glargine¹
N	233	223
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy dwoma metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91	91
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

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

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

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

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

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

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

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

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

Masa ciała

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

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

Stężenie glukozy w osoczu lub surowicy

Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znaczące obniżenie stężenia glukozy w osoczu lub surowicy na czczo. Obniżenie to występowało już po 4 tygodniach. Obserwowano także dodatkowe obniżenie stężenia poposiłkowego. Poprawa stężenia glukozy w osoczu na czczo utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Czynność komórek β

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

Ciśnienie krwi

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

Poziom lipidów na czczo

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Podczas podawania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień, średnie stężenie eksenatydu przekroczyło minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksenatydu w osoczu zwiększało się stopniowo przez ponad 6 do 7 tygodni. W rezultacie, stężenie eksenatydu około 300 pg/ml utrzymywało się, co wskazywało na osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stężenie eksenatydu w stanie stacjonarnym utrzymywało się podczas tygodniowej przerwy pomiędzy podaniem dawek, z minimalnym odchyleniem od średniego stężenia terapeutycznego.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i wydalanie

W badaniach nieklinicznych wykazano, że eksenatyd wydalany jest głównie w wyniku filtracji kłębkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego. W badaniach klinicznych średni pozorny klirens eksenatydu wynosił 9 l/h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki.

Około 10 tygodni po zaprzestaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, średnie stężenie eksenatydu w osoczu spadło poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Szczególne populacje

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

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

Osoby z niewydolnością wątroby

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

Płeć, rasa i masa ciała

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

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z pojedynczą dawką eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, oceniającym farmakokinetykę produktu u 13 pacjentów, w wieku od 12 do 16 lat, z cukrzycą typu 2 podawanie eksenatydu (5 µg) powodowało nieznacznie zmniejszenie średniego pola pod krzywą AUC (16% mniejsze) i wartości C_{max} (25% mniejsze) w porównaniu z wartościami obserwowanymi u dorosłych pacjentów. Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W trwającym 104 tygodnie badaniu dotyczącym potencjalnego działania rakotwórczego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów tarczycy z komórek C (gruczolaków i (lub) raków) u szczurów w przypadku stosowania wszystkich dawek (ekspozycja od 1,4 do 26 razy większa niż kliniczna ekspozycja na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu u ludzi). Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest obecnie nieznane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po uzyskaniu zawiesiny

Zawiesinę należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Napełniony fabrycznie wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

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

Należy używać jedynie igieł dostarczanych wraz z wstrzykiwaczem.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/003-004

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO zawierające 4 jednodawkowe zestawy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każde pudełko zawiera 4 jednodawkowe zestawy:

1 jednodawkowy zestaw zawierający:

1 fiolkę z 2 mg eksenatydu

1 fabrycznie napełnioną strzykawkę z 0,65 ml rozpuszczalnika

1 łącznik fiolki

2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkownika.

Podanie podskórne.

Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

Raz w tygodniu.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Część opakowania zbiorczego zawierającego 3 x 4 jednodawkowe zestawy. Nie sprzedawać oddzielnie.

Każde pudełko zawiera 4 jednodawkowe zestawy:

1 jednodawkowy zestaw zawierający:

1 fiolkę z 2 mg eksenatydu

1 fabrycznie napełnioną strzykawkę zawierającą 0,65 ml rozpuszczalnika

1 łącznik fiolki

2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkownika.

Podanie podskórne

Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

Raz w tygodniu

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

W celu przygotowania i wstrzyknięcia dawki należy postępować zgodnie z Instrukcją użytkowania.

Podanie podskórne

Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po sporządzeniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

Raz w tygodniu

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

2 mg

6. INNE

AstraZeneca AB

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA ROZPUSZCZALNIKU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla leku Bydureon

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

0,65 ml

6. INNE

AstraZeneca AB

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem fabrycznie napełniony wstrzykiwacz można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek

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

Rozpuszczalnik

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacze mogą być przechowywane do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacze mogą być przechowywane do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

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

EU/1/11/696/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

bydureon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

2 mg

6. INNE

AstraZeneca AB

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

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

Spis treści ulotki:

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

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

Bydureon zawiera substancję czynną: eksenatyd. Jest to lek w postaci wstrzykiwań stosowany w celu poprawienia kontroli stężenia cukru we krwi u dorosłych osób z cukrzycą typu 2.

Lek ten jest stosowany jednocześnie z następującymi lekami przeciwcukrzycowymi: metformina, pochodne sulfonilomocznika i tiazolidynodiony. Lekarz przepisuje ten lek jako dodatkowy lek pomagający kontrolować stężenie cukru we krwi. Należy przestrzegać diety i planu ćwiczeń fizycznych.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon

Kiedy nie stosować leku Bydureon:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Bydureon należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej:

- Stosowanie tego leku z pochodnymi sulfonilomocznika, może spowodować zmniejszenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemię). Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. W przypadku wątpliwości czy inne przyjmowane leki zawierają pochodne

sulfonilomocznika należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.

- U pacjentów z cukrzycą typu 1 lub kwasicią ketonową, nie należy stosować tego leku.
 - Sposób wstrzykiwania tego leku – lek należy wstrzykiwać podskórną, nie podawać dożylnie czy domięśniowo.
 - W przypadku ciężkich zaburzeń opróżniania żołądka (w tym gastroparezę) lub ciężkich zaburzeń trawienia pokarmów – w takich przypadkach nie zaleca się stosowania tego leku. Substancja czynna zawarta w tym leku hamuje opróżnianie żołądka, co powoduje, że pokarm wolniej przechodzi przez żołądek.
 - Jeśli kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta zapalenie trzustki (pancreatitis) (patrz punkt 4).
 - Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień); może to powodować problemy zdrowotne, takie jak kamica żółciowa.
 - U pacjentów z ciężką chorobą nerek lub leczonych dializami nie należy stosować tego leku.
- Doświadczenie ze stosowaniem leku Bydureon u osób z chorobami nerek jest małe.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem tego leku w tej grupie wiekowej.

Bydureon a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności:

- o lekach stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, takich jak insulina i inne leki, które działają podobnie jak Bydureon (np. liraglutyd i Byetta [eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu]), ponieważ przyjmowanie tych leków z lekiem Bydureon nie jest zalecane;
- o lekach stosowanych w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (leków przeciwzakrzepowych), np. warfarynie, ponieważ na początku leczenia tym lekiem konieczne będzie u pacjenta dodatkowe monitorowanie zmian INR (parametru określającego krzepliwość krwi).

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bydureon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.

3. Jak stosować Bydureon

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

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

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

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

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

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

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

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

Lek ten należy wstrzykiwać natychmiast po zmieszaniu proszku z rozpuszczalnikiem.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bydureon

W przypadku podania zbyt dużej dawki tego leku może być konieczna pomoc medyczna. Podanie zbyt dużej dawki tego leku może spowodować nudności, wymioty, zawroty głowy lub objawy niskiego stężenia cukru we krwi (patrz punkt 4).

Pominięcie zastosowania leku Bydureon

Pacjent może wybrać dzień, w którym zawsze chciałby wstrzykiwać lek Bydureon. Jeśli pacjent pominie dawkę leku, powinien przyjąć ją w możliwie najszybszym terminie. Przy kolejnym podaniu leku pacjenci mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku. Jednak tylko jedno wstrzyknięcie powinno być podane w ciągu 24 godzin. Można również zmienić wybrany wcześniej dzień wstrzyknięcia. Nie należy wykonywać dwóch wstrzykiwań tego samego dnia.

Brak pewności czy zastosowano pełną dawkę leku Bydureon

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

Przerwanie stosowania leku Bydureon

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

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

4. **Możliwe działania niepożądane**

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

Rzadko zgłaszano **ciężkie reakcje alergiczne** (anafilaksję) (mogą występować z częstością do 1 na 1000 osób).

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- obrzęk twarzy, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- nadwrażliwość (wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, ust lub gardła)
- trudności w połykaniu
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

U pacjentów stosujących ten lek zgłaszano **przypadki zapalenia trzustki** (częstość nieznana). Zapalenie trzustki może być ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem chorobowym.

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

Bardzo często występujące działania niepożądane leku Bydureon (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności (nudności występują najczęściej w początkowym okresie stosowania tego leku, ale u większości pacjentów ich nasilenie zmniejsza się z upływem czasu)
- biegunka
- hipoglikemia

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

Często występujące działania niepożądane tego leku (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób):

- zawroty głowy
- ból głowy
- wymioty
- utrata energii i siły
- zmęczenie (znużenie)
- zaparcia
- ból w okolicy żołądka
- wzdęcia
- niestrawność
- wzdęcia (z oddawaniem gazów)

- zgaga
- zmniejszenie apetytu

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

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Działania niepożądane leku Bydureon występujące niezbyt często (może wystąpić z częstością do 1 na 100 osób):

- osłabienie czynności nerek
- odwodnienie, czasami ze osłabieniem czynności nerek
- niedrożność jelita (blokada w jelicie)
- odbijanie się
- zaburzenia smaku
- zwiększone pocenie się
- wypadanie włosów
- senność

Rzadko występujące działania niepożądane leku Bydureon (może wystąpić z częstością do 1 na 1000 osób):

- uczucie roztrzęsienia

Dodatkowo były zgłaszane **inne działania niepożądane** (częstość nieznana, nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych).

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Bydureon

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Przed pierwszym użyciem zestaw można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zestaw Bydureon, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Bydureon:

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

Jak wygląda Bydureon i co zawiera opakowanie:

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

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

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

Lek ten jest dostępny w opakowaniu zawierającym 4 jednodawkowe zestawy oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym trzy opakowania, w których są po 4 zestawy.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

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

Spis treści ulotki:

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

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

Bydureon zawiera substancję czynną: eksenatyd. Jest to lek w postaci wstrzykiwań stosowany w celu poprawienia kontroli stężenia cukru we krwi u dorosłych osób z cukrzycą typu 2.

Lek ten jest stosowany jednocześnie z następującymi lekami przeciwcukrzycowymi: metformina, pochodne sulfonilomocznika i tiazolidynodiony. Lekarz przepisuje ten lek jako dodatkowy lek pomagający kontrolować stężenie cukru we krwi. Należy przestrzegać diety i planu ćwiczeń fizycznych.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bydureon

Kiedy nie stosować leku Bydureon:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Bydureon należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej:

- Stosowanie tego leku z pochodnymi sulfonilomocznika, może spowodować zmniejszenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemię). Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi. W przypadku wątpliwości czy inne przyjmowane leki zawierają pochodne sulfonilomocznika należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką z poradni cukrzycowej.

- U pacjentów z cukrzycą typu 1 lub kwasicią ketonową, nie należy stosować tego leku.
- Sposób wstrzykiwania tego leku – lek należy wstrzykiwać podskórnie, nie podawać dożylnie czy domięśniowo.
- W przypadku ciężkich zaburzeń opróżniania żołądka (w tym gastroparezę) lub ciężkich zaburzeń trawienia pokarmów – w takich przypadkach nie zaleca się stosowania tego leku. Substancja czynna zawarta w tym leku hamuje opróżnianie żołądka, co powoduje, że pokarm wolniej przechodzi przez żołądek.
- Jeśli kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta zapalenie trzustki (pancreatitis) (patrz punkt 4).
- Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień); może to powodować problemy zdrowotne, takie jak kamica żółciowa.
- U pacjentów z ciężką chorobą nerek lub leczonych dializami nie należy stosować tego leku. Doświadczenie ze stosowaniem leku Bydureon u osób z chorobami nerek jest małe.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem tego leku w tej grupie wiekowej.

Bydureon a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a w szczególności:

- o lekach stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, takich jak insulina i inne leki, które działają podobnie jak Bydureon (np. liraglutyd i Byetta [eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu]), ponieważ przyjmowanie tych leków z lekiem Bydureon nie jest zalecane;
- o lekach stosowanych w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (leków przeciwzakrzepowych), np. warfarynie, ponieważ na początku leczenia tym lekiem konieczne będzie u pacjenta dodatkowe monitorowanie zmian INR (parametru określającego krzepliwość krwi).

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bydureon

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.

3. Jak stosować Bydureon

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

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

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

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

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

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

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

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

Lek ten należy wstrzykiwać natychmiast po zmieszaniu proszku z rozpuszczalnikiem.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bydureon:

W przypadku podania zbyt dużej dawki tego leku może być konieczna pomoc medyczna. Podanie zbyt dużej dawki tego leku może spowodować nudności, wymioty, zawroty głowy lub objawy niskiego stężenia cukru we krwi (patrz punkt 4).

Pominięcie zastosowania leku Bydureon:

Pacjent może wybrać dzień, w którym zawsze chciałby wstrzykiwać lek Bydureon. Jeśli pacjent pominie dawkę leku, powinien przyjąć ją w możliwie najszybszym terminie. Przy kolejnym podaniu leku pacjentowi mogą powrócić do wcześniej wybranego dnia wstrzykiwania leku. Jednak tylko jedno wstrzyknięcie powinno być podane w ciągu 24 godzin. Można również zmienić wybrany wcześniej dzień wstrzyknięcia. Nie należy wykonywać dwóch wstrzykiwań tego samego dnia.

Brak pewności czy zastosowano pełną dawkę leku Bydureon

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

Przerwanie stosowania leku Bydureon:

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Rzadko zgłaszano **ciężkie reakcje alergiczne** (anafilaksję) (mogą występować z częstością do 1 na 1000 osób).

W przypadku wystąpienia następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- obrzęk twarzy, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- nadwrażliwość (wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, ust lub gardła)
- trudności w połykaniu
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

U pacjentów stosujących ten lek zgłaszano **przypadki zapalenia trzustki** (częstość nieznana). Zapalenie trzustki może być ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem chorobowym.

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

Bardzo często występujące działania niepożądane leku Bydureon (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności (nudności występują najczęściej w początkowym okresie stosowania tego leku, ale u większości pacjentów ich nasilenie zmniejsza się z upływem czasu)
- biegunka
- hipoglikemia

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

Często występujące działania niepożądane tego leku (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób):

- zawroty głowy
- ból głowy
- wymioty
- utrata energii i siły
- zmęczenie (znużenie)
- zaparcia
- ból w okolicy żołądka
- wzdęcia
- niestrawność
- wzdęcia (z oddawaniem gazów)
- zgaga
- zmniejszenie apetytu

Lek ten może spowodować zmniejszenie apetytu, ilości spożywanych pokarmów i masy ciała.

Należy poinformować lekarza o zbyt szybkim spadku masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień), gdyż może to powodować choroby, takie jak kamica żółciowa.

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Działania niepożądane leku Bydureon występujące niezbyt często (może wystąpić z częstością do 1 na 100 osób):

- osłabienie czynności nerek
- odwodnienie, czasami ze osłabieniem czynności nerek
- niedrożność jelita (blokada w jelicie)
- odbijanie się
- zaburzenia smaku
- zwiększone pocenie się
- wypadanie włosów
- senność

Rzadko występujące działania niepożądane leku Bydureon (może wystąpić z częstością do 1 na 1000 osób):

- uczucie roztrzęsienia

Dodatkowo były zgłaszane **inne działania niepożądane** (częstość nieznana, nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych).

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Bydureon

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz (pen) można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz (pen) Bydureon, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Bydureon

- Substancją czynną leku jest eksenatyd. Każdy wstrzykiwacz (pen) zawiera 2 mg eksenatydu. Po sporządzeniu zawiesiny, dostarczona dawka to 2 mg/0,65 ml.

Ponadto lek zawiera:

- w proszku: poli (D,L-laktydo-ko-glikolid) i sacharozę.
- w rozpuszczalniku: karmelozę sodową, chlorek sodu, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny, wodę do wstrzykiwań i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH).

Jak wygląda Bydureon i co zawiera opakowanie:

Lek ten składa się z proszku i rozpuszczalnika (płyну) do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (penie). Proszek (2 mg) w jednej komorze, jest biały lub białawy a rozpuszczalnik (0,65 ml) w drugiej komorze jest przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy. Każdy jednodawkowy, fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (pen) ma dołączoną jedną igłę. Każdy kartonik zawiera także jedną zapasową igłę.

Lek ten jest dostępny w opakowaniu zawierającym 4 jednodawkowe, fabrycznie napełnione wstrzykiwacze (peny) oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 12 opakowań (3 opakowania po 4) jednodawkowych, fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (penów). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Przewodnik użytkowania krok po kroku

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

W przypadku pytań dotyczących stosowania leku Bydureon

- Należy zapoznać się z informacjami w punkcie **Często zadawane pytania i odpowiedzi**.

Pomocne wskazówki

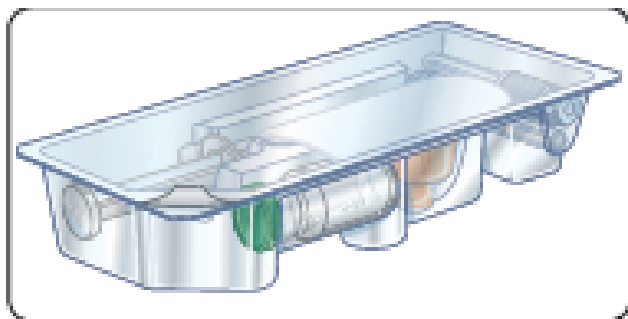
- Nie należy się śpieszyć.
- Należy postępować zgodnie z instrukcją, wykonując kolejno krok po kroku.
- Należy zarezerwować odpowiednią ilość czasu, aby wykonać wszystkie kroki bez przerywania.
- Po przyzwyczajeniu się do wykonywania wstrzykiwań, czas potrzebny do podania leku prawdopodobnie się skróci.

WAŻNE:

Przed każdym podaniem leku Bydureon należy przeczytać i uważnie wykonać każdy krok opisany w instrukcji. Nie wolno pomijać żadnego kroku. Należy także zapoznać się z *Ulotką dla pacjenta* dołączoną do opakowania.

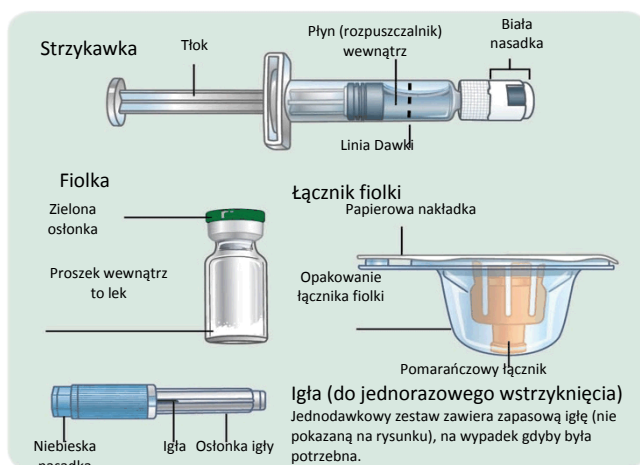
Opis elementów zestawu

- **Zestaw jednodawkowy**



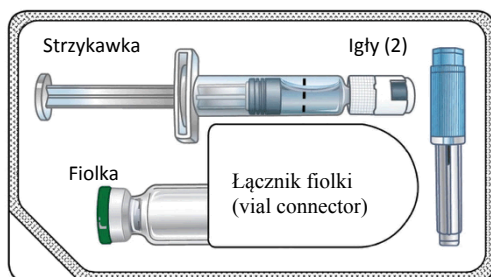
Podnieść tutaj, aby lepiej przyjrzeć się elementom zestawu.

Należy pozostawić odgiętą folię, tak żeby móc pod nią zajrzeć podczas zapoznawania się z instrukcją.



Opis elementów zestawu

Jednodawkowy zestaw



Zawartość

Aby podać właściwą dawkę, należy zapoznać się z każdym punktem i wykonać kolejno każdy krok.

Instrukcja jest podzielona na następujące punkty:

- 1 Przygotowanie
- 2 Łączenie elementów
- 3 Mieszanie leku i napełnianie strzykawki
- 4 Wstrzykiwanie leku

Często zadawane pytania i odpowiedzi

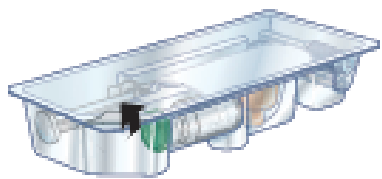
1. Przygotowanie

1a Należy wyjąć jednodawkowy zestaw z lodówki.

Należy przygotować się do bezpiecznego usunięcia użytych igieł i strzykawek. Należy przygotować wszystko co będzie potrzebne, aby w bezpieczny sposób usunąć zużyte igły i strzykawki.

1b Należy umyć dłonie.

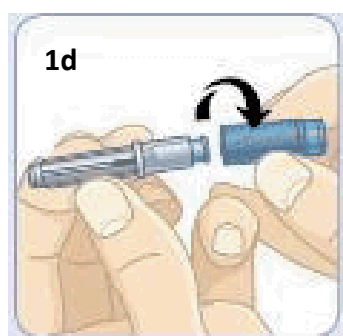
1c



Aby otworzyć, należy oderwać folię.

Należy wyjąć strzykawkę. Płyn w strzykawce powinien być przezroczysty i nie zawierać cząstek stałych. Wewnątrz mogą znajdować się pęcherzyki powietrza.

Iglę, opakowanie z łącznikiem fiolki, fiolkę i strzykawkę należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.



Należy wziąć igłę i odkręcić niebieską nasadkę.

Należy odłożyć zabezpieczoną igłę. Igła została przygotowana i będzie potrzebna później.

W opakowaniu znajduje się zapasowa igła.



Należy wziąć fiolkę.

Należy kilkakrotnie postukać fiolką o twardą powierzchnię, aby przywrócić sypką postać proszku.



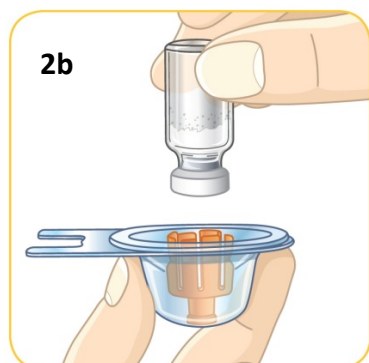
Używając kciuka należy zdjąć zieloną osłonkę.

Należy odłożyć fiolkę.

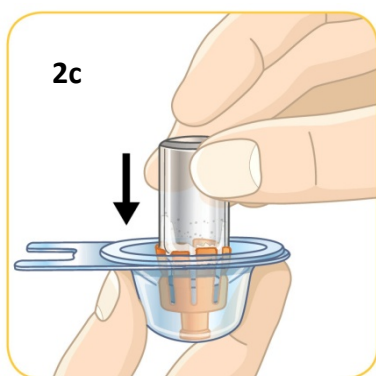
2. Łączenie elementów



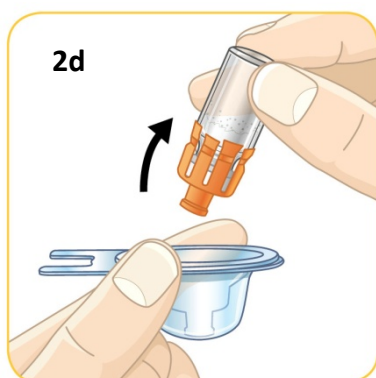
Należy wziąć opakowanie łącznika fiolki i oderwać papierową nakładkę. Nie należy dotykać pomarańczowego łącznika wewnątrz.



Należy przytrzymać opakowanie łącznika.
W drugiej ręce należy przytrzymać fiolkę.



Należy mocno docisnąć górę fiolki do pomarańczowego łącznika.

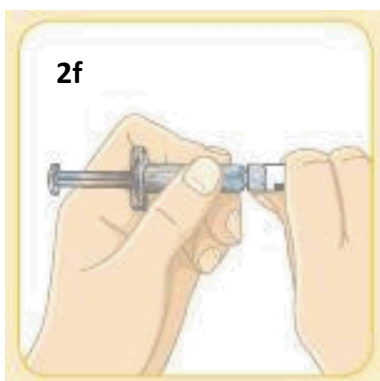


Następnie należy wyjąć z opakowania fiolkę z dołączonym pomarańczowym łącznikiem.



Fiolka powinna wyglądać jak na rysunku.

Należy ją odłożyć na później.



Należy wziąć strzykawkę.

Drugą ręką należy mocno przytrzymać 2 szare kwadraty na białej nasadce.



Należy odłamać nasadkę.

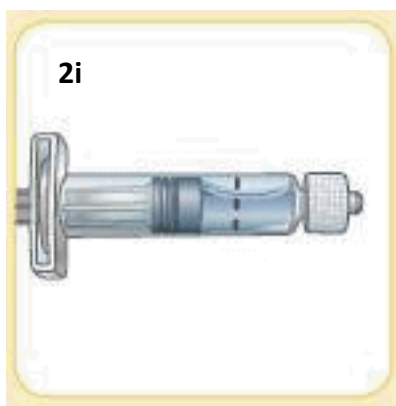
Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoka.

Należy odłamać nasadkę, podobnie jak łamie się patyk.

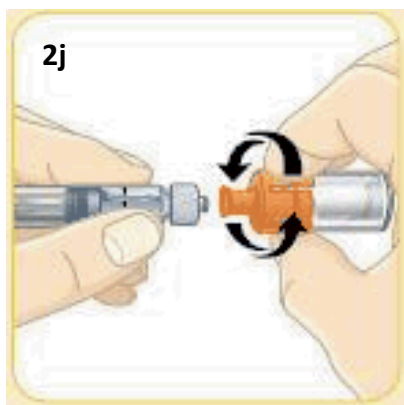


Odlamana nasadka powinna wyglądać jak na rysunku.

Nasadka nie będzie już potrzebna, można ją wyrzucić.

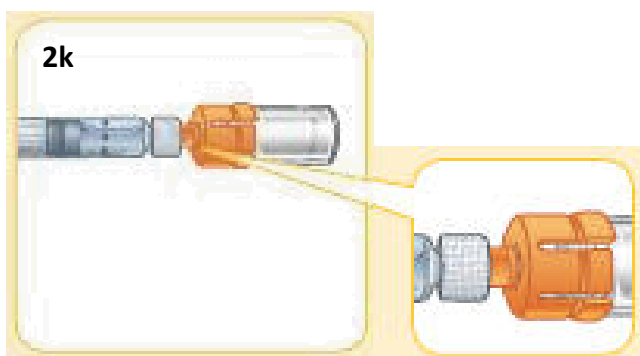


Strzykawka powinna wyglądać tak jak na rysunku.



Następnie należy wziąć fiolkę z dołączonym pomarańczowym łącznikiem.

Należy przykręcić pomarańczowy łącznik do strzykawki, aż do momentu dopasowania. Podczas przykręcania należy trzymać za pomarańczowy łącznik. Nie należy zbyt mocno dokręcać. Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoka.

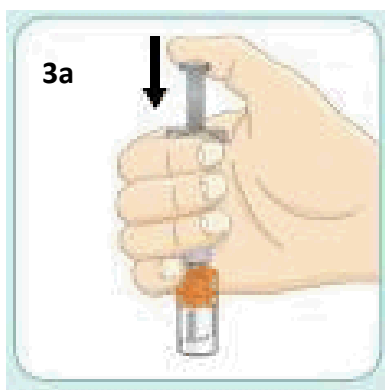


Elementy po połączeniu powinny wyglądać jak na rysunku.

3. Mieszanie leku i napelnianie strzykawki

WAŻNE:

Podczas następnych kroków nastąpi wymieszanie leku i napelnienie strzykawki. Po wymieszanii leku należy go natychmiast wstrzyknąć. Nie wolno pozostawiać wymieszanego leku, żeby go wstrzyknąć później.



Należy wcisnąć kciukiem tłok do momentu zatrzymania i przytrzymać kciukiem.

Może wydawać się, że tłok się trochę cofa.



Należy przytrzymać kciukiem wciśnięty tłok i **mocno potrząsać**. Należy potrząsać do momentu całkowitego wymieszania płynu z proszkiem.

Nie należy obawiać się, że fiolka się odłączy. Pomarańczowy łącznik utrzymuje połączenie fiolki ze strzykawką.

Należy **mocno potrząsać**, tak jak butelką z sosem do sałatek z oliwy i octu.



Po poprawnym wymieszaniu, lek powinien mieć mleczny wygląd.



Jeśli można dostrzec grudki suchego proszku przylegające do ścianek lub dna fiolki, to znaczy, że lek **NIE** został prawidłowo wymieszany.

Należy ponownie mocno potrząsać do prawidłowego wymieszania.

Podczas potrząsania należy przytrzymać kciukiem wciśnięty tłok.

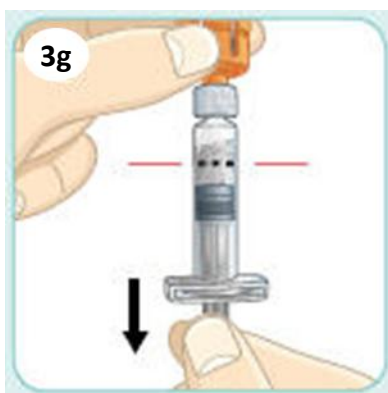


Następnie należy przytrzymać fiolkę ze strzykawką skierowaną ku górze. Należy nacisnąć kciukiem na tłok aż się zatrzyma i przytrzymać w takiej pozycji.



Drugą ręką należy delikatnie ostukać fiolkę. Należy kontynuować wciskanie tłoka kciukiem, aby utrzymać go w tej pozycji.

Ostukiwanie umożliwi spłynięcie leku po ściankach fiolki. Mogą pojawić się pęcherzyki powietrza.



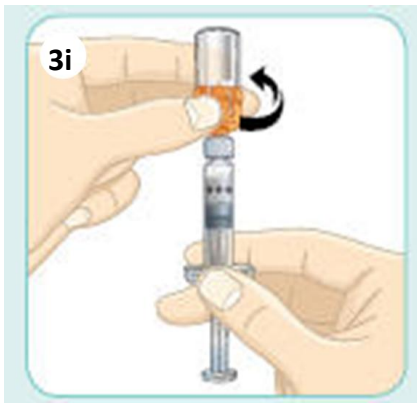
Następnie należy odciągnąć tłok do dołu poniżej czarnej, przerywanej Linii dawki.

Spowoduje to pobranie leku z fiolki do strzykawki. Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.

Trochę płynu może zostać na ściankach fiolki. Jest to normalne zjawisko.



Jedną ręką należy przytrzymać tłok w miejscu, aby się nie poruszał.



Drugą ręką należy odkręcić pomarańczowy łącznik, aby go usunąć.

Po usunięciu łącznika należy uważać, żeby nie wcisnąć tłoka.

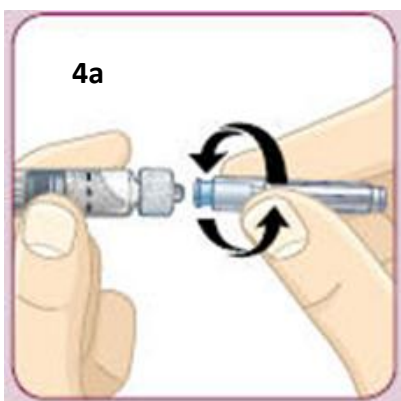


Strzykawka powinna wyglądać jak na rysunku.

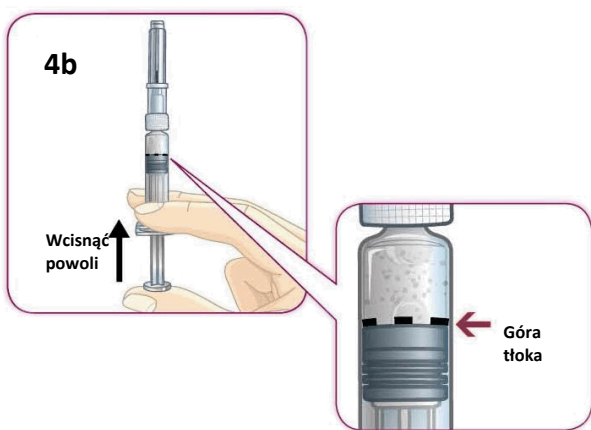
4. Wstrzykiwanie leku

WAŻNE:

Należy uważnie przeczytać następne kroki i przyjrzeć się dokładnie rysunkom. Pomoże to podać prawidłową dawkę leku.



Należy przykręcić igłę do strzykawki, aż do momentu dopasowania. Nie należy jeszcze zdejmować osłonki igły. Należy uważać, żeby nie wcisnąć tłoka.



Należy powoli wcisnąć tłok tak, aby góra tłoka zrównała się z czarną przerywaną Linią dawki. Następnie należy zdjąć kciuk z tłoka.

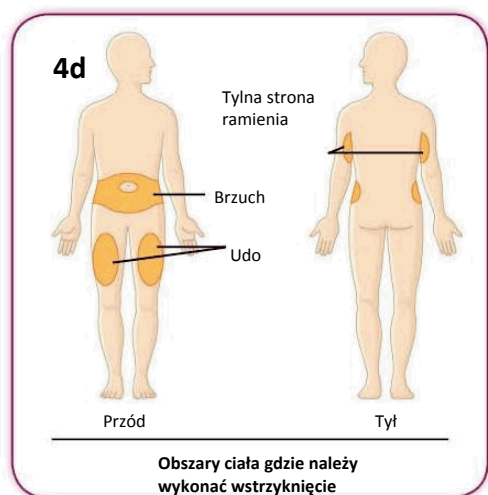
Ważne, aby przestać wciskać w tym momencie, ponieważ w przeciwnym razie można zmarnować lek i podać nieprawidłową dawkę.



Góra tłoka musi pozostać zrównana z czarną, przerywaną Linią dawki zanim rozpocznie się wykonywanie następnych kroków. Pozwoli to na podanie prawidłowej dawki leku.

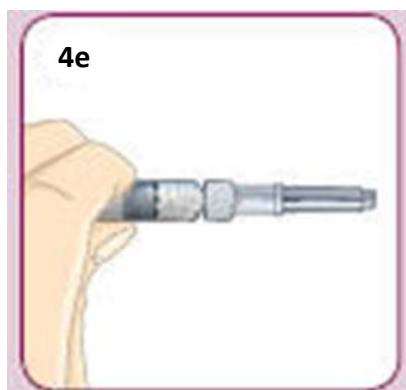
WAŻNE:

Obecność kilku pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym. Pęcherzyki powietrza nie zaszkodzą ani nie wpłyną na dawkę leku.

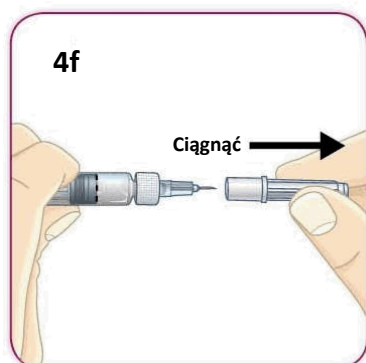


Dawkę leku można wstrzykiwać w okolice żołądka (brzuch), udo lub tylną część ramienia.

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



Należy trzymać strzykawkę w pobliżu czarnej, przerywanej Linii dawki.



Należy prosto pociągnąć osłonkę igły.
Nie przekręcać.

Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoka.

Po zdjęciu osłonki mogą pojawić się 1 lub 2 krople płynu. Jest to normalne zjawisko.



Należy upewnić się, że używa się techniki iniekcji zaleconej przez lekarza lub pielęgniarkę diabetologiczną.

Należy pamiętać: po wymieszaniu leku Bydureon należy go natychmiast wstrzyknąć.

Należy wbić igłę pod skórę (podskórnie). Aby podać pełną dawkę należy wcisnąć kciukiem tłok do momentu zatrzymania.

Należy wyjąć igłę.

Jeżeli nie ma się pewności, czy podano pełną dawkę, należy przeczytać ulotkę dla pacjenta (punkt 3).

4h. Należy usunąć strzykawkę z nałożoną igłą zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej. NIE WOLNO próbować ponownego założenia osłonki na igłę lub ponownego wykorzystania igły.

Nie trzeba zachowywać żadnych elementów. Każdy jednodawkowy zestaw zawiera wszystko, co jest potrzebne do podania tygodniowej dawki leku Bydureon.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Kiedy przyjdzie czas na podanie następnej tygodniowej dawki, należy ponownie rozpocząć od kroku 1.

Często zadawane pytania i odpowiedzi

Jeżeli pytanie dotyczy:

Jak szybko wykonać wstrzyknięcie po wymieszaniu leku

Mieszanie leku

Pęcherzyki w strzykawce

Dołączanie igły

Zdejmowanie osłonki igły

Tłok nie jest zrównany z czarną przerywaną Linia dawki

Trudności z wciśnięciem tłoka podczas wstrzykiwania

Patrz pytanie numer:

1

2

3

4

5

6

7

Często zadawane pytania i odpowiedzi

1. Jak długo można odczekać po wymieszaniu leku, aby wykonać wstrzyknięcie?

Lek Bydureon należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu. Jeżeli lek Bydureon nie zostanie wstrzyknięty natychmiast, zaczną się tworzyć małe grudki w strzykawce. Te grudki mogą zatkać igłę podczas wykonywania wstrzyknięcia (patrz pytanie 7).

2. Skąd wiadomo, że lek jest dobrze wymieszany?

Po dokładnym wymieszaniu lek ma mleczny wygląd. Na ściankach lub dnie fiolki nie powinno być suchego proszku. Jeżeli widoczny jest suchy proszek, należy mocno potrząsać jednocześnie przytrzymując tłok kciukiem. (To pytanie dotyczy kroków pokazanych w punktach od 3a do 3d).

3. Co należy zrobić, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, a w strzykawce są pęcherzyki powietrza?

Pęcherzyki powietrza w strzykawce to normalne zjawisko, nie zaszkodzą pacjentowi ani nie wpłyną na dawkę leku. Bydureon wstrzykuje się pod skórę (podskórnie). Nie należy się martwić pęcherzykami powietrza podczas tego typu wstrzyknięcia.

4. Co należy zrobić, jeżeli występują trudności z dołączeniem igły?

Najpierw należy się upewnić, że zdjęto niebieską nasadkę. Należy przykręcić igłę do strzykawki, aż do momentu dopasowania. Aby uniknąć utraty leku, nie należy wciskać tłoka podczas dołączania igły. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących technik wykonywania wstrzykiwań należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym. (To pytanie dotyczy kroku 4a)

5. Co należy zrobić, jeżeli występują trudności z usunięciem osłonki igły?

Należy jedną ręką przytrzymać strzykawkę w pobliżu czarnej przerywanej Linii dawki. Drugą ręką należy przytrzymać osłonkę igły. Należy prosto odciągnąć osłonkę igły. Nie przekręcać. (To pytanie dotyczy kroku 4f)

6. Co należy zrobić, jeżeli podczas wykonywania kroku 4c góra tłoka wysunie się poza czarną przerywaną Linie dawki?

Czarna przerywana Linia dawki oznacza prawidłową dawkę. Jeżeli góra tłoka została przesunięta poza linię należy kontynuować czynności od kroku 4d i wykonać wstrzyknięcie. Przed następnym wstrzyknięciem za tydzień, należy dokładnie przeczytać instrukcję zwłaszcza kroki od 3a do 4h.

7. Co należy zrobić, jeżeli podczas wstrzyknięcia nie można wcisnąć do końca tłoka?

Oznacza to, że igła jest zatkana. Należy usunąć igłę i wymienić ją na igłę zapasową z zestawu. Następnie należy wybrać inne miejsce i dokończyć wstrzyknięcie.

Aby przeczytać jak:

- Usunąć niebieską nasadkę igły, patrz krok 1d
- Dołączyć igłę, patrz krok 4a
- Usunąć osłonkę igły i wykonać wstrzyknięcie, patrz kroki od 4e do 4g

Jeżeli nadal nie można wcisnąć do końca tłoka, należy wyjąć igłę. Należy przeczytać ulotkę dla pacjenta (punkt 3), aby dowiedzieć się, co należy zrobić, jeżeli nie ma się pewności, czy podano całą dawkę.

Aby zapobiec zatkaniu igły, należy zawsze bardzo dobrze wymieszać lek i natychmiast go wstrzyknąć.

Bydureon należy podawać tylko raz na tydzień.

Należy zapisać, kiedy podano Bydureon i zaznaczyć w kalendarzu datę kolejnego wstrzyknięcia.

Gdzie można uzyskać więcej informacji o leku Bydureon

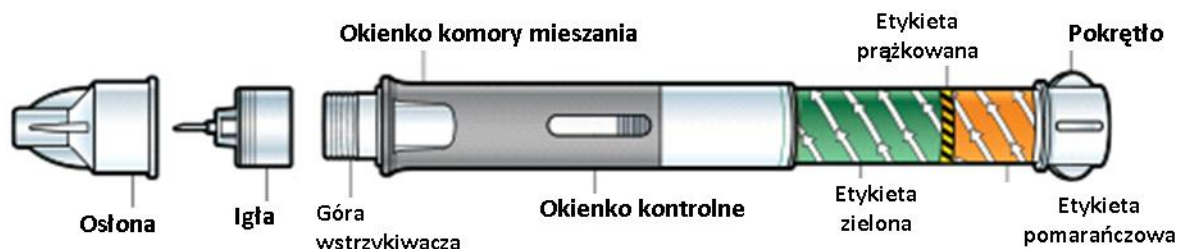
- **Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką diabetologiczną.**
- **Należy uważnie przeczytać Ulotkę dla pacjenta.**

INSTRUKCJA DLA UŻYTKOWNIKA

Należy uważnie przeczytać instrukcję przed zastosowaniem leku

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

Jak należy używać lek Bydureon, fabrycznie napelniony wstrzykiwacz (pen)



Przed użyciem wstrzykiwacza (pena), zalecane jest przeszkolenie pacjenta w zakresie prawidłowego posługiwania się nim przez lekarza lub pielęgniarkę diabetologiczną.

Stosowanie tego leku nie jest zalecane u osób niewidomych lub niedowidzących, jeżeli nie jest dostępna przeszkolona osoba, która może pomóc w wykonaniu wstrzyknięcia.

Krok 1.: Przygotowanie wstrzykiwacza (pena)

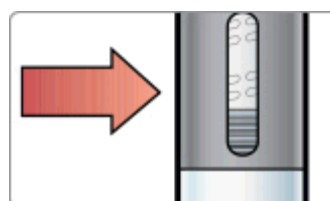
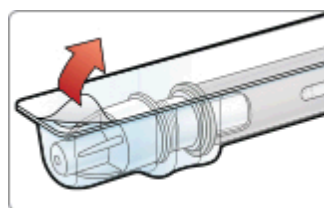
Należy odczekać do ogrzania się wstrzykiwacza i jego zawartości. Wyjąć jeden pen z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej do ogrzania przez co najmniej 15 minut. **NIE UŻYWAĆ** wstrzykiwacza po upływie jego terminu ważności.

W czasie ogrzewania się pena umyć ręce.

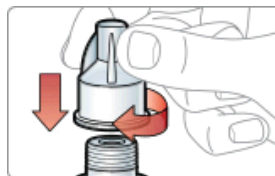
Otworzyć tackę z penem pociągając narożnik odklejanego zamknięcia. Następnie wyjąć pen i igłę z opakowania. **NIE UŻYWAĆ** wstrzykiwacza lub igły, jeżeli którejkolwiek części brakuje lub jest uszkodzona.

Skontrolować wygląd płynu w okienku kontrolnym. Płyn powinien być klarowny i wolny od cząstek. Obecność pęcherzyków powietrza w płynie jest rzeczą normalną.

Oderwać papierową zaślepkę z osłony igły.

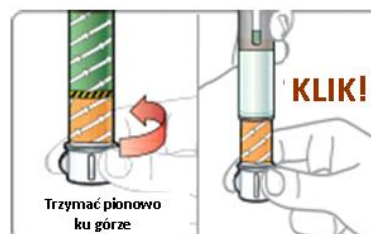


Przymocować igłę do wstrzykiwacza przez wciśnięcie i ciasne nakręcenie na górną część pena. NIE ZDEJMOWAĆ jeszcze osłony igły.



Krok 2.: Wymieszać dawkę leku

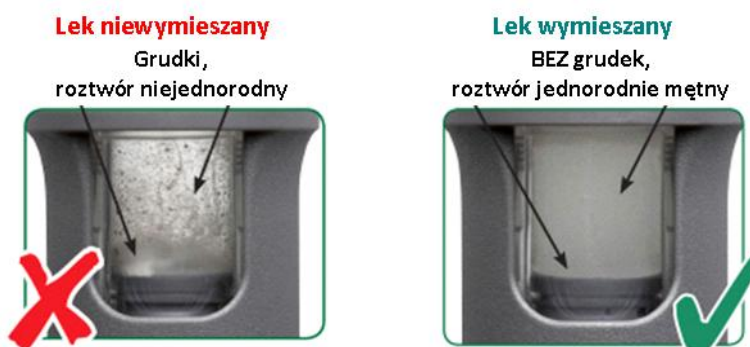
Połączyć składniki leku. Trzymając pen prosto ku górze, **powoli** przekręcić pokrętło. **ZATRZYMAĆ** obrót w momencie usłyszenia kliknięcia i zniknięcia zielonej etykiety w korpusie wstrzykiwacza.



Energicznie uderzać penem w celu wymieszania zawartości. Trzymać pen jedną ręką za dolny koniec z pomarańczową etykietą i uderzać nim mocno o wewnętrzną powierzchnię drugiej dłoni. **BEZ PRZEKRĘCANIA** pokrętła, **OBRACAĆ** pen w dłoni co kilka uderzeń. Może być konieczne wykonanie 80 lub więcej uderzeń.



Skontrolować zawiesinę. Trzymając wstrzykiwacz pod światło, spojrzeć z obu stron przez okienka komory mieszania. Roztwór powinien być **BEZ GRUDEK** i jednolicie mętny.



Warunkiem przyjęcia pełnej dawki leku jest jego właściwe wymieszanie.

Jeżeli lek nie jest dobrze wymieszany, należy uderzać penem dłużej i bardziej energicznie.



NIE PRZECHODZIĆ DO NASTĘPNEJ CZYNNOŚCI, jeżeli lek nie jest dobrze wymieszany.

Warunkiem przyjęcia pełnej dawki leku jest jego właściwe wymieszanie. Jeżeli lek nie jest dobrze

wymieszany, należy uderzać penem dłużej i bardziej energicznie. Obecność pęcherzyków powietrza w płynie jest rzeczą normalną i nie spowodują one żadnej szkody.

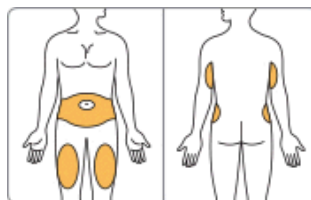
Porównać obie strony komory mieszania ze zdjęciami poniżej trzymając pen przed kartką w pustym okienku poniżej. Należy zwrócić uwagę na **powierzchnię na dole**. Jeżeli **nie są widoczne grudki**, lek jest gotowy do wstrzyknięcia.



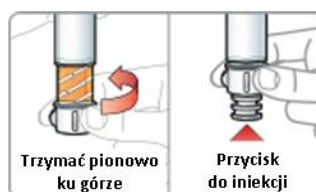
Krok 3.: Wstrzyknięcie dawki

WAŻNE! Po dokładnym wymieszaniu leku wstrzyknięcie leku musi zostać wykonane **niezwłocznie**. Nie jest dozwolone zostawienie leku do podania później.

Wybrać miejsce iniekcji w brzuch, udo lub tylną część ramienia. W każdym tygodniu można podawać lek w tej samej okolicy/części ciała, lecz za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia. **Delikatnie oczyścić miejsce podania** mydłem i wodą lub wacikiem nasączonym alkoholem.



Przekręcić pokrętło, aby zwolnić przycisk do iniekcji. Trzymając **pen pionowo ku górze**, przekręcić pokrętło do zniknięcia pomarańczowej etykiety i zwolnienia przycisku do iniekcji. **NIE NACISKAĆ** jeszcze przycisku do wstrzyknięcia.



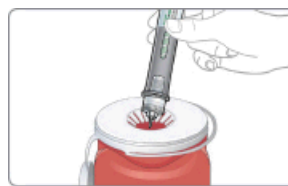
Zdjąć osłonę igły przez pociągnięcie jej prostym ruchem. **NIE PRZEKRĘCAĆ OSŁONY.** Możliwe, że na igłę lub na wewnętrznej powierzchni osłony będzie kilka kropel płynu.



Wstrzyknąć lek. Wbić igłę w skórę. Kciukiem wcisnąć przycisk do iniekcji aż do kliknięcia. **Przytrzymać przez 10 sekund**, aby na pewno podana została pełna dawka.



Prawidłowo pozbyć się wstrzykiwacza, wyrzucając go razem z igłą przyłączoną, do pojemnika odpornego na przebicie.
NIE WOLNO próbować ponownie zakładać osłonę lub ponownie używać igły.



Często zadawane pytania i odpowiedzi na nie

1. Po czym poznam, że lek jest prawidłowo wymieszany?

Lek jest prawidłowo wymieszany, gdy płyn ma jednolicie mętny wygląd z obu stron komory mieszania. W płynie nie powinno być jakichkolwiek grudek. Pomocne w ocenie może być ustawienie wstrzykiwacza pod światło, by płyn w komorze był lepiej widoczny. Jeżeli w płynie widoczne są jakiegokolwiek wielkości grudki, należy nadal energicznie uderzać penem w drugą dłoń aż do wymieszania jego zawartości.

2. Mam kłopot z wymieszaniem mojej dawki leku. Co mam zrobić?

Należy pamiętać, aby przed przygotowaniem dawki do podania pozostawić wstrzykiwacz (pen) poza lodówką na co najmniej 15 minut. Dzięki temu zawartość wstrzykiwacza ogrzeje się do temperatury pokojowej. Wymieszanie leku jest łatwiejsze, gdy ma on temperaturę pokojową.

Należy koniecznie trzymać wstrzykiwacz za jego dolny koniec z pokrętłem i pomarańczową etykietą. Ułatwia to mocny chwyt i bardziej energiczne uderzanie penem o drugą dłoń.

Pomocne może być również uderzanie obiema stronami komory mieszania o drugą dłoń. Jeżeli będą widoczne jakiegokolwiek grudki, należy kontynuować uderzanie.

3. Po wymieszaniu leku ile mam czasu do przyjęcia leku?

Konieczne jest przyjęcie leku natychmiast po jego wymieszaniu. Jeżeli dawka nie zostanie podana od razu, we wstrzykiwaczu (penie) mogą utworzyć się małe grudki leku i jest możliwe, że nie zostanie przyjęta pełna dawka leku.

4. Jestem gotowy/gotowa na wstrzyknięcie dawki. Co mam zrobić, jeżeli we wstrzykiwaczu widzę pęcherzyki powietrza?

Obecność pęcherzyków powietrza w penie jest rzeczą normalną. Ten lek jest wstrzykiwany w skórę (takie wstrzyknięcie nazywamy podaniem podskórnym). Przy podaniu tą drogą pęcherzyki powietrza nie spowodują u pacjenta żadnych niekorzystnych efektów ani nie będą miały wpływu na wielkość podanej dawki leku.

5. Co mam zrobić, jeżeli nie mogę całkiem wcisnąć przycisku do iniekcji podczas próby wstrzyknięcia dawki leku?

Należy sprawdzić, czy igła wstrzykiwacza (pena) została całkowicie nakręcona. Należy również upewnić się, czy pokrętło zostało przekręcone do końcowej pozycji, w której pomarańczowa etykieta znika, a przycisk do wstrzyknięcia ulega zwolnieniu.

Jeżeli wciśnięcie przycisku nadal nie jest możliwe, może to oznaczać, że igła uległa zapchaniu. Wycofać igłę ze skóry i wymienić ją na igłę zapasową dostarczoną w opakowaniu leku. Sprawdzić ponownie instrukcję przyłączenia igły do wstrzykiwacza. Następnie wybrać inne miejsce wstrzyknięcia i przyjąć zastrzyk do końca.

Jeżeli pełne wciśnięcie przycisku nadal nie jest możliwe, wycofać igłę ze skóry. Wyrzucić pen z przyłączoną igłą do pojemnika odpornego na przebicie.

6. Po czym poznam, że wstrzyknąłem/wstrzyknęłam sobie pełną dawkę leku?

Aby mieć pewność, że przyjęło się pełną dawkę leku, należy wcisnąć przycisk do wstrzyknięcia aż do kliknięcia. Po kliknięciu należy pozostawić igłę w skórze przez 10 sekund. Jest to czas wystarczający na przedostanie się całej dawki leku z pena pod skórę.

7. W jaki sposób mam pozbyć się pena po leku Bydureon?

Konieczne jest posiadanie pojemnika odpornego na przebicie, który jest wystarczająco duży, aby pomieścił cały wstrzykiwacz z przyłączoną igłą. Pojemnik musi być z pokrywką. Można wykorzystać do tego celu pojemnik na niebezpieczne odpady medyczne, innego rodzaju pojemnik plastikowy lub pojemnik metalowy. Pojemnik nie jest dostarczany w opakowaniu leku.

W celu uzyskania informacji o właściwym sposobie pozbycia się pojemnika ze zużytymi wstrzykiwaczami i igłami należy skonsultować się ze swoim farmaceutą. Nie należy wyrzucać pojemnika do zwykłych śmieci domowych.