

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BYETTA 5 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka zawiera 5 mikrogramów (µg) eksenatydu w 20 mikrolitrach (µl) roztworu, (0,25 mg syntetycznego eksenatydu na mililitr).

Substancje pomocnicze:

Jedna dawka zawiera 44 µg metakrezolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie), wstrzykiwacz.

Przezroczysty, bezbarwny, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

BYETTA przeznaczona jest do leczenia cukrzycy typu 2. w skojarzeniu z:

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

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

BYETTA jest również wskazana jako leczenie wspomagające terapię insuliną bazową (ang. basal) w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy i (lub) z pioglitazonem u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania tych leków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem BYETTA należy rozpocząć od podawania 5 µg eksenatydu na dawkę dwa razy na dobę przez co najmniej jeden miesiąc, aby poprawić tolerancję leku. Następnie można zwiększyć dawkę eksenatydu do 10 µg dwa razy na dobę w celu uzyskania lepszej kontroli glikemii. Nie zaleca się stosowania produktu w dawkach większych niż 10 µg dwa razy na dobę.

Produkt BYETTA dostępny jest w postaci wstrzykiwaczy zawierających 5 µg na dawkę lub 10 µg na dawkę.

Produkt BYETTA można stosować w ciągu 60 minut przed posiłkiem porannym i wieczornym (lub dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy między nimi). Produktu BYETTA **nie należy** stosować po posiłku. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia, leczenie należy kontynuować podając kolejną dawkę w wyznaczonym czasie.

Zaleca się stosowanie produktu BYETTA u pacjentów z cukrzycą typu 2. przyjmujących metforminę, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazon i (lub) insulinę bazową. Można kontynuować podawanie

produktu BYETTA, jeżeli do aktualnie stosowanego leczenia dodano insulinę bazową. W przypadku dodania produktu BYETTA do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) pioglitazonu w dotychczasowych dawkach, ponieważ ryzyko wystąpienia hipoglikemii nie jest większe niż w przypadku stosowania samej metforminy lub pioglitazonu. W przypadku dodania produktu BYETTA do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania produktu BYETTA i insuliny bazowej, należy przeanalizować stosowaną dawkę insuliny bazowej. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej (patrz punkt 4.8).

Nie jest konieczne codzienne dostosowanie dawki produktu BYETTA w zależności od pomiaru glikemii. Jednakże, kontrolowanie poziomu glukozy we krwi może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazowej.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania oraz zwiększania dawki produktu BYETTA z 5 µg do 10 µg u pacjentów w wieku powyżej 70 lat. Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu BYETTA u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: 50 – 80 ml/min).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki z 5 µg do 10 µg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: 30-50 ml/min), (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania produktu BYETTA u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności eksenatydru pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Każdą dawkę należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w udo, brzuch lub górną część ramienia. Produkt BYETTA i insulinę bazową należy podawać w dwóch oddzielnych iniekcjach.

Instrukcje dotyczące użytkowania wstrzykiwacza, patrz punkt 6.6 oraz instrukcja zawarta w ulotce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować produktu BYETTA u pacjentów z cukrzycą typu 1. ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Nie wolno podawać produktu BYETTA we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.

Zaburzenia czynności nerek

Podanie produktu BYETTA w jednorazowej dawce 5 µg pacjentom ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Nie zaleca się stosowania produktu BYETTA u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone, (patrz punkt 4.2).

Odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia o zmianach czynności nerek, w tym zwiększeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zaburzeniach czynności nerek, nasileniu 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) dotyczących pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na czynność nerek lub stopień nawodnienia. Do jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych należały: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki moczopędne. Po zastosowaniu leczenia wspomagającego i odstawieniu środków będących potencjalną przyczyną zaburzeń czynności nerek, (w tym produktu BYETTA), obserwowano powrót czynności nerek do stanu wcześniejszego.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu BYETTA u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z gastroparą. Stosowanie produktu często powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunkę. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu BYETTA u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki

Odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólem brzucha. Poprawę obserwowano po zastosowaniu leczenia wspomagającego ale bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) przypadki śmiertelne. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić produkt BYETTA i inne produkty lecznicze, które potencjalnie mogły być jego przyczyną. Po rozpoznaniu zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem BYETTA.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Hamowanie opróżniania żołądka przez produkt BYETTA może spowodować zmniejszenie stopnia i szybkości wchłaniania podawanych doustnie produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu BYETTA u pacjentów przyjmujących doustnie produkty lecznicze, które wymagają szybkiego wchłaniania z przewodu pokarmowego lub leki o wąskim wskaźniku terapeutycznym. Szczególne zalecenia dotyczące przyjmowania takich produktów leczniczych podczas stosowania produktu BYETTA podane są w punkcie 4.5.

Jednoczesne stosowanie produktu BYETTA z pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4 lub innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane i nie jest zalecane.

Pacjenci ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≤ 25

Doświadczenie ze stosowaniem leku u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≤ 25 jest ograniczone.

Szybka utrata masy ciała

U około 5 % pacjentów otrzymujących eksenatyd w badaniach klinicznych, obserwowano utratę masy ciała o więcej niż 1,5 kg tygodniowo. Takie tempo utraty masy ciała może mieć niekorzystne konsekwencje.

Hipoglikemia

Podczas jednoczesnego stosowania produktu BYETTA z pochodną sulfonilomocznika częstość występowania hipoglikemii była większa niż w przypadku jednoczesnego podawania placebo z pochodną sulfonilomocznika. 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.

Substancje pomocnicze

W jednej dawce produktu leczniczego jest mniej niż 1 mmol sodu, co oznacza, że produkt praktycznie nie zawiera sodu.

Produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywołać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Hamowanie opróżniania żołądka przez produkt BYETTA może spowodować zmniejszenie stopnia i szybkości wchłaniania podawanych doustnie produktów leczniczych. Należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o wąskim wskaźniku terapeutycznym lub produkty lecznicze, których stosowanie wymaga ścisłej obserwacji klinicznej. Wymienione produkty lecznicze należy przyjmować w sposób znormalizowany w stosunku do wstrzykiwań produktu BYETTA. W przypadku produktów leczniczych, które powinny być przyjmowane razem z pokarmem, należy zalecić pacjentom, aby w miarę możliwości przyjmowali je podczas posiłków, przed którymi nie wstrzykują produktu BYETTA.

W przypadku leków doustnych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, np. antybiotyki, należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali je co najmniej godzinę przed podaniem produktu BYETTA.

Produkty o modyfikowanym uwalnianiu zawierające substancje podatne na rozkład w żołądku, takie jak inhibitory pompy protonowej, należy przyjmować co najmniej godzinę przed wstrzyknięciem lub ponad 4 godziny po wstrzyknięciu produktu BYETTA.

Digoksyna, lizynopryl i warfaryna

W przypadku podania digoksyny, lizynoprylu i warfaryny 30 minut po podaniu eksenatytu obserwowano opóźnienie t_{max} o około 2 godziny. Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu na C_{max} czy AUC. Jednak od czasu wprowadzenia do obrotu odnotowano przypadki zwiększenia INR (ang. International Normalized Ratio, Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i produktu BYETTA. Należy uważnie kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki produktu BYETTA u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu.

Metformina i pochodne sulfonilomocznika

Nie jest spodziewane istotne klinicznie oddziaływanie produktu BYETTA na farmakokinetykę merforminy lub pochodnych sulfonilomocznika. Z tego powodu nie są konieczne ograniczenia dotyczące pory przyjmowania tych produktów leczniczych w stosunku do czasu wstrzykiwań produktu BYETTA.

Paracetamol

Paracetamol został użyty jako modelowy produkt leczniczy do oceny wpływu eksenatytu na opróżnianie żołądka. W przypadku jednoczesnego podania paracetamolu w dawce 1000 mg i produktu

BYETTA w dawce 10 µg (godzina 0) oraz z zachowaniem przerwy 1 godzinę, 2 godziny i 4 godziny od wstrzyknięcia produktu BYETTA, pole pod krzywą (AUC) paracetamolu było mniejsze odpowiednio o 21%, 23%, 24% i 14%. Stężenie maksymalne paracetamolu C_{max} było mniejsze odpowiednio o 37%, 56%, 54% i 41% a t_{max} wzrósł z 0,6 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio: 0,9 godziny, 4,2 godziny, 3,3 godziny oraz 1,6 godziny. Pole pod krzywą (AUC), C_{max} i t_{max} dla paracetamolu nie uległy istotnej zmianie gdy paracetamol podawany był jedną godzinę przed wstrzyknięciem produktu BYETTA. Na podstawie powyższych wyników badania nie jest konieczne dostosowywanie dawki paracetamolu.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA)

W przypadku podawania produktu BYETTA (10 µg dwa razy na dobę) jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} dla lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast T_{max} był opóźniony o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie produktu BYETTA i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało istotnej zmiany profilu lipidów (patrz punkt 5.1). Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy rozważyć możliwość wystąpienia zmiany stężenia frakcji LDL-C lub cholesterolu całkowitego. Należy regularnie monitorować profil lipidów.

Etynyloestradiol i lewonorgestrel

Przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu) godzinę przed podaniem produktu BYETTA (10 µg dwa razy na dobę) nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C_{max} lub C_{min} etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjmowanie środków antykoncepcyjnych 30 minut po podaniu produktu BYETTA nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu o 45% i C_{max} lewonorgestrelu o 27-41%, oraz opóźnienie t_{max} o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C_{max} nie jest istotne klinicznie i nie jest konieczna zmiana dawkowania środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku planowania ciąży lub zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie produktu BYETTA.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu BYETTA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu BYETTA nie wolno stosować w okresie ciąży. Zalecane jest wtedy stosowanie insuliny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksenatyd jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Nie należy stosować produktu BYETTA w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu BYETTA na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu BYETTA na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu BYETTA i pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny bazowej należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka). Najczęściej zgłaszanym pojedynczym działaniem niepożądanym były nudności występujące w początkowym okresie leczenia a ich nasilenie zmniejszało się w miarę upływu czasu. Podczas jednoczesnego stosowania produktu BYETTA z pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów może wystąpić hipoglikemia. Większość działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu BYETTA miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Po wprowadzeniu do sprzedaży eksenatydu stosowanego dwa razy na dobę, rzadko zgłaszano ostre zapalenie trzustki oraz ostrą niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas badań 3 fazy. Tabela uwzględnia działania niepożądane, które występowały z częstością $\geq 5\%$, a także działania niepożądane, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem BYETTA niż u pacjentów przyjmujących insulinę lub placebo. W tabeli przedstawiono także działania niepożądane, które występowały z częstością $\geq 1\%$ oraz statystycznie istotnie częściej i (lub) co najmniej dwa razy częściej u pacjentów leczonych produktem BYETTA niż u pacjentów przyjmujących insulinę lub placebo.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych, w tym pojedyncze zgłoszenia).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane podczas długotrwałych kontrolowanych badań 3 fazy¹ i zgłoszenia spontaniczne³

Klasyfikacja układów i narządów/działania niepożądane	Częstość występowania					
Objaw	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcje anafilaktyczne					X ³	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika) ²	X ¹					
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonilomocznika)	X ¹					
Zmniejszenie apetytu		X ¹				
Odwodnienie, któremu towarzyszyły zazwyczaj nudności, wymioty i (lub) biegunka				X ³		
Zaburzenia układu nerwowego						

Bóle głowy ²		X ¹				
Zawroty głowy		X ¹				
Zaburzenia smaku			X ³			
Senność				X ³		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Nudności	X ¹					
Wymioty	X ¹					
Biegunka	X ¹					
Niestrawność		X ¹				
Ból brzucha		X ¹				
Choroba refluksowa przełyku		X ¹				
Wzdęcie brzucha		X ¹				
Ostre zapalenie trzustki				X ³		
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej			X ³			
Zaparcia			X ³			
Wzdęcia			X ³			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Nadmierne pocenie się ²		X ¹				
Łysienie				X ³		
Wysypka grudkowo-plamista				X ³		
Świąd i (lub) wysypka				X ³		
Obrzęk naczynioruchowy				X ³		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zmiany czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, nasilenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi				X ³		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Uczucie roztrzęsienia		X ¹				
Oslabienie ²		X ¹				
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia		X ^{1,3}				
Badania						
Zmniejszenie masy ciała		X ¹				
Zwiększenie współczynnika INR podczas jednoczesnego podawania warfaryny, któremu mogło towarzyszyć krwawienie						X

¹ Dane uzyskane w badaniach kontrolowanych 3 fazy z użyciem komparatora - placebo, insuliny glargine lub dwufazowej insuliny aspart (30 % rozpuszczalnej insuliny aspart/ 70 % krystalicznej protaminowej insuliny aspart). W badaniach pacjenci otrzymywali także metforminę, tiazolidynodiony lub pochodne sulfonilomocznika jednocześnie z produktem BYETTA lub komparatorem. (N= 1788 pacjentów stosujących produkt BYETTA według zamierzonego leczenia (ITT)).

² W kontrolowanych badaniach z użyciem insuliny jako komparatora, w których jednocześnie stosowano metforminę i pochodne sulfonilomocznika, częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych produktem BYETTA i insuliną.

³ Zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Podczas skojarzonego leczenia produktem BYETTA i insuliną bazową, częstość występowania i rodzaj innych działań niepożądanych były podobne do tych obserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których stosowano eksenatyd w monoterapii, jednocześnie z metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika lub z tiazolidynodionem oraz z metforminą lub bez metforminy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W badaniach, w których pacjenci otrzymywali produkt BYETTA i pochodną sulfonilomocznika (z metforminą lub bez niej) częstość występowania hipoglikemii była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo (23,5% i 25,2% w porównaniu z 12,6% i 3,3%) i wydaje się, że była zależna od dawek produktu BYETTA i pochodnej sulfonilomocznika.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w częstości i ciężkości występowania hipoglikemii podczas leczenia eksenatydem w porównaniu do placebo, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, z metforminą lub bez metforminy. Hipoglikemia występowała u 11% pacjentów przyjmujących eksenatyd i u 7% pacjentów przyjmujących placebo.

Większość przypadków hipoglikemii miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Przypadki hipoglikemii ustąpiły po doustnym podaniu węglowodanów.

W badaniu trwającym 30 tygodni, po dodaniu produktu BYETTA lub placebo do aktualnie stosowanego leczenia insuliną bazową (insuliną glargine), zmniejszono dawkę insuliny bazowej o 20% u pacjentów z $HbA_{1c} \leq 8,0\%$, zgodnie z protokołem badania, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii. W obu badanych grupach stopniowo modyfikowano dawkę w celu uzyskania docelowego stężenia glukozy na czczo (patrz punkt 5.1). Nie obserwowano istotnej klinicznie różnicy w częstości występowania przypadków hipoglikemii w grupie otrzymującej produkt BYETTA w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 25% i 29%). Nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii w grupie stosującej produkt BYETTA.

W badaniu trwającym 24 tygodnie, w którym dodano protaminową zawiesinę insuliny lispro lub insulinę glargine do aktualnie stosowanego leczenia produktem BYETTA z metforminą lub metforminą i tiazolidynodionem, odsetek pacjentów u których wystąpił co najmniej jeden przypadek łagodnej hipoglikemii wynosił odpowiednio 18% i 9%. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia. W grupie pacjentów, u których aktualnie stosowane leczenie obejmowało również pochodną sulfonilomocznika, odsetek pacjentów u których wystąpił co najmniej jeden przypadek łagodnej hipoglikemii wynosił odpowiednio 48% i 54%. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia.

Nudności

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności. Wśród pacjentów otrzymujących produkt BYETTA w dawce 5 µg lub 10 µg, zazwyczaj 40-50 % pacjentów zgłaszało wystąpienie nudności co najmniej raz. W większości przypadków nudności miały łagodne lub umiarkowane nasilenie a ich występowanie było zależne od zastosowanej dawki leku. U większości pacjentów, u których nudności wystąpiły w początkowym okresie leczenia, częstość i nasilenie objawów zmniejszało się w miarę kontynuowania terapii.

Częstość rezygnacji z udziału w długotrwałych badaniach kontrolowanych (trwających co najmniej 16 tygodni) z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosiła: 8% wśród pacjentów leczonych produktem BYETTA, 3% wśród pacjentów otrzymujących placebo i 1% wśród pacjentów przyjmujących insulinę. Działania niepożądane, które były najczęstszą przyczyną rezygnacji w przypadku pacjentów leczonych produktem BYETTA to: nudności (4% pacjentów) i wymioty (1%). W przypadku stosowania placebo lub insuliny, <1% pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu nudności i wymiotów.

U pacjentów leczonych produktem BYETTA uczestniczących w fazie rozszerzenia badań otwartych po 82 tygodniach występowały zdarzenia niepożądane zbliżone do obserwowanych w badaniach kontrolowanych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W długotrwałych (co najmniej 16 tygodni) badaniach kontrolowanych u około 5,1% pacjentów otrzymujących produkt BYETTA zgłaszano reakcje w miejscu podania. Reakcje te były zwykle łagodne i nie były powodem przerwania stosowania produktu BYETTA.

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnie immunogennymi właściwościami produktów farmaceutycznych zawierających białka i peptydy po leczeniu produktem BYETTA u pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała skierowane przeciwko eksenatydom. U większości pacjentów, u których doszło do wytworzenia się przeciwciał, ich miano zmniejsza się z czasem i pozostaje na niskim poziomie przez 82 tygodnie.

Ogółem odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był stały w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydom, mogą mieć większą skłonność do wystąpienia reakcji w miejscu podania (na przykład: zaczerwienienie skóry i świąd), ale jednocześnie częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne jak u pacjentów, u których takie przeciwciała nie zostały wytworzone. W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n=963) u 38% pacjentów miano przeciwciał przeciw eksenatydom było niskie po 30 tygodniach. W tej grupie stopień kontroli glikemii (HbA_{1c}) był na ogół porównywalny do obserwowanego wśród pacjentów, u których miano przeciwciał było nieoznaczalne. Dodatkowo u 6% pacjentów po 30 tygodniach miano przeciwciał było wyższe. U około połowy spośród tych 6% pacjentów (3% wszystkich pacjentów przyjmujących produkt BYETTA w badaniach kontrolowanych) nie obserwowano wyraźnego wpływu produktu BYETTA na glikemię. W dwóch badaniach kontrolowanych z użyciem insuliny jako komparatora (n=475) obserwowano porównywalną skuteczność działania oraz częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych produktem BYETTA, niezależnie od miana przeciwciał.

Ocena próbek z dodatnim mianem przeciwciał pobranych podczas jednego długotrwałego niekontrolowanego badania nie ujawniła istotnej reaktywności krzyżowej z podobnymi peptydami endogennymi (glukagon lub GLP-1).

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania mogą być: nudności i wymioty o ciężkim przebiegu oraz gwałtowne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące (w miarę możliwości leki

podawać pozajelitowo) w zależności od występujących u pacjenta objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BX04.

Mechanizm działania

Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości hipoglikemizujących 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 poziomu glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczas jednoczesnego stosowania eksenatydu z metforminą nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy. 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.

Działania farmakodynamiczne

BYETTA poprawia kontrolę glikemii w wyniku natychmiastowego i długotrwałego wpływu na obniżenie stężenia glukozy zarówno po posiłku, jak i na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna

Badania produktu BYETTA stosowanego z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub z tymi dwoma lekami jako leczeniem podstawowym.

W badaniach klinicznych wzięło udział 3945 osób (2997 leczonych eksenatydem), w tym 56% stanowili mężczyźni a 44% kobiety, 319 osób (230 leczonych eksenatydem) było w wieku ≥ 70 lat a 34 osoby (27 leczonych eksenatydem) w wieku ≥ 75 lat.

W trzech badaniach kontrolowanych placebo, stosowanie produktu BYETTA powodowało zmniejszenie wartości HbA_{1c} oraz masy ciała u pacjentów, którzy przez 30 tygodni otrzymywali produkt BYETTA w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, lub produkt BYETTA jednocześnie z obydwoma lekami. Zmniejszenie wartości HbA_{1c} obserwowano na ogół po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Patrz Tabela 2. Zmniejszenie wartości HbA_{1c} oraz masy ciała utrzymywało się przez co najmniej 82 tygodnie w podgrupie pacjentów otrzymujących produkt BYETTA w dawce 10 µg dwa razy na dobę, którzy ukończyli badania kontrolowane placebo oraz niekontrolowane fazy rozszerzenia badań (n=137).

Tabela 2: Zestawienie wyników badań kontrolowanych placebo trwających 30 tygodni (pacjenci według zamierzonego leczenia)

	Placebo	BYETTA 5µg 2 razy na dobę	BYETTA 10µg 2 razy na dobę
N	483	480	483
Wyjściowe wartości HbA _{1c} (%)	8,48	8,42	8,45
Zmiana HbA _{1c} (%) względem wartości wyjściowych	0,08	-0,59	-0,89
Odsetek pacjentów, u których uzyskano wartości HbA _{1c} ≤7%	7,9	25,3	33,6
Odsetek pacjentów, u których uzyskano wartości HbA _{1c} ≤7% (pacjenci, którzy ukończyli badanie)	10,0	29,6	38,5
Wyjściowa masa ciała (kg)	99,26	97,10	98,11
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

W badaniu klinicznym z użyciem insuliny jako aktywnej kontroli (komparatora, ang. comparator), leczenie produktem BYETTA (5 µg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 µg 2 razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika powodowało istotną (statystycznie i klinicznie) poprawę kontroli glikemii ocenianą na podstawie zmniejszenia wartości HbA_{1c}. Takie działanie lecznicze było porównywalne do działania insuliny glargine obserwowanego w badaniu trwającym 26 tygodni (średnia dawka insuliny wynosiła 24,9 j.m./dobę, zakres 4-95 j.m./dobę, na koniec badania) oraz do działania dwufazowej insuliny aspart obserwowanego w trwającym 52 tygodnie badaniu (średnia dawka insuliny wynosiła 24,4 j.m./dobę, zakres 3-78 j.m./dobę, na koniec badania). Stosowanie produktu BYETTA powodowało zmniejszenie wartości HbA_{1c} z 8,21 (N=228) i 8,6% (N=222) o 1,13 i 1,01%, natomiast stosowanie insuliny glargine powodowało zmniejszenie tych wartości z 8,24 (N=227) o 1,10% , a stosowanie dwufazowej insuliny aspart - z 8,67 (N=224) o 0,86%. W badaniu trwającym 26 tygodni w grupie leczonej produktem BYETTA uzyskano zmniejszenie masy ciała o 2,3 kg (2,6 %), a w badaniu trwającym 52 tygodnie - o 2,5 kg (2,7 %), natomiast w grupie leczonej insuliną stwierdzono przyrost masy ciała. Różnica w zakresie metody leczenia (BYETTA minus komparator) wynosiła -4,1 kg w badaniu trwającym 26 tygodni i -5,4 kg w badaniu trwającym 52 tygodnie. W badaniach przeprowadzonych z użyciem insuliny jako komparatora wyniki 7-punktowych profili glikemii wykonywanych przez pacjentów (przed posiłkami i po posiłkach oraz o godzinie 3.00 nad ranem) wykazały znaczące zmniejszenie wartości stężenia glukozy po posiłkach u pacjentów przyjmujących produkt BYETTA w porównaniu z pacjentami stosującymi insulinę. Stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem było na ogół mniejsze u pacjentów stosujących produkt BYETTA niż u pacjentów przyjmujących insulinę. Średnie dobowe wartości stężeń glukozy we krwi były zbliżone w grupie leczonej produktem BYETTA i insuliną. W tych badaniach częstość występowania hipoglikemii była zbliżona w przypadku stosowania produktu BYETTA i insuliny.

Badania produktu BYETTA stosowanego z metforminą, tiazolidynodionem lub z tymi dwoma lekami jako leczeniem podstawowym.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo trwających odpowiednio 16 i 26 tygodni do aktualnego schematu leczenia tiazolidynodionem w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy dołączono odpowiednio u 121 i 111 pacjentów produkt BYETTA lub odpowiednio u 112 i 54 pacjentów placebo. W grupie pacjentów stosujących BYETTA 12% było leczonych tiazolidynodionem w skojarzeniu z

produktem BYETTA i 82% pacjentów było leczonych tiazolidynodionem, metforminą i produktem BYETTA. Stosowanie produktu BYETTA (5 µg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 µg 2 razy na dobę) spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo (-0,7% w porównaniu z +0,1%) oraz istotne zmniejszenie masy ciała (-1,5 w porównaniu z 0 kg) w badaniu trwającym 16 tygodni. Badanie trwające 26 tygodni wykazało podobne wyniki ze statystycznie istotnym zmniejszeniem poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (-0,8% w porównaniu z -0,1%). Nie obserwowano istotnej różnicy w masie ciała względem wartości wyjściowych do punktu końcowego, pomiędzy leczonymi grupami (-1,4 w porównaniu -0,8 kg).

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu BYETTA z tiazolidynodionem, częstość występowania hipoglikemii była podobna do obserwowanej w grupie otrzymującej placebo z tiazolidynodionem. Doświadczenie ze stosowaniem u osób w wieku powyżej 65 lat i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Częstość występowania i rodzaj obserwowanych działań niepożądanych była podobna do występujących w 30 tygodniowych kontrolowanych badaniach klinicznych z sulfonilomocznikiem, metforminą lub dwoma substancjami.

Badania produktu BYETTA stosowanego w skojarzeniu z insuliną bazową

W badaniu trwającym 30 tygodni, do aktualnego schematu leczenia insuliną glargine (w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy, z pioglitazonem lub z tymi dwoma lekami) dołączono produkt BYETTA (5 µg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 µg 2 razy na dobę) lub placebo. W czasie trwania badania w obu grupach stopniowo modyfikowano dawkę insuliny glargine używając algorytmu zgodnego z obecną praktyką kliniczną w celu uzyskania wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo około 5,6 mmol/l. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat, a średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił 12,3 lat.

Na koniec badania wykazano istotne statystycznie zmniejszenie HbA_{1c} i masy ciała u pacjentów stosujących produkt BYETTA (n=137) w porównaniu z grupą placebo (n=122). Produkt BYETTA spowodował zmniejszenie HbA_{1c} o 1,7 % od wartości wyjściowej 8,3 %, a placebo o 1,0 % od wartości wyjściowej 8,5 %. Odsetek pacjentów u których uzyskano HbA_{1c} <7% i HbA_{1c} ≤6,5% wynosił odpowiednio 56 % i 42 % w grupie stosującej produkt BYETTA i 29 % oraz 13 % w grupie placebo. Zmniejszenie masy ciała o 1,8 kg od wartości wyjściowej 95 kg obserwowano w przypadku stosowania produktu BYETTA, a zwiększenie masy ciała o 1,0 kg od wartości wyjściowej 94kg obserwowano u pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie stosującej produkt BYETTA dawka insuliny uległa zwiększeniu o 13 jednostek/dobę, a o 20 jednostek/dobę w grupie otrzymującej placebo. Produkt BYETTA powodował zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo o 1,3 mmol/l a placebo o 0,9 mmol/l. W grupie stosującej produkt BYETTA w porównaniu z grupą placebo, obserwowano istotnie niższe różnice stężenia glukozy we krwi po porannym posiłku (- 2,0 vs. - 0,2 mmol/l) i po wieczornym posiłku (- 1,6 vs. + 0,1 mmol/l). Nie obserwowano różnic w obu grupach w południe.

W badaniu trwającym 24 tygodnie, w którym dodano protaminową zawiesinę insuliny lispro lub insulinę glargine do aktualnie stosowanego leczenia produktem BYETTA z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika, lub metforminą i pioglitazonem, obserwowano zmniejszenie HbA_{1c} odpowiednio o 1,2 % (n=170) i o 1,4 % (n=167) w stosunku do wartości wyjściowej 8,2 %. Obserwowano zwiększenie masy ciała o 0,2 kg u pacjentów stosujących protaminową zawiesinę insuliny lispro i o 0,6 kg u pacjentów stosujących insulinę glargine w stosunku do wartości wyjściowych 102 kg i 103 kg.

Stężenie lipidów we krwi na czczo

Wykazano, iż leczenie produktem BYETTA nie wpływa na parametry lipidowe. W przypadku spadku masy ciała obserwowano tendencję do zmniejszenia stężenia trójglicerydów.

Czynność komórek beta trzustki

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem produktu BYETTA wskazują na poprawę czynności komórek beta trzustki w oparciu o wykorzystanie takich środków jak ocena czynności komórek beta w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B) i stosunek proinsuliny do insuliny. Badanie farmakodynamiczne u pacjentów z cukrzycą typu 2. (n=13) wykazało przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylne (bolus) podanie glukozy.

Masa ciała

W długotrwałych badaniach kontrolowanych trwających do 52 tygodni u pacjentów leczonych produktem BYETTA obserwowano zmniejszenie masy ciała niezależnie czy występowały u nich nudności czy nie. Jednakże, zmniejszenie masy ciała było większe w grupie pacjentów, u których występowały nudności (średnie zmniejszenie o 2,4 kg w porównaniu z 1,7 kg).

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu BYETTA w jednej lub więcej podgrup populacji pediatrycznej w cukrzycy typu 2 (patrz punkt 4.2 informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana maksymalnego stężenia eksenatydu w osoczu krwi jest osiągana po 2 godzinach po podskórnym podaniu pacjentom z cukrzycą typu 2. Po podskórnym podaniu eksenatydu w dawce 10 µg średnie maksymalne stężenie (C_{max}) wynosiło 211 pg/ml a średnie pole pod krzywą (AUC_{0-inf}) wynosiło 1036 pg•h/ml. Ekspozycja na eksenatyd zwiększała się proporcjonalnie w zakresie dawek leczniczych od 5 µg do 10 µg. Podobną ekspozycję uzyskuje się po podaniu podskórnym eksenatydu w brzuch, udo lub ramię.

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 a średni ostateczny okres półtrwania – 2,4 h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki.

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min), klirens eksenatydu był nieznacznie mniejszy niż u osób z prawidłową czynnością nerek (zmniejszenie o 13 % u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i o 36 % u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek). Klirens był istotnie mniejszy o 84% u pacjentów z końcową niewydolnością nerek poddawanych dializie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Płeć i rasa

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

Osoby w podeszłym wieku

Dane uzyskane w długoterminowych kontrolowanych badaniach dotyczących stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone i wskazują, że nie ma znaczących zmian w ekspozycji na eksenatyd wraz ze wzrostem wieku do około 75 lat.

W badaniach oceniających farmakokinetykę produktu u pacjentów z cukrzycą typu 2., podawanie eksenatydu (10 µg) spowodowało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC dla 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, co prawdopodobnie związane jest ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z pojedynczą dawką produktu 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 do wartości obserwowanych u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie standardowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym czy genotoksyczności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samiec szczurów, którym podawano eksenatyd przez 2 lata, obserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków tarczycy z komórek C w przypadku stosowania największej dawki 250 µg/kg mc./dobę (dawka, która powoduje ekspozycję na eksenatyd w osoczu krwi ponad 130 razy większą niż kliniczna ekspozycja u ludzi). Taka częstość występowania nie była statystycznie istotna po skorygowaniu pod względem przeżycia. Nie stwierdzono odpowiedzi w postaci działań onkogennych u samców szczurów i u myszy obu płci.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie szkodliwe działanie leku na płodność czy przebieg ciąży. Podawanie dużych dawek eksenatydu podczas drugiego trymestru ciąży wpływało na tworzenie układu szkieletowego oraz powodowało hamowanie wzrostu płodu u myszy oraz hamowanie wzrostu płodu u królików. U myszy, które otrzymywały duże dawki eksenatydu podczas trzeciego trymestru ciąży i w okresie laktacji stwierdzono ograniczenie wzrostu noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

metakrezol
mannitol
kwas octowy lodowaty
sodu octan trójwodny
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.

Okres trwałości wstrzykiwacza po pierwszym użyciu: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Używany wstrzykiwacz

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

Aby chronić wstrzykiwacz przed działaniem światła zawsze po użyciu należy nakładać nasadkę.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład ze szkła typu I z gumowym tłokiem (z bromobutyłu), gumowym korkiem i aluminiową osłonką. Każdy wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Jeden wstrzykiwacz zawiera 60 dawek jałowego roztworu ze środkami konserwującymi (około 1,2 ml)

Opakowanie zawiera 1 lub 3 wstrzykiwacze. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie nie zawiera igieł.

Igły Becton, Dickinson and Company są odpowiednie do stosowania ze wstrzykiwaczem BYETTA.

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

Należy przekazać pacjentowi instrukcje dotyczące usuwania igieł po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia

Produkt BYETTA jest przeznaczony do stosowania przez jedną osobę.

Należy uważnie przestrzegać instrukcji użytkowania wstrzykiwacza zawartej w ulotce.

Wstrzykiwacz należy przechowywać bez igły.

Nie należy używać produktu BYETTA jeżeli widoczne są cząstki stałe lub gdy roztwór jest mętny i (lub) zmienił zabarwienie.

Nie wolno używać produktu BYETTA, który uległ zamrożeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex

UB8 1DH
Wielka Brytania

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

EU/1/06/362/001 –2

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 listopada 2006

Data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BYETTA 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka zawiera 10 mikrogramów (µg) eksenatydu w 40 mikrolitrach (µl) roztworu, (0,25 mg syntetycznego eksenatydu na mililitr).

Substancje pomocnicze:

Jedna dawka zawiera 88 µg metakrezolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie), wstrzykiwacz.

Przezroczysty, bezbarwny, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

BYETTA przeznaczona jest do leczenia cukrzycy typu 2. w skojarzeniu z:

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

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

BYETTA jest również wskazana jako leczenie wspomagające terapię insuliną bazową (ang. basal) w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy i (lub) z pioglitazonem u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania tych leków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem BYETTA należy rozpocząć od podawania 5 µg eksenatydu na dawkę dwa razy na dobę przez co najmniej jeden miesiąc, aby poprawić tolerancję leku. Następnie można zwiększyć dawkę eksenatydu do 10 µg dwa razy na dobę w celu uzyskania lepszej kontroli glikemii. Nie zaleca się stosowania produktu w dawkach większych niż 10 µg dwa razy na dobę.

Produkt BYETTA dostępny jest w postaci wstrzykiwaczy zawierających 5 µg na dawkę lub 10 µg na dawkę.

Produkt BYETTA można stosować w ciągu 60 minut przed posiłkiem porannym i wieczornym (lub dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy między nimi). Produktu BYETTA **nie należy** stosować po posiłku. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia, leczenie należy kontynuować podając kolejną dawkę w wyznaczonym czasie.

Zaleca się stosowanie produktu BYETTA u pacjentów z cukrzycą typu 2. przyjmujących metforminę, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazon i (lub) insulinę bazową. Można kontynuować podawanie

produktu BYETTA, jeżeli do aktualnie stosowanego leczenia dodano insulinę bazową. W przypadku dodania produktu BYETTA do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) pioglitazonu w dotychczasowych dawkach, ponieważ ryzyko wystąpienia hipoglikemii nie jest większe niż w przypadku stosowania samej metforminy lub tiazolidynodionu. W przypadku dodania produktu BYETTA do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania produktu BYETTA i insuliny bazowej, należy przeanalizować stosowaną dawkę insuliny bazowej. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej (patrz punkt 4.8).

Nie jest konieczne codzienne dostosowanie dawki produktu BYETTA w zależności od pomiaru glikemii. Jednakże, kontrolowanie poziomu glukozy we krwi może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazowej.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania oraz zwiększania dawki produktu BYETTA z 5 µg do 10 µg u pacjentów w wieku powyżej 70 lat. Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu BYETTA u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: 50 – 80 ml/min).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki z 5 µg do 10 µg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: 30-50 ml/min), (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania produktu BYETTA u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności eksenatydu pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Każdą dawkę należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w udo, brzuch lub górną część ramienia. Produkt BYETTA i insulinę bazową należy podawać w dwóch oddzielnych iniekcjach.

Instrukcje dotyczące użytkowania wstrzykiwacza, patrz punkt 6.6 oraz instrukcja zawarta w ulotce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować produktu BYETTA u pacjentów z cukrzycą typu 1. ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Nie wolno podawać produktu BYETTA we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.

Zaburzenia czynności nerek

Podanie produktu BYETTA w jednorazowej dawce 5 µg pacjentom ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Nie zaleca się stosowania produktu BYETTA u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone, (patrz punkt 4.2).

Odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia o zmianach czynności nerek, w tym zwiększeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zaburzeniach czynności nerek, nasileniu 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) dotyczących pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na czynność nerek lub stopień nawodnienia. Do jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych należały: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki moczopędne. Po zastosowaniu leczenia wspomagającego i odstawieniu środków będących potencjalną przyczyną zaburzeń czynności nerek, (w tym produktu BYETTA), obserwowano powrót czynności nerek do stanu wcześniejszego.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu BYETTA u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z gastroparą. Stosowanie produktu często powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunkę. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu BYETTA u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki

Odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólem brzucha. Poprawę obserwowano po zastosowaniu leczenia wspomagającego ale bardzo rzadko zgłaszano przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) przypadki śmiertelne. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić produkt BYETTA i inne produkty lecznicze, które potencjalnie mogły być jego przyczyną. Po rozpoznaniu zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem BYETTA.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Hamowanie opróżniania żołądka przez produkt BYETTA może spowodować zmniejszenie stopnia i szybkości wchłaniania podawanych doustnie produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu BYETTA u pacjentów przyjmujących doustnie produkty lecznicze, które wymagają szybkiego wchłaniania z przewodu pokarmowego lub leki o wąskim wskaźniku terapeutycznym. Szczególne zalecenia dotyczące przyjmowania takich produktów leczniczych podczas stosowania produktu BYETTA podane są w punkcie 4.5.

Jednoczesne stosowanie produktu BYETTA z pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4 lub innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane i nie jest zalecane.

Pacjenci ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≤ 25

Doświadczenie ze stosowaniem leku u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≤ 25 jest ograniczone.

Szybka utrata masy ciała

U około 5 % pacjentów otrzymujących eksenatyd w badaniach klinicznych, obserwowano utratę masy ciała o więcej niż 1,5 kg tygodniowo. Takie tempo utraty masy ciała może mieć niekorzystne konsekwencje.

Hipoglikemia

Podczas jednoczesnego stosowania produktu BYETTA z pochodną sulfonilomocznika częstość występowania hipoglikemii była większa niż w przypadku jednoczesnego podawania placebo z pochodną sulfonilomocznika. 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.

Substancje pomocnicze

W jednej dawce produktu leczniczego jest mniej niż 1 mmol sodu, co oznacza, że produkt praktycznie nie zawiera sodu.

Produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywołać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Hamowanie opróżniania żołądka przez produkt BYETTA może spowodować zmniejszenie stopnia i szybkości wchłaniania podawanych doustnie produktów leczniczych. Należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o wąskim wskaźniku terapeutycznym lub produkty lecznicze, których stosowanie wymaga ścisłej obserwacji klinicznej. Wymienione produkty lecznicze należy przyjmować w sposób znormalizowany w stosunku do wstrzykiwań produktu BYETTA. W przypadku produktów leczniczych które powinny być przyjmowane razem z pokarmem, należy zalecić pacjentom, aby w miarę możliwości przyjmowali je podczas posiłków, przed którymi nie wstrzykują produktu BYETTA.

W przypadku leków doustnych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, np. antybiotyki, należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali je co najmniej godzinę przed podaniem produktu BYETTA.

Produkty o modyfikowanym uwalnianiu zawierające substancje podatne na rozkład w żołądku, takie jak inhibitory pompy protonowej, należy przyjmować co najmniej godzinę przed wstrzyknięciem lub ponad 4 godziny po wstrzyknięciu produktu BYETTA.

Digoksyna, lizynopryl i warfaryna

W przypadku podania digoksyny, lizynoprylu i warfaryny 30 minut po podaniu eksenatytu obserwowano opóźnienie t_{max} o około 2 godziny. Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu na C_{max} czy AUC. Jednak od czasu wprowadzenia do obrotu odnotowano przypadki zwiększenia INR (ang. International Normalized Ratio, Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i produktu BYETTA. Należy uważnie kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki produktu BYETTA u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu.

Metformina i pochodne sulfonilomocznika

Nie jest spodziewane istotne klinicznie oddziaływanie produktu BYETTA na farmakokinetykę merforminy lub pochodnych sulfonilomocznika. Z tego powodu nie są konieczne ograniczenia dotyczące pory przyjmowania tych produktów leczniczych w stosunku do czasu wstrzykiwań produktu BYETTA.

Paracetamol

Paracetamol został użyty jako modelowy produkt leczniczy do oceny wpływu eksenatytu na opróżnianie żołądka. W przypadku jednoczesnego podania paracetamolu w dawce 1000 mg i produktu

BYETTA w dawce 10 µg (godzina 0) oraz z zachowaniem przerwy 1 godzinę, 2 godziny i 4 godziny od wstrzyknięcia produktu BYETTA, pole pod krzywą (AUC) paracetamolu było mniejsze odpowiednio o 21%, 23%, 24% i 14%. Stężenie maksymalne paracetamolu C_{max} było mniejsze odpowiednio o 37%, 56%, 54% i 41% a t_{max} wzrósł z 0,6 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio: 0,9 godziny, 4,2 godziny, 3,3 godziny oraz 1,6 godziny. Pole pod krzywą (AUC), C_{max} i t_{max} dla paracetamolu nie uległy istotnej zmianie gdy paracetamol podawany był jedną godzinę przed wstrzyknięciem produktu BYETTA. Na podstawie powyższych wyników badania nie jest konieczne dostosowywanie dawki paracetamolu.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA)

W przypadku podawania produktu BYETTA (10 µg dwa razy na dobę) jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} dla lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast T_{max} był opóźniony o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie produktu BYETTA i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało istotnej zmiany profilu lipidów (patrz punkt 5.1). Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy rozważyć możliwość wystąpienia zmiany stężenia frakcji LDL-C lub cholesterolu całkowitego. Należy regularnie monitorować profil lipidów.

Etynyloestradiol i lewonorgestrel

Przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu) godzinę przed podaniem produktu BYETTA (10 µg dwa razy na dobę) nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C_{max} lub C_{min} etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjmowanie środków antykoncepcyjnych 30 minut po podaniu produktu BYETTA nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu o 45% i C_{max} lewonorgestrelu o 27-41%, oraz opóźnienie t_{max} o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C_{max} nie jest istotne klinicznie i nie jest konieczna zmiana dawkowania środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku planowania ciąży lub zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie produktu BYETTA.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu BYETTA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu BYETTA nie wolno stosować w okresie ciąży. Zalecane jest wtedy stosowanie insuliny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksenatyd jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Nie należy stosować produktu BYETTA w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu BYETTA na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu BYETTA na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu BYETTA i pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny bazowej należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka). Najczęściej zgłaszanym pojedynczym działaniem niepożądanym były nudności występujące w początkowym okresie leczenia a ich nasilenie zmniejszało się w miarę upływu czasu. Podczas jednoczesnego stosowania produktu BYETTA z pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów może wystąpić hipoglikemia. Większość działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu BYETTA miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Po wprowadzeniu do sprzedaży eksenatydu stosowanego dwa razy na dobę, rzadko zgłaszano ostre zapalenie trzustki oraz ostrą niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas badań 3 fazy. Tabela uwzględnia działania niepożądane, które występowały z częstością $\geq 5\%$, a także działania niepożądane, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem BYETTA niż u pacjentów przyjmujących insulinę lub placebo. W tabeli przedstawiono także działania niepożądane, które występowały z częstością $\geq 1\%$ oraz statystycznie istotnie częściej i (lub) co najmniej dwa razy częściej u pacjentów leczonych produktem BYETTA niż u pacjentów przyjmujących insulinę lub placebo.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania: bardzo często ($\geq 11/10$), często ($\geq 11/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych, w tym pojedyncze zgłoszenia).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane podczas długotrwałych kontrolowanych badań 3 fazy¹ i zgłoszenia spontaniczne³

Klasyfikacja układów i narządów /działania niepożądane	Częstość występowania					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Objaw						
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcje anafilaktyczne					X ³	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika) ²	X ¹					
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonilomocznika)	X ¹					
Zmniejszenie apetytu		X ¹				
Odwodnienie, któremu towarzyszyły zazwyczaj nudności, wymioty i (lub) biegunka				X ³		
Zaburzenia układu nerwowego						
Bóle głowy ²		X ¹				

Zawroty głowy		X ¹				
Zaburzenia smaku			X ³			
Senność				X ³		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Nudności	X ¹					
Wymioty	X ¹					
Biegunka	X ¹					
Niestrawność		X ¹				
Ból brzucha		X ¹				
Choroba refluksowa przełyku		X ¹				
Wzdęcie brzucha		X ¹				
Ostre zapalenie trzustki				X ³		
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej			X ³			
Zaparcia			X ³			
Wzdęcia			X ³			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Nadmierne pocenie się ²		X ¹				
Łysienie				X ³		
Wysypka grudkowo-plamista				X ³		
Świąd i (lub) wysypka				X ³		
Obrzęk naczynioruchowy				X ³		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zmiany czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, nasilenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi				X ³		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Uczucie roztrzęsienia		X ¹				
Oslabienie ²		X ¹				
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia		X ^{1,3}				
Badania						
Zmniejszenie masy ciała		X ¹				
Zwiększenie współczynnika INR podczas jednoczesnego podawania warfaryny, któremu mogło towarzyszyć krwawienie						X

¹ Dane uzyskane w badaniach kontrolowanych 3 fazy z użyciem komparatora - placebo, insuliny glargine lub dwufazowej insuliny aspart (30 % rozpuszczalnej insuliny aspart/ 70 % krystalicznej

protaminowej insuliny aspart). W badaniach pacjenci otrzymywali także metforminę, tiazolidynodiony lub pochodne sulfonilomocznika jednocześnie z produktem BYETTA lub komparatorem. (N= 1788 pacjentów stosujących produkt BYETTA według zamierzonego leczenia (ITT)).

² W kontrolowanych badaniach z użyciem insuliny jako komparatora, w których jednocześnie stosowano metforminę i pochodne sulfonilomocznika, częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych produktem BYETTA i insuliną.

³ Zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu
Nieuwzględnione w dotychczasowej klasyfikacji. Ostre zapalenie trzustki występowało niezbyt często we wszystkich leczonych grupach.

Podczas skojarzonego leczenia produktem BYETTA i insuliną bazową, częstość występowania i rodzaj innych działań niepożądanych były podobne do tych obserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których stosowano eksenatyd w monoterapii, jednocześnie z metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika lub z tiazolidynodionem oraz z metforminą lub bez metforminy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W badaniach, w których pacjenci otrzymywali produkt BYETTA i pochodną sulfonilomocznika (z metforminą lub bez niej) częstość występowania hipoglikemii była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo (23,5% i 25,2% w porównaniu z 12,6% i 3,3%) i wydaje się, że była zależna od dawek produktu BYETTA i pochodnej sulfonilomocznika.

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w częstości i ciężkości występowania hipoglikemii podczas leczenia eksenatydem w porównaniu do placebo, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, z metforminą lub bez metforminy. Hipoglikemia występowała u 11% pacjentów przyjmujących eksenatyd i u 7% pacjentów przyjmujących placebo.

Większość przypadków hipoglikemii miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Przypadki hipoglikemii ustąpiły po doustnym podaniu węglowodanów.

W badaniu trwającym 30 tygodni, po dodaniu produktu BYETTA lub placebo do aktualnie stosowanego leczenia insuliną bazową (insuliną glargine), zmniejszono dawkę insuliny bazowej o 20% u pacjentów z $HbA_{1c} \leq 8,0\%$, zgodnie z protokołem badania, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii. W obu badanych grupach stopniowo modyfikowano dawkę w celu uzyskania docelowego stężenia glukozy na czczo (patrz punkt 5.1). Nie obserwowano istotnej klinicznie różnicy w częstości występowania przypadków hipoglikemii w grupie otrzymującej produkt BYETTA w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 25% i 29%). Nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii w grupie stosującej produkt BYETTA.

W badaniu trwającym 24 tygodnie, w którym dodano protaminową zawiesinę insuliny lispro lub insulinę glargine do aktualnie stosowanego leczenia produktem BYETTA z metforminą lub metforminą i tiazolidynodionem, odsetek pacjentów u których wystąpił co najmniej jeden przypadek łagodnej hipoglikemii wynosił odpowiednio 18% i 9%. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia. W grupie pacjentów, u których aktualnie stosowane leczenie obejmowało również pochodną sulfonilomocznika, odsetek pacjentów u których wystąpił co najmniej jeden przypadek łagodnej hipoglikemii wynosił odpowiednio 48% i 54%. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia.

Nudności

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności. Wśród pacjentów otrzymujących produkt BYETTA w dawce 5 µg lub 10 µg, zazwyczaj 40-50 % pacjentów zgłaszało wystąpienie nudności co najmniej raz. W większości przypadków nudności miały łagodne lub umiarkowane nasilenie a ich występowanie było zależne od zastosowanej dawki leku. U większości pacjentów, u których nudności wystąpiły w początkowym okresie leczenia, częstość i nasilenie objawów zmniejszało się w miarę kontynuowania terapii.

Częstość rezygnacji z udziału w długotrwałych badaniach kontrolowanych (trwających co najmniej 16 tygodni) z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosiła: 8% wśród pacjentów leczonych produktem BYETTA, 3% wśród pacjentów otrzymujących placebo i 1% wśród pacjentów przyjmujących insulinę. Działania niepożądane, które były najczęstszą przyczyną rezygnacji w przypadku pacjentów leczonych produktem BYETTA to: nudności (4% pacjentów) i wymioty (1%). W przypadku stosowania placebo lub insuliny, <1% pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu nudności i wymiotów.

U pacjentów leczonych produktem BYETTA uczestniczących w fazie rozszerzenia badań otwartych po 82 tygodniach występowały zdarzenia niepożądane zbliżone do obserwowanych w badaniach kontrolowanych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W długotrwałych (co najmniej 16 tygodni) badaniach kontrolowanych u około 5,1% pacjentów otrzymujących produkt BYETTA zgłaszano reakcje w miejscu podania. Reakcje te były zwykle łagodne i nie były powodem przerwania stosowania produktu BYETTA.

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnie immunogennymi właściwościami produktów farmaceutycznych zawierających białka i peptydy po leczeniu produktem BYETTA u pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała skierowane przeciwko eksenatydom. U większości pacjentów, u których doszło do wytworzenia się przeciwciał, ich miano zmniejsza się z czasem i pozostaje na niskim poziomie przez 82 tygodnie.

Ogółem odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był stały w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydom, mogą mieć większą skłonność do wystąpienia reakcji w miejscu podania (na przykład: zaczerwienienie skóry, świąd), ale jednocześnie częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne jak u pacjentów, u których takie przeciwciała nie zostały wytworzone. W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n=963) u 38% pacjentów miano przeciwciał przeciw eksenatydom było niskie po 30 tygodniach. W tej grupie stopień kontroli glikemii (HbA_{1c}) był na ogół porównywalny do obserwowanego wśród pacjentów, u których miano przeciwciał było nieoznaczalne. Dodatkowo u 6% pacjentów po 30 tygodniach miano przeciwciał było wyższe. U około połowy spośród tych 6% pacjentów (3% wszystkich pacjentów przyjmujących produkt BYETTA w badaniach kontrolowanych) nie obserwowano wyraźnego wpływu produktu BYETTA na glikemię. W dwóch badaniach kontrolowanych z użyciem insuliny jako komparatora (n=475) obserwowano porównywalną skuteczność działania oraz częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych produktem BYETTA, niezależnie od miana przeciwciał.

Ocena próbek z dodatnim mianem przeciwciał pobranych podczas jednego długotrwałego niekontrolowanego badania nie ujawniła istotnej reaktywności krzyżowej z podobnymi peptydami endogennymi (glukagon lub GLP-1).

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania mogą być: nudności i wymioty o ciężkim przebiegu oraz gwałtowne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące (w miarę możliwości leki podawać pozajelitowo) w zależności od występujących u pacjenta objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BX04.

Mechanizm działania

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

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

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

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

Działania farmakodynamiczne

BYETTA poprawia kontrolę glikemii w wyniku natychmiastowego i długotrwałego wpływu na obniżenie stężenia glukozy zarówno po posiłku, jak i na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna

Badania produktu BYETTA stosowanego z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub z tymi dwoma lekami jako leczeniem podstawowym.

W badaniach klinicznych wzięło udział 3945 osób (2997 leczonych ekstenatydem), w tym 56% stanowili mężczyźni a 44% kobiety, 319 osób (230 leczonych ekstenatydem) było w wieku ≥ 70 lat a 34 osoby (27 leczonych ekstenatydem) w wieku ≥ 75 lat.

W trzech badaniach kontrolowanych placebo, stosowanie produktu BYETTA powodowało zmniejszenie wartości HbA_{1c} oraz masy ciała u pacjentów, którzy przez 30 tygodni otrzymywali produkt BYETTA w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, lub produkt BYETTA jednocześnie z obydwoima lekami. Zmniejszenie wartości HbA_{1c} obserwowano na ogół po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Patrz Tabela 2. Zmniejszenie wartości HbA_{1c} oraz masy ciała

utrzymywało się przez co najmniej 82 tygodnie w podgrupie pacjentów otrzymujących produkt BYETTA w dawce 10 µg dwa razy na dobę, którzy ukończyli badania kontrolowane placebo oraz niekontrolowane fazy rozszerzenia badań (n=137).

Tabela 2: Zestawienie wyników badań kontrolowanych placebo trwających 30 tygodni (pacjenci według zamierzonego leczenia)

	Placebo	BYETTA 5µg 2 razy na dobę	BYETTA 10µg 2 razy na dobę
N	483	480	483
Wyjściowe wartości HbA _{1c} (%)	8,48	8,42	8,45
Zmiana HbA _{1c} (%) względem wartości wyjściowych	0,08	-0,59	-0,89
Odsetek pacjentów, u których uzyskano wartości HbA _{1c} ≤7%	7,9	25,3	33,6
Odsetek pacjentów, u których uzyskano wartości HbA _{1c} ≤7% (pacjenci, którzy ukończyli badanie)	10,0	29,6	38,5
Wyjściowa masa ciała (kg)	99,26	97,10	98,11
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

W badaniu klinicznym z użyciem insuliny jako aktywnej kontroli (komparatora, ang. comparator), leczenie produktem BYETTA (5 µg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 µg 2 razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika powodowało istotną (statystycznie i klinicznie) poprawę kontroli glikemii ocenianą na podstawie zmniejszenia wartości HbA_{1c}. Takie działanie lecznicze było porównywalne do działania insuliny glargine obserwowanego w badaniu trwającym 26 tygodni (średnia dawka insuliny wynosiła 24,9 j.m./dobę, zakres 4-95 j.m./dobę, na koniec badania) oraz do działania dwufazowej insuliny aspart obserwowanego w trwającym 52 tygodnie badaniu (średnia dawka insuliny wynosiła 24,4 j.m./dobę, zakres 3-78 j.m./dobę, na koniec badania). Stosowanie produktu BYETTA powodowało zmniejszenie wartości HbA_{1c} z 8,21 (N=228) i 8,6% (N=222) o 1,13 i 1,01%, natomiast stosowanie insuliny glargine powodowało zmniejszenie tych wartości z 8,24 (N=227) o 1,10% , a stosowanie dwufazowej insuliny aspart - z 8,67 (N=224) o 0,86%. W badaniu trwającym 26 tygodni w grupie leczonej produktem BYETTA uzyskano zmniejszenie masy ciała o 2,3 kg (2,6 %), a w badaniu trwającym 52 tygodnie - o 2,5 kg (2,7 %), natomiast w grupie leczonej insuliną stwierdzono przyrost masy ciała. Różnica w zakresie metody leczenia (BYETTA minus komparator) wynosiła -4,1 kg w badaniu trwającym 26 tygodni i -5,4 kg w badaniu trwającym 52 tygodnie. W badaniach przeprowadzonych z użyciem insuliny jako komparatora wyniki 7-punktowych profili glikemii wykonywanych przez pacjentów (przed posiłkami i po posiłkach oraz o godzinie 3.00 nad ranem) wykazały znaczące zmniejszenie wartości stężenia glukozy po posiłkach u pacjentów przyjmujących produkt BYETTA w porównaniu z pacjentami stosującymi insulinę. Stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem było na ogół mniejsze u pacjentów stosujących produkt BYETTA niż u pacjentów przyjmujących insulinę. Średnie dobowe wartości stężeń glukozy we krwi były zbliżone w grupie leczonej produktem BYETTA i insuliną. W tych badaniach częstość występowania hipoglikemii była zbliżona w przypadku stosowania produktu BYETTA i insuliny.

Badania produktu BYETTA stosowanego z metforminą, tiazolidynodionem lub z tymi dwoma lekami jako leczeniem podstawowym.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo trwających odpowiednio 16 i 26 tygodni do aktualnego schematu leczenia tiazolidynodionem w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy dołączono odpowiednio u 121 i 111 pacjentów produkt BYETTA lub odpowiednio u 112 i 54 pacjentów placebo. W grupie pacjentów stosujących BYETTA 12% było leczonych tiazolidynodionem w skojarzeniu z produktem BYETTA i 82% pacjentów było leczonych tiazolidynodionem, metforminą i produktem BYETTA. Stosowanie produktu BYETTA (5 µg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 µg 2 razy na dobę) spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo (-0,7% w porównaniu z +0,1%) oraz istotne zmniejszenie masy ciała (-1,5 w porównaniu z 0 kg) w badaniu trwającym 16 tygodni. Badanie trwające 26 tygodni wykazało podobne wyniki ze statystycznie istotnym zmniejszeniem poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (-0,8% w porównaniu z -0,1%). Nie obserwowano istotnej różnicy w masie ciała względem wartości wyjściowych do punktu końcowego, pomiędzy leczonymi grupami (-1,4 w porównaniu -0,8 kg).

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu BYETTA z tiazolidynodionem, częstość występowania hipoglikemii była podobna do obserwowanej w grupie otrzymującej placebo z tiazolidynodionem. Doświadczenie ze stosowaniem u osób w wieku powyżej 65 lat i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Częstość występowania i rodzaj obserwowanych działań niepożądanych była podobna do występujących w 30 tygodniowych kontrolowanych badaniach klinicznych z sulfonilomocznikiem, metforminą lub dwoma substancjami.

Badania produktu BYETTA stosowanego w skojarzeniu z insuliną bazową

W badaniu trwającym 30 tygodni, do aktualnego schematu leczenia insuliną glargine (w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy, z pioglitazonem lub z tymi dwoma lekami) dołączono produkt BYETTA (5 µg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 µg 2 razy na dobę) lub placebo. W czasie trwania badania w obu grupach stopniowo modyfikowano dawkę insuliny glargine używając algorytmu zgodnego z obecną praktyką kliniczną w celu uzyskania wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo około 5,6 mmol/l. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat, a średni czas trwania cukrzycy u tych pacjentów wynosił 12,3 lat.

Na koniec badania wykazano istotne statystycznie zmniejszenie HbA_{1c} i masy ciała u pacjentów stosujących produkt BYETTA (n=137) w porównaniu z grupą placebo (n=122). Produkt BYETTA spowodował zmniejszenie HbA_{1c} o 1,7 % od wartości wyjściowej 8,3 %, a placebo o 1,0 % od wartości wyjściowej 8,5 %. Odsetek pacjentów u których uzyskano HbA_{1c} <7% i HbA_{1c} ≤6,5% wynosił odpowiednio 56 % i 42 % w grupie stosującej produkt BYETTA i 29 % oraz 13 % w grupie placebo. Zmniejszenie masy ciała o 1,8 kg od wartości wyjściowej 95 kg obserwowano w przypadku stosowania produktu BYETTA, a zwiększenie masy ciała o 1,0 kg od wartości wyjściowej 94kg obserwowano u pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie stosującej produkt BYETTA dawka insuliny uległa zwiększeniu o 13 jednostek/dobę, a o 20 jednostek/dobę w grupie otrzymującej placebo. Produkt BYETTA powodował zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo o 1,3 mmol/l a placebo o 0,9 mmol/l. W grupie stosującej produkt BYETTA w porównaniu z grupą placebo, obserwowano istotnie niższe różnice stężenia glukozy we krwi po porannym posiłku (- 2,0 vs. - 0,2 mmol/l) i po wieczornym posiłku (- 1,6 vs. + 0,1 mmol/l). Nie obserwowano różnic w obu grupach w południe.

W badaniu trwającym 24 tygodnie, w którym dodano protaminową zawiesinę insuliny lispro lub insulinę glargine do aktualnie stosowanego leczenia produktem BYETTA z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika, lub metforminą i pioglitazonem, obserwowano zmniejszenie HbA_{1c} odpowiednio o 1,2 % (n=170) i o 1,4 % (n=167) w stosunku do wartości wyjściowej 8,2 %. Obserwowano zwiększenie masy ciała o 0,2 kg u pacjentów stosujących protaminową zawiesinę insuliny lispro i o 0,6 kg u pacjentów stosujących insulinę glargine w stosunku do wartości wyjściowych 102 kg i 103 kg.

Stężenie lipidów we krwi na czczo

Wykazano, iż leczenie produktem BYETTA nie wpływa na parametry lipidowe. W przypadku spadku masy ciała obserwowano tendencję do zmniejszenia stężenia trójglicerydów.

Czynność komórek beta trzustki

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem produktu BYETTA wskazują na poprawę czynności komórek beta trzustki w oparciu o wykorzystanie takich środków jak ocena czynności komórek beta w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B) i stosunek proinsuliny do insuliny. Badanie farmakodynamiczne 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.

Masa ciała

W długotrwałych badaniach kontrolowanych trwających do 52 tygodni u pacjentów leczonych produktem BYETTA obserwowano zmniejszenie masy ciała niezależnie czy występowały u nich nudności czy nie. Jednakże, zmniejszenie masy ciała było większe w grupie pacjentów, u których występowały nudności (średnie zmniejszenie o 2,4 kg w porównaniu z 1,7 kg).

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu BYETTA w jednej lub więcej podgrup populacji pediatrycznej w cukrzycy typu 2 (patrz punkt 4.2 informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Mediana maksymalnego stężenia eksenatydu w osoczu krwi jest osiągana po 2 godzinach po podskórnym podaniu pacjentom z cukrzycą typu 2. Po podskórnym podaniu eksenatydu w dawce 10 µg średnie maksymalne stężenie (C_{max}) wynosiło 211 pg/ml a średnie pole pod krzywą (AUC_{0-inf}) wynosiło 1036 pg•h/ml. Ekspozycja na eksenatyd zwiększała się proporcjonalnie w zakresie dawek leczniczych od 5 µg do 10 µg. Podobną ekspozycję uzyskuje się po podaniu podskórnym eksenatydu w brzuch, udo lub ramię.

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 a średni ostateczny okres półtrwania – 2,4 h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki.

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min), klirens eksenatydu był nieznacznie mniejszy niż u osób z prawidłową czynnością nerek (zmniejszenie o 13 % u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i o 36 % u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek). Klirens był istotnie mniejszy o 84% u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych dializie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Płeć i rasa

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

Osoby w podeszłym wieku

Dane uzyskane w długoterminowych kontrolowanych badaniach dotyczących stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone i wskazują, że nie ma znaczących zmian w ekspozycji na eksenatyd wraz ze wzrostem wieku do około 75 lat. W badaniach oceniających farmakokinetykę produktu u pacjentów z cukrzycą typu 2., podawanie eksenatydu (10 µg) spowodowało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC dla 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, co prawdopodobnie związane jest ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z pojedynczą dawką produktu 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 do wartości obserwowanych u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie standardowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym czy genotoksyczności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów, którym podawano eksenatyd przez 2 lata, obserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków tarczycy z komórek C w przypadku stosowania największej dawki 250 µg/kg mc./dobę (dawka, która powoduje ekspozycję na eksenatyd w osoczu krwi ponad 130 razy większą niż kliniczna ekspozycja u ludzi). Taka częstość występowania nie była statystycznie istotna po skorygowaniu pod względem przeżycia. Nie stwierdzono odpowiedzi w postaci działań onkogennych u samców szczurów i u myszy obu płci.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie szkodliwe działanie leku na płodność czy przebieg ciąży. Podawanie dużych dawek eksenatydu podczas drugiego trymestru ciąży wpływało na tworzenie układu szkieletowego oraz powodowało hamowanie wzrostu płodu u myszy oraz hamowanie wzrostu płodu u królików. U myszy, które otrzymywały duże dawki eksenatydu podczas trzeciego trymestru ciąży i w okresie laktacji stwierdzono ograniczenie wzrostu noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

metakrezol
mannitol
kwas octowy lodowaty
sodu octan trójwodny
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.

Okres trwałości wstrzykiwacza po pierwszym użyciu: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Używany wstrzykiwacz

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

Aby chronić wstrzykiwacz przed działaniem światła zawsze po użyciu należy nakładać nasadkę.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład ze szkła typu I z gumowym tłokiem (z bromobutyłu), gumowym korkiem i aluminiową osłonką. Każdy wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Jeden wstrzykiwacz zawiera 60 dawek jałowego roztworu ze środkami konserwującymi (około 2,4 ml)

Opakowanie zawiera 1 lub 3 wstrzykiwacze. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie nie zawiera igieł.

Igły Becton, Dickinson and Company są odpowiednie do stosowania ze wstrzykiwaczem BYETTA.

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

Należy przekazać pacjentowi instrukcje dotyczące usuwania igieł po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia

Produkt BYETTA jest przeznaczony do stosowania przez jedną osobę.

Należy uważnie przestrzegać instrukcji użytkowania wstrzykiwacza zawartej w ulotce.

Wstrzykiwacz należy przechowywać bez igły.

Nie należy używać produktu BYETTA jeżeli widoczne są cząstki stałe lub gdy roztwór jest mętny i (lub) zmienił zabarwienie.

Nie wolno używać produktu BYETTA, który uległ zamrożeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

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

EU/1/06/362/003–4

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 listopada 2006
Data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG
Teichweg 3
35396 Giessen
Niemcy

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z wersją 10 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i we wszelkich późniejszych aktualizacjach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z Wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym Okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Ponadto, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą wpływać na obecną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka,
- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka),
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Roczne raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) będą przedkładane zgodnie z harmonogramem ustalonym dla produktu leczniczego Bydureon.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE JEDEN LUB TRZY WSTRZYKIWACZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byetta 5 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna dawka zawiera 5 mikrogramów eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, woda do wstrzykiwań.
Zawiera metakrezol. Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz
1 wstrzykiwacz (60 dawek)
3 wstrzykiwacze (3 x 60 dawek)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Dwa razy na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją użytkowania wstrzykiwacza przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Wstrzykiwacz należy wyrzucić 30 dni po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Używany wstrzykiwacz: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 30 dni.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

Aby chronić wstrzykiwacz przed działaniem światła zawsze po użyciu należy nakładać nasadkę.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/362/001

EU/1/06/362/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Byetta 5

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Byetta 5 µg do wstrzykiwań
eksenatyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

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

60 dawek (1,2 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE JEDEN LUB TRZY WSTRZYKIWACZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byetta 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz
eksenatyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna dawka zawiera 10 mikrogramów eksenatydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, woda do wstrzykiwań.
Zawiera metakrezol. Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz
1 wstrzykiwacz (60 dawek)
3 wstrzykiwacze (3 x 60 dawek)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Dwa razy na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją użytkowania wstrzykiwacza przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Wstrzykiwacz należy wyrzucić 30 dni po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Używany wstrzykiwacz: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 30 dni.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

Aby chronić wstrzykiwacz przed działaniem światła zawsze po użyciu należy nakładać nasadkę.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/362/003

EU/1/06/362/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Byetta 10

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Byetta 10 µg do wstrzykiwań
eksenatyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

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

60 dawek (2,4 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

BYETTA 5 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz
BYETTA 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz
eksenatyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK BYETTA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

BYETTA zawiera substancję czynną eksenatyd i stosowana jest w celu poprawienia kontroli poziomu cukru we krwi u dorosłych osób z cukrzycą typu 2. (insulinoniezależną).

BYETTA jest stosowna jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak metformina, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony i insulina bazowa lub długodziałaj ca. Lekarz przepisał lek BYETTA jako dodatkowy lek pomagający kontrolować poziom cukru we krwi. Należy przestrzegać diety i planu ćwiczeń fizycznych.

Jeśli organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny, aby kontrolować poziom glukozy we krwi, lub organizm nie może wykorzystać insuliny w prawidłowy sposób, człowiek choruje na cukrzycę. BYETTA pomaga organizmowi zwiększyć wytwarzanie insuliny, kiedy poziom cukru we krwi jest wysoki.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BYETTA

Kiedy nie stosować leku BYETTA

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na eksenatyd lub którykolwiek z pozostałych składników leku BYETTA, podanych na końcu ulotki.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BYETTA

- w przypadku jednoczesnego stosowania z pochodnymi sulfonilomocznika, ponieważ może to spowodować zmniejszenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemię). W przypadku wątpliwości czy inne przyjmowane leki zawierają pochodne sulfonilomocznika należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.
- leku BYETTA nie należy stosować w przypadku cukrzycy typu 1. lub cukrzycowej kwasicy ketonowej (niebezpieczny stan, który może wystąpić w czasie cukrzycy).
- lek BYETTA należy wstrzykiwać podskórnie, nie podawać dożylnie czy domięśniowo.
- w przypadku ciężkich zaburzeń opróżniania żołądka (w tym gastroparezy) lub ciężkich zaburzeń trawienia pokarmów, nie jest zalecane stosowanie leku BYETTA. BYETTA hamuje opróżnianie żołądka, co powoduje, że pokarm wolniej przechodzi przez żołądek.

- jeśli u pacjenta występowało zapalenie trzustki, należy powiedzieć o tym lekarzowi (patrz punkt 4).
- doświadczenie ze stosowaniem leku BYETTA u osób z indeksem masy ciała (BMI) ≤ 25 jest małe.
- doświadczenie ze stosowaniem leku BYETTA u osób z chorobami nerek jest małe. Nie zaleca się stosowania leku BYETTA u osób z ciężką chorobą nerek i u osób poddawanych dializie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku BYETTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i dlatego nie zaleca się podawania leku w tej grupie wiekowej.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach (np. warfaryna), również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy skonsultować z lekarzem czy konieczna jest zmiana pory przyjmowania tabletek, ponieważ BYETTA hamuje opróżnianie żołądka i może wpływać na wchłanianie leków, które powinny szybko przejść przez żołądek.

Tabletki lub kapsułki o modyfikowanym uwalnianiu (np. inhibitory pompy protonowej), które nie powinny pozostawać zbyt długo w żołądku, należy przyjmować co najmniej na godzinę przed wstrzyknięciem lub 4 godziny po wstrzyknięciu leku BYETTA.

Niektóre antybiotyki należy przyjmować na godzinę przed wstrzyknięciem leku BYETTA.

W przypadku leków, które należy zażywać z pokarmem, najlepiej przyjmować je podczas posiłków, przed którymi nie wstrzykuje się leku BYETTA.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku BYETTA z innymi lekami, które działają podobnie jak BYETTA i stosowane są w leczeniu cukrzycy typu 2. (np. liraglutyd i lek BYDUREON (eksenatyd stosowany raz w tygodniu)).

Stosowanie leku BYETTA z jedzeniem i piciem

Lek BYETTA należy stosować w ciągu 60 minut (1 godziny) **przed** posiłkiem. (Patrz 3 „Jak stosować lek BYETTA”). **Nie należy** stosować leku BYETTA po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo, czy BYETTA może uszkodzić nienarodzone dziecko. Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeżeli jest w ciąży, podejrzewa że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, ponieważ nie należy stosować leku BYETTA w ciąży.

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

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku jednoczesnego stosowania leku BYETTA i pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny może wystąpić hipoglikemia (niski poziom 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 BYETTA

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

Lek zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BYETTA

Lek BYETTA należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Dostępne są dwie moce leku BYETTA: BYETTA 5 mikrogramów (μg) i BYETTA 10 mikrogramów (μg). Na początku leczenia lekarz może zalecić stosowanie leku BYETTA w dawce 5 mikrogramów (μg) dwa razy na dobę. Po 30 dniach stosowania leku BYETTA w dawce 5 mikrogramów (μg) dwa razy na dobę lekarz może zwiększyć dawkę do 10 mikrogramów (μg) dwa razy na dobę.

Lekarz może nie zwiększać dawki leku, jeśli pacjentom powyżej 70 lat lub z chorobami nerek potrzeba więcej niż 30 dni na uzyskanie tolerancji leku BYETTA w dawce 5 mikrogramów (μg).

Jedno wstrzyknięcie ze wstrzykiwacza zawiera pełną dawkę. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że tak zaleci lekarz.

Lek BYETTA należy wstrzykiwać w ciągu 60 minut (1 godziny) **przed** posiłkiem porannym i wieczornym lub przed dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem między nimi przerwy wynoszącej co najmniej 6 godzin. **Nie należy** stosować leku BYETTA **po** posiłku.

Lek BYETTA podaje się podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w udo, brzuch (okolica żołądka) lub w górną część ramienia. W przypadku jednoczesnego stosowania leku BYETTA i insuliny, należy wykonywać dwa oddzielne wstrzyknięcia.

Nie jest konieczne codzienne badanie poziomu cukru we krwi aby ustalić dawkę leku BYETTA. Jednak w przypadku jednoczesnego stosowania pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny, lekarz może zalecić kontrolowanie poziomu cukru we krwi, aby dostosować dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Należy zapoznać się z załączoną Instrukcją użytkowania, która zawiera wskazówki dotyczące stosowania wstrzykiwacza BYETTA.

Przed pierwszym zastosowaniem leku lekarz lub pielęgniarka poinformują pacjenta jak należy wstrzykiwać lek BYETTA.

Igły Becton, Dickinson and Company są odpowiednie do stosowania ze wstrzykiwaczem BYETTA. Opakowanie nie zawiera igieł.

Do każdego wstrzyknięcia należy stosować nową igłę. Po każdym wstrzyknięciu igłę należy wyrzucić. Lek ten przeznaczony jest dla ściśle określonego pacjenta, nie należy pożyczać wstrzykiwaczy BYETTA innym osobom.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BYETTA

W przypadku podania zbyt dużej dawki leku BYETTA może być konieczna natychmiastowa pomoc lekarza. Podanie zbyt dużej dawki leku BYETTA może spowodować nudności, wymioty, zawroty głowy lub objawy niskiego poziomu cukru we krwi (hipoglikemii).

Pominięcie zastosowania dawki leku BYETTA

W przypadku pominięcia dawki leku BYETTA należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. **Nie należy** przyjmować dodatkowej dawki lub zwiększać kolejnej dawki w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku BYETTA

W przypadku wrażenia, że należy przerwać stosowanie leku BYETTA, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem. Przerwanie stosowania leku BYETTA może spowodować zmianę poziomu cukru we krwi.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów) zgłaszano **ciężkie reakcje alergiczne** (anafilaksja).

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

- obrzęk twarzy, języka lub gardła
- trudności w połykaniu
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

U pacjentów stosujących lek BYETTA rzadko (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów) zgłaszano **przypadki zapalenia trzustki**. 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. Przypadki te mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia lub nawrotu zapalenia trzustki, niezależnie od stosowania leku BYETTA.
- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli występuje **silny i utrzymujący się** ból brzucha z towarzyszącymi wymiotami lub bez wymiotów, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie trzustki.

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane leku BYETTA (częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

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

W przypadku stosowania leku BYETTA jednocześnie z lekami zawierającymi **pochodne sulfonilomocznika lub z insuliną** bardzo często może wystąpić obniżenie poziomu cukru we krwi (hipoglikemia zazwyczaj łagodna lub umiarkowana). Podczas stosowania leku BYETTA może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny. Objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii to: ból głowy, senność, osłabienie, zawroty głowy, dezorientacja, drażliwość, uczucie głodu, szybkie bicie serca, pocenie się i roztrzęsienie. Lekarz udzieli informacji dotyczących postępowania w przypadku obniżenia poziomu cukru we krwi.

Często zgłaszane działania niepożądane leku BYETTA (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- zawroty głowy
- ból głowy
- roztrzęsienie
- bóle w okolicy żołądka
- wzdęcia

- niestrawność
- nadmierne pocenie się
- utrata energii i siły
- zgaga
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie)
- zmniejszenie masy ciała
- zmniejszenie apetytu

BYETTA może spowodować zmniejszenie apetytu, ilości spożywanych pokarmów i masy ciała. Należy powiedzieć lekarzowi o zbyt szybkiej utracie masy ciała (więcej niż 1,5 kg na tydzień), gdyż może to być niekorzystne.

Niezbyt często zgłaszane działania niepożądane leku BYETTA (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- zaburzenia smaku
- odbijanie się
- zaparcia
- wzdęcia (gazy)

Rzadko zgłaszane działania niepożądane leku BYETTA (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy i gardła)
- nadwrażliwość (wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, ust lub gardła)
- osłabienie czynności nerek
- odwodnienie, któremu czasami towarzyszy osłabienie czynności nerek,
- senność
- wypadanie włosów

Ponadto, zgłaszano **inne działania niepożądane**

- zmiany wskaźnika INR (miara rozrzedzenia krwi) podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BYETTA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku BYETTA po upływie terminu ważności podanego na etykiecie i pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Używany wstrzykiwacz BYETTA należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 30 dni.

Aby chronić wstrzykiwacz przed działaniem światła zawsze po użyciu należy nakładać nasadkę. Nie zamrażać. Wstrzykiwacz BYETTA, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.

Wstrzykiwacz BYETTA można używać tylko przez 30 dni. Po okresie 30 dni używany wstrzykiwacz BYETTA należy wyrzucić, nawet jeśli wewnątrz pozostała pewna ilość leku.

Nie należy używać leku BYETTA jeżeli widoczne są cząstki stałe lub gdy roztwór jest mętny lub zmienił zabarwienie.

Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą. Przechowywanie wstrzykiwacza z zamocowaną igłą może spowodować wyciekanie leku ze wstrzykiwacza BYETTA lub tworzenie pęcherzyków powietrza wewnątrz wkładu.

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.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera BYETTA

- Substancją czynną leku jest eksenatyd.
- Dostępne są 2 rodzaje wstrzykiwaczy: zawierające dawki leku 5 mikrogramów (μg) lub 10 mikrogramów (μg).
- Jedna dawka roztworu do wstrzykiwań BYETTA 5 mikrogramów (μg) zawiera 5 mikrogramów (μg) eksenatydu w 20 mikrolitrach.
- Jedna dawka roztworu do wstrzykiwań BYETTA 10 mikrogramów (μg) zawiera 10 mikrogramów (μg) eksenatydu w 40 mikrolitrach.
- Jeden mililitr (ml) roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,25 miligramów (mg) eksenatydu.
- Ponadto lek zawiera metakrezol (44 mikrogramy w dawce roztworu do wstrzykiwań BYETTA 5 mikrogramów (μg) i 88 mikrogramów w dawce roztworu do wstrzykiwań BYETTA 10 mikrogramów (μg)), mannitol, kwas octowy lodowaty, octan sodu trójwodny i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda BYETTA i co zawiera opakowanie

BYETTA jest to przejrzysty i bezbarwny płyn (roztwór do wstrzykiwań) w szklanym wkładzie umieszczonym we wstrzykiwaczu. Po opróżnieniu wstrzykiwacza nie można go użyć ponownie. Każdy wstrzykiwacz zawiera 60 dawek, co pozwala na stosowanie leku dwa razy na dobę przez 30 dni.

Produkt dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 3 wstrzykiwacze. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D- 35396 Giessen, Niemcy.

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 miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB

Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Leków <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Punkt 1 CO NALEŻY WIEDZIEĆ O WSTRZYKIWACZU BYETTA

Przed użyciem należy uważnie przeczytać informacje zawarte w tym punkcie. Następnie należy zapoznać się z informacjami w punkcie 2 – Początkowe czynności.

BYETTA 5 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz jednorazowy (eksenatyd)



PRZED użyciem wstrzykiwacza BYETTA należy uważnie przeczytać instrukcję użytkowania. Należy również zapoznać się z Ulotką dla pacjenta dołączoną do opakowania leku BYETTA.

Aby osiągnąć największe korzyści ze stosowania leku BYETTA należy poprawnie używać wstrzykiwacza. Nieprzestrzeganie instrukcji może spowodować podanie nieprawidłowej dawki, uszkodzenie wstrzykiwacza lub zakażenie.

Opisane instrukcje nie zastępują konsultacji u lekarza prowadzącego dotyczących stanu zdrowia lub metody leczenia. W przypadku problemów dotyczących używania wstrzykiwacza BYETTA należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

WAŻNE INFORMACJE O WSTRZYKIWACZU BYETTA

- Lek BYETTA należy wstrzykiwać dwa razy na dobę. Wstrzykiwacz zawiera lek w ilości wystarczającej na 30 dni leczenia. Nie ma potrzeby odmierzania dawki, wstrzykiwacz odmierza każdą dawkę.
- **NIE WOLNO PRZENOSIĆ LEKU BYETTA ZE WSTRZYKIWACZA DO STRZYKAWKI.**
- Jeśli jakkolwiek część wstrzykiwacza wydaje się uszkodzona lub naruszona, nie należy używać wstrzykiwacza.
- **Nie należy pożyczać wstrzykiwacza ani igieł innym osobom, ponieważ może to spowodować przeniesienie czynników zakaźnych.**
- Nie zaleca się używania wstrzykiwacza przez osoby niewidome lub niedowidzące. Konieczna jest pomoc osoby trzeciej przeszkolonej we właściwym stosowaniu wstrzykiwacza.
- Personel medyczny lub opiekunowie powinni przestrzegać lokalnych zaleceń lub obowiązujących procedur dotyczących używania igieł.
- **Należy przestrzegać instrukcji dotyczących zasad higieny przy wstrzykiwaniu leku, przekazanych przez personel medyczny.**
- Czynności opisane w punkcie 2 należy wykonać tylko przed pierwszym użyciem nowego wstrzykiwacza.
- Czynności opisane w punkcie 3 instrukcji należy wykonać przed każdym wstrzyknięciem.

IGŁY DO WSTRZYKIWAŃ

Wstrzykiwacz BYETTA jest przystosowany do używania z igłami do wstrzykiwaczy firmy Becton, Dickinson and Company.

Czy należy stosować nową igłę do każdego wstrzyknięcia?

- Tak. Nie należy ponownie używać tych samych igieł.
- Po każdym wstrzyknięciu należy natychmiast usunąć igłę. Zapobiegnie to wyciekaniu leku BYETTA, tworzeniu się pęcherzyków powietrza, zatkaniu igły i zmniejszy ryzyko zakażenia.
- Nigdy nie należy wciskać przycisku do wstrzykiwań jeśli igła nie jest zamocowana.

Jak należy wyrzucać igły?

- Zużyte igły należy wyrzucać do specjalnego pojemnika na ostre przedmioty lub usuwać zgodnie z zaleceniami personelu medycznego.
- Nie należy wyrzucać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

PRZECHOWYWANIE WSTRZYKIWACZA BYETTA

Jak należy przechowywać wstrzykiwacz BYETTA?

- Przechowywać w lodówce (2° do 8°C).
- Nie zamrażać. Wstrzykiwacz BYETTA, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.
- Używany wstrzykiwacz BYETTA należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Należy nałożyć nasadkę wstrzykiwacza, w celu ochrony przed światłem.
- Nie należy przechowywać wstrzykiwacza BYETTA z zamocowaną igłą. W przypadku pozostawienia igły na wstrzykiwaczu BYETTA, lek może wypływać ze wstrzykiwacza lub wewnątrz wkładu mogą tworzyć się pęcherzyki powietrza.

Wstrzykiwacz i igły należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Jak długo można używać wstrzykiwacz BYETTA?

- Po przygotowaniu nowego wstrzykiwacza BYETTA do pierwszego użycia, można go używać przez 30 dni.
Po 30 dniach wstrzykiwacz BYETTA należy wyrzucić, nawet jeśli pozostała w nim niewielka ilość leku.
- Poniżej należy zapisać datę pierwszego użycia wstrzykiwacza oraz ostatni dzień następującego po niej 30-dniowego okresu.

Data pierwszego użycia wstrzykiwacza

Data, kiedy należy wyrzucić wstrzykiwacz

- Nie należy używać wstrzykiwacza BYETTA po upływie terminu ważności podanego na etykiecie i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Jak należy czyścić wstrzykiwacz BYETTA?

- W razie potrzeby, zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza można przetrzeć czystą, wilgotną szmatką.
- Podczas prawidłowego używania na zewnętrznym końcu wkładu mogą pojawić się białe drobiny. Można je usunąć gazikiem lub wacikiem nasączonym alkoholem.

Należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta dołączoną do leku BYETTA. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Punkt 2 POCZĄTKOWE CZYNNOŚCI

Należy przeczytać i postępować zgodnie z instrukcjami opisanymi w tym punkcie, dopiero po zapoznaniu się z informacjami zawartymi w punkcie 1 – Co należy wiedzieć o wstrzykiwaczu BYETTA.

Wstrzykiwacz należy przygotować tylko przed jego pierwszym użyciem. Czynności opisane w punkcie **Sprawdzenie wstrzykiwacza** należy wykonać tylko **raz**. **Nie należy** przygotowywać

wstrzykiwacza przed każdym kolejnym użyciem. W przeciwnym przypadku może się zdarzyć, że leku BYETTA nie wystarczy na 30-dniową kurację.



ELEMENTY IGŁY
(Opakowanie nie zawiera igieł)



SYMBOLE POJAWIAJĄCE SIĘ W OKIENKU DOZUJĄCYM

- wstrzykiwacz gotowy do odcignięcia pokrętła dozującego na zewnątrz
- wstrzykiwacz gotowy do ustawienia dawki
- Wstrzykiwacz gotowy do wstrzyknięcia dawki 5 mikrogramów (μg)
- Pokrętło dozujące wciśnięte i wstrzykiwacz gotowy do zresetowania

PRZYGOTOWANIE NOWEGO WSTRZYKIWACZA – NALEŻY WYKONAĆ TYLKO RAZ

KROK A Sprawdzenie wstrzykiwacza



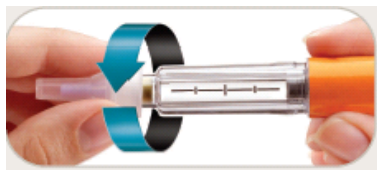
- Przed użyciem należy umyć ręce.
- Należy sprawdzić etykietę aby upewnić się, że jest to wstrzykiwacz 5 μg .
- Należy zdjąć niebieską nasadkę wstrzykiwacza.



Należy sprawdzić wygląd leku BYETTA we wkładzie. Płyn powinien być przejrzysty, bezbarwny i nie powinien zawierać cząstek stałych. Jeśli tak nie jest, nie należy go używać.

Uwaga: Obecność małego pęcherzyka powietrza we wkładzie jest zjawiskiem normalnym.

KROK B Przymocowanie igły



- Należy zdjąć papierową etykietkę z zewnętrznej osłonki igły.
- Igłę w zewnętrznej osłonce należy **nałożyć bezpośrednio** na wstrzykiwacz, a następnie **przykręcić** igłę do oporu.



- Należy zdjąć zewnętrzną osłonkę igły. **Nie należy** jej wyrzucać. Zewnętrzna osłonka igły będzie używana podczas usuwania igły ze wstrzykiwacza po wykonaniu wstrzyknięcia.



- Należy zdjąć i wyrzucić wewnętrzną osłonkę igły. Może pojawić się mała kropla płynu. Jest to zjawisko normalne.

KROK C Ustawienie dawki



- Należy sprawdzić czy w okienku dozującym widać symbol . Jeśli nie, należy przekręcić pokrétło dozujące w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara **do oporu** i do momentu pojawienia się w okienku symbolu .



- Należy **pociągnąć pokrétło dozujące do oporu** i do momentu pojawienia się symbolu  w okienku dozującym.



- Należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do oporu i do momentu pojawienia się cyfry 5. Należy upewnić się, że cyfra 5 wraz z podkreśleniem znajduje się w środku okienka dozującego.

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się cyfry 5 w okienku dozującym, należy przeczytać punkt 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK D Przygotowanie wstrzykiwacza



- Należy trzymać wstrzykiwacz w bezpiecznej odległości z igłą skierowaną ku górze.



NACISK I PRZYTRZYMANIE

- Należy kciukiem mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań do oporu. Następnie przytrzymując wciśnięty przycisk do wstrzykiwań należy powoli policzyć do 5.
- Jeśli nie widać strumienia lub kilku kropeł wypływających z końca igły, należy powtórzyć kroki C i D.



- Przygotowanie wstrzykiwacza zostało zakończone jeśli w środku okienka dozującego pojawi się symbol . Z końca igły wypłynie strumień lub kilka kropeł płynu.

Uwaga: Jeśli pomimo wykonania 4 prób nadal nie widać płynu, należy przeczytać punkt 3, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK E Zakończenie przygotowania nowego wstrzykiwacza



- Należy przekręcić pokrętko dozujące w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara **do oporu** i do momentu pojawienia się symbolu  w okienku dozującym.
- Przygotowanie nowego wstrzykiwacza zostało zakończone. Podczas dalszego używania nie należy powtarzać czynności opisanych w części 2. W przeciwnym przypadku może się zdarzyć, że leku BYETTA nie wystarczy na 30-dniową kurację.
- Można teraz wstrzyknąć pierwszą dawkę leku BYETTA.
- **W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą wstrzyknięcia pierwszej dawki leku, należy przeczytać krok 3, w części 3.**

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętła dozującego, należy przeczytać punkt 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

Część 3 CODZIENNE UŻYWANIE

Po zakończeniu przygotowania nowego wstrzykiwacza, należy postępować zgodnie z instrukcją podaną w części 3 przed **każdym** wstrzyknięciem.

KROK 1 Sprawdzenie wstrzykiwacza



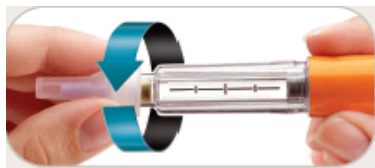
- Przed użyciem należy umyć ręce.
- Należy sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się że jest to wstrzykiwacz 5 µg.
- Należy zdjąć ze wstrzykiwacza niebieską nasadkę.



- Należy sprawdzić wygląd leku BYETTA we wkładzie.
- Płyn powinien być przejrzysty, bezbarwny i nie powinien zawierać cząstek stałych. Jeśli tak nie jest, nie należy go używać.

Uwaga: Obecność małego pęcherzyka powietrza nie spowoduje szkody ani nie wpłynie na wielkość dawki.

KROK 2 Przymocowanie igły



- Należy zdjąć papierową etykietkę z zewnętrznej osłonki igły.
- Należy **nałożyć** igłę w zewnętrznej osłonce **bezpośrednio** na wstrzykiwacz . Następnie należy **przykręcić** igłę do oporu.



- Należy zdjąć zewnętrzną osłonkę z igły. **Nie** należy jej wyrzucać. Zewnętrzna osłonka igły będzie używana podczas usuwania igły ze wstrzykiwacza po wykonaniu wstrzyknięcia.



- Należy zdjąć z igły i wyrzucić wewnętrzną osłonkę. Może pojawić się mała kropla płynu. Jest to zjawisko normalne.

KROK 3 Ustawienie dawki



- Należy sprawdzić czy w okienku dozującym widoczny jest symbol  . Jeśli nie, należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara **do oporu** i do momentu pojawienia się  w okienku dozującym.



- Należy **pociągnąć na zewnątrz** pokrętkę dozującą **do oporu** i do momentu pojawienia się  w okienku dozującym.



- Należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się cyfry **5**. Należy upewnić się że cyfra 5 wraz z podkreśleniem znajduje się w środku okienka dozującego.

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętki dozującego w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się cyfry **5**, należy przeczytać punkt 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK 4 Wstrzykiwanie dawki



- Należy mocno chwycić wstrzykiwacz.
- Należy unikać mocnego ściskania skóry przed wstrzyknięciem. Należy wbić igłę pod skórę stosując technikę wstrzykiwania zapewniającą zachowanie zasad **higieny**, zaleconą przez personel medyczny.



NACISK I PRZYTRZYMANIE

- Należy kciukiem mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań do oporu. Przytrzymując wciśnięty przycisk do wstrzykiwań należy **powoli policzyć do 5**, aby podać pełną dawkę.
- Należy kontynuować nacisk na przycisk do wstrzykiwań w czasie wyjmowania igły ze skóry. Patrz **pytanie 4** w części „Często zadawane pytania”.



- Wstrzyknięcie zostanie zakończone, kiedy w środku okienka dozującego pojawi się symbol .
- Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do zresetowania.

Uwaga: Jeśli po wstrzyknięciu z igły wycieka kilka kropel leku BYETTA oznacza to, że przycisk do wstrzykiwań nie został wciśnięty do końca. Należy przeczytać punkt 5, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK 5 Resetowanie wstrzykiwacza



- Należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do oporu i do momentu pojawienia się  w okienku dozującym.

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętki dozującej, lub jeśli ze wstrzykiwacza wypływa płyn oznacza to, że nie podano pełnej dawki leku. Należy przeczytać punkty 5 i 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK 6 Zdejmowanie i usuwanie igły



- Po każdym wstrzyknięciu należy usunąć igłę.
- Należy ostrożnie nałożyć zewnętrzną osłonkę na igłę.



- Należy odkręcić igłę.
- Przed odłożeniem wstrzykiwacza należy nałożyć niebieską nasadkę wstrzykiwacza.



- Igły należy umieścić w specjalnym pojemniku na ostre przedmioty, lub usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami personelu medycznego.

KROK 7 Przechowywanie wstrzykiwacza do czasu podania kolejnej dawki

- Należy odpowiednio przechowywać wstrzykiwacz BYETTA. (W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z punktem **Przechowywanie wstrzykiwacza BYETTA** w części 1 instrukcji użytkowania)
- Kiedy przyjdzie czas podania następnej dawki, należy postępować zgodnie z instrukcją w **części 3, krok 1** i powtórzyć kroki od 1 do 7.

Część 4 CZĘSTO ZADAWANE PYTANIA

1. Czy przed podaniem każdej dawki należy przygotowywać wstrzykiwacz?

- Nie. Nowy wstrzykiwacz przygotowuje się tylko **raz**, przed użyciem po raz pierwszy.
- Celem przygotowania wstrzykiwacza BYETTA jest upewnienie się, że jest on gotowy do stosowania przez następne 30 dni.
- **W przypadku powtarzania przygotowania wstrzykiwacza przed każdym kolejnym użyciem może nie wystarczyć leku BYETTA na 30-dniową kurację.** Mała ilość leku BYETTA, zużyta podczas przygotowywania nowego wstrzykiwacza nie ma wpływu na ilość leku, jaka jest przeznaczona na 30 dni stosowania.

2. Dlaczego we wkładzie znajdują się pęcherzyki powietrza?

- Obecność małego pęcherzyka powietrza jest zjawiskiem normalnym. Nie wpływa na wielkość dawki, ani nie powoduje szkody.
- W przypadku przechowywania wstrzykiwacza z zamocowaną igłą, we wkładzie mogą tworzyć się pęcherzyki powietrza. **Nie należy** przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

3. Co należy zrobić, jeśli lek BYETTA nie wypływa z igły podczas przygotowania nowego wstrzykiwacza?

- Należy ostrożnie założyć zewnętrzną osłonkę igły i zdjąć igłę. Należy odkręcić i prawidłowo usunąć igłę.
- Należy zamocować nową igłę i powtórzyć **Przygotowanie wstrzykiwacza, kroki od B do E**, opisane w części 2 instrukcji użytkowania. Jeśli na końcu igły pojawi się kilka kropel lub strumień płynu, wstrzykiwacz został przygotowany prawidłowo.

4. Dlaczego po wykonaniu wstrzyknięcia, we wkładzie widoczne są cząstki stałe?

Po wykonaniu wstrzyknięcia, we wkładzie mogą pojawić się cząstki stałe lub zabarwienie. Może się tak zdarzyć, jeżeli skóra jest ściśnięta zbyt mocno lub gdy nacisk na przycisk do wstrzykiwań zostanie zwolniony przed wyjęciem igły ze skóry.

5. Dlaczego po wstrzyknięciu z igły wypływa BYETTA?

Po wstrzyknięciu na końcu igły może pozostać jedna kropla roztworu. Jest to normalne zjawisko. Jeśli wypływa więcej niż jedna kropla:

- Mogła nie zostać podana pełna dawka leku. **Nie należy** wstrzykiwać kolejnej dawki. **Należy skontaktować się z personelem medycznym w celu uzyskania informacji na temat postępowania w przypadku podania niepełnej dawki.**
- Aby zapobiec temu podczas podawania następnej dawki, należy **mocno wcisnąć i przytrzymać** przycisk do wstrzykiwań **licząc powoli do 5** (patrz Część 3, Krok 4: Wstrzykiwanie dawki).

6. Co oznaczają strzałki?

Strzałki oznaczają gotowość do przystąpienia do następnego kroku. Strzałki   pokazują kierunek w jakim należy pociągnąć lub przekręcić pokrętło dozujące w następnym kroku. Symbol  oznacza, że pokrętło dozujące jest wciśnięte, a wstrzykiwacz jest gotowy do zresetowania.

7. Kiedy wiadomo, że wstrzyknięcie zostało wykonane prawidłowo?

Wstrzyknięcie zostało prawidłowo wykonane, kiedy:

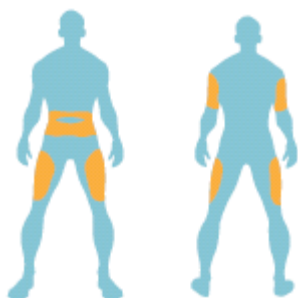
- Przycisk do wstrzykiwań został wciśnięty **do końca**
i
- Przytrzymując przycisk do wstrzykiwań i pozostawiając igłę w skórze **policzono powoli do 5**.
i
- W środku okienka dozującego pojawił się symbol .

8. Gdzie należy wstrzykiwać lek BYETTA?

Lek BYETTA należy wstrzykiwać w brzuch, udo lub górną część ramienia stosując technikę wstrzykiwania zaleconą przez personel medyczny.

Przód

Tył



9. Co należy zrobić, jeśli nie można pociągnąć, przekręcić ani wcisnąć pokrętła dozującego?

Należy sprawdzić jaki symbol znajduje się w okienku dozującym. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami opisanymi przy danym symbolu.

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  :

- Należy pociągnąć pokrętło dozujące na zewnątrz, aż do momentu pojawienia się .

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  i nie można przekręcić pokrętła dozującego:

- Może to oznaczać, że we wkładzie wstrzykiwacza BYETTA nie ma wystarczającej ilości leku do podania pełnej dawki. We wkładzie zawsze pozostaje mała ilość leku BYETTA. Jeśli we wkładzie znajduje się mała ilość płynu lub wydaje się, że wkład jest pusty, należy użyć nowego wstrzykiwacza BYETTA.

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  i część cyfry , a pokrętła dozującego nie można wcisnąć do końca:

- Pokrętło dozujące nie zostało przekręcone do końca. Należy przekręcić pokrętło zgodnie z ruchem wskazówek zegara tak, żeby w środku okienka dozującego pojawiła się cyfra .

Jeśli w okienku dozującym widoczna jest część cyfry  i część symbolu , a pokrętła dozującego nie można wcisnąć do końca:

- Igła może być zatkana, zgięta, lub źle zamocowana.
- Należy zamocować nową igłę. Należy upewnić się, że igła jest poprawnie zamocowana i przykręcona.
- Należy mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań. Lek BYETTA powinien wypływać z końca igły.

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  i nie można przekręcić pokrętła dozującego:

- Przycisk do wstrzykiwań nie został wciśnięty do końca i nie podano pełnej dawki leku. **Należy skontaktować się z personelem medycznym w celu uzyskania informacji na temat postępowania w przypadku podania niepełnej dawki.**
- Aby zresetować wstrzykiwacz przed następnym wstrzyknięciem, należy:
 - Mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań **do końca**. Przytrzymać przycisk do wstrzykiwań i **policzyć powoli do 5**. Następnie przekręcić pokrętło dozujące zgodnie z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się symbolu  w okienku dozującym.

- Jeśli nie można przekręcić pokrętki dozującego, igła może być zatkana. Należy zmienić igłę i powtórzyć powyższe czynności.
- Podając następną dawkę należy pamiętać, aby **mocno wcisnąć, przytrzymać** przycisk do wstrzykiwań i **policzyć powoli do 5** przed wyjęciem igły ze skóry.

Należy zapoznać się z treścią Ulotki dla pacjenta dołączonej do leku BYETTA. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Data aktualizacji instrukcji obsługi:

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Punkt 1 CO NALEŻY WIEDZIEĆ O WSTRZYKIWACZU BYETTA

Przed użyciem należy uważnie przeczytać informacje zawarte w tym punkcie. Następnie należy zapoznać się z informacjami w punkcie 2 – Początkowe czynności.

BYETTA 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz jednorazowy (eksenatyd)



PRZED użyciem wstrzykiwacza BYETTA należy uważnie przeczytać instrukcję użytkowania. Należy również zapoznać się z Ulotką dla pacjenta dołączoną do opakowania leku BYETTA.

Aby osiągnąć największe korzyści ze stosowania leku BYETTA należy poprawnie używać wstrzykiwacza. Nieprzestrzeganie instrukcji może spowodować podanie nieprawidłowej dawki, uszkodzenie wstrzykiwacza lub zakażenie.

Opisane instrukcje nie zastępują konsultacji u lekarza prowadzącego dotyczących stanu zdrowia lub metody leczenia. W przypadku problemów dotyczących używania wstrzykiwacza BYETTA należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

WAŻNE INFORMACJE O WSTRZYKIWACZU BYETTA

- Lek BYETTA należy wstrzykiwać dwa razy na dobę. Wstrzykiwacz zawiera lek w ilości wystarczającej na 30 dni leczenia. Nie ma potrzeby odmierzania dawki, wstrzykiwacz odmierza każdą dawkę.
- **NIE WOLNO PRZENOSIĆ LEKU BYETTA ZE WSTRZYKIWACZA DO STRZYKAWKI.**
- Jeśli jakkolwiek część wstrzykiwacza wydaje się uszkodzona lub naruszona, nie należy używać wstrzykiwacza.
- **Nie należy pożyczać wstrzykiwacza ani igieł innym osobom, ponieważ może to spowodować przeniesienie czynników zakaźnych.**
- Nie zaleca się używania wstrzykiwacza przez osoby niewidome lub niedowidzące. Konieczna jest pomoc osoby trzeciej przeszkolonej we właściwym stosowaniu wstrzykiwacza.
- Personel medyczny lub opiekunowie powinni przestrzegać lokalnych zaleceń lub obowiązujących procedur dotyczących używania igieł.
- **Należy przestrzegać instrukcji dotyczących zasad higieny przy wstrzykiwaniu leku, przekazanych przez personel medyczny.**
- Czynności opisane w punkcie 2 należy wykonać tylko przed pierwszym użyciem nowego wstrzykiwacza.
- Czynności opisane w punkcie 3 instrukcji należy wykonać przed każdym wstrzyknięciem.

IGŁY DO WSTRZYKIWAŃ

Wstrzykiwacz BYETTA jest przystosowany do używania z igłami do wstrzykiwaczy firmy Becton, Dickinson and Company.

Czy należy stosować nową igłę do każdego wstrzyknięcia?

- Tak. Nie należy ponownie używać tych samych igieł.
- Po każdym wstrzyknięciu należy natychmiast usunąć igłę. Zapobiegnie to wyciekaniu leku BYETTA, tworzeniu się pęcherzyków powietrza, zatkaniu igły i zmniejszy ryzyko zakażenia.
- Nigdy nie należy wciskać przycisku do wstrzykiwań jeśli igła nie jest zamocowana.

Jak należy wyrzucać igły?

- Zużyte igły należy wyrzucać do specjalnego pojemnika na ostre przedmioty lub usuwać zgodnie z zaleceniami personelu medycznego.
- Nie należy wyrzucać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

PRZECHOWYWANIE WSTRZYKIWACZA BYETTA

Jak należy przechowywać wstrzykiwacz BYETTA?

- Przechowywać w lodówce (2° do 8°C)
- Nie zamrażać. Wstrzykiwacz BYETTA, który uległ zamrożeniu należy wyrzucić.
- Używany wstrzykiwacz BYETTA należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Należy nałożyć nasadkę wstrzykiwacza, w celu ochrony przed światłem.
- Nie należy przechowywać wstrzykiwacza BYETTA z zamocowaną igłą. W przypadku pozostawienia igły na wstrzykiwaczu BYETTA, lek może wypływać ze wstrzykiwacza lub wewnątrz wkładu mogą tworzyć się pęcherzyki powietrza.

Wstrzykiwacze i igły należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Jak długo można używać wstrzykiwacz BYETTA?

- Po przygotowaniu nowego wstrzykiwacza BYETTA do pierwszego użycia, można go używać przez 30 dni.
Po 30 dniach wstrzykiwacz BYETTA należy wyrzucić, nawet jeśli pozostała w nim niewielka ilość leku.
- Poniżej należy zapisać datę pierwszego użycia wstrzykiwacza oraz ostatni dzień następującego po niej 30-dniowego okresu.

Data pierwszego użycia wstrzykiwacza

Data, kiedy należy wyrzucić wstrzykiwacz

- Nie należy używać wstrzykiwacza BYETTA po upływie terminu ważności podanego na etykiecie i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Jak należy czyścić wstrzykiwacz BYETTA?

- W razie potrzeby, zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza można przetrzeć czystą, wilgotną szmatką.
- Podczas prawidłowego używania na zewnętrznym końcu wkładu mogą pojawić się białe drobiny. Można je usunąć gazikiem lub wacikiem nasączonym alkoholem.

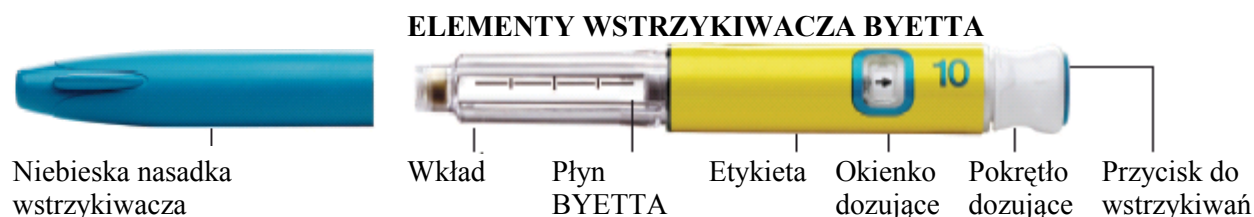
Należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta dołączoną do leku BYETTA. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Punkt 2 POCZĄTKOWE CZYNNOŚCI

Należy przeczytać i postępować zgodnie z instrukcjami opisanymi w tym punkcie, dopiero po zapoznaniu się z informacjami zawartymi w punkcie 1 – Co należy wiedzieć o wstrzykiwaczu BYETTA.

Wstrzykiwacz należy przygotować tylko przed jego pierwszym użyciem. Czynności opisane w punkcie **Sprawdzenie wstrzykiwacza** należy wykonać tylko **raz**. **Nie należy** przygotowywać

wstrzykiwacza przed każdym kolejnym użyciem. W przeciwnym przypadku może się zdarzyć, że leku BYETTA nie wystarczy na 30-dniową kurację.



ELEMENTY IGŁY
(Opakowanie nie zawiera igieł)



SYMBOLE POJAWIAJĄCE SIĘ W OKIENKU DOZUJĄCYM

- wstrzykiwacz gotowy do odciągnięcia pokrętła dozującego na zewnątrz
- wstrzykiwacz gotowy do ustawienia dawki
- Wstrzykiwacz gotowy do wstrzyknięcia dawki 10 mikrogramów (μg)
- Pokrętło dozujące wciśnięte i wstrzykiwacz gotowy do zresetowania

PRZYGOTOWANIE NOWEGO WSTRZYKIWACZA – NALEŻY WYKONAĆ TYLKO RAZ

KROK A Sprawdzenie wstrzykiwacza



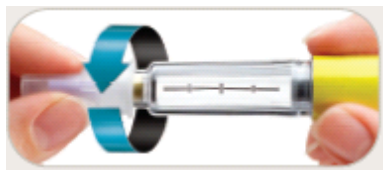
- Przed użyciem należy umyć ręce.
- Należy sprawdzić etykietę aby upewnić się, że jest to wstrzykiwacz 10 μg .
- Należy zdjąć niebieską nasadkę wstrzykiwacza.



Należy sprawdzić wygląd leku BYETTA we wkładzie. Płyn powinien być przejrzysty, bezbarwny i nie powinien zawierać cząstek stałych. Jeśli tak nie jest, nie należy go używać.

Uwaga: Obecność małego pęcherzyka powietrza we wkładzie jest zjawiskiem normalnym.

KROK B Przymocowanie igły



- Należy zdjąć papierową etykietkę z zewnętrznej osłonki igły.
- Igłę w zewnętrznej osłonce należy **nałożyć bezpośrednio** na wstrzykiwacz, a następnie **przykręcić** igłę do oporu.



- Należy zdjąć zewnętrzną osłonkę igły. **Nie należy** jej wyrzucać. Zewnętrzna osłonka igły będzie używana podczas usuwania igły ze wstrzykiwacza po wykonaniu wstrzyknięcia.



- Należy zdjąć i wyrzucić wewnętrzną osłonkę igły. Może pojawić się mała kropla płynu. Jest to zjawisko normalne.

KROK C Ustawienie dawki



- Należy sprawdzić czy w okienku dozującym widać symbol . Jeśli nie, należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara **do oporu** i do momentu pojawienia się w okienku symbolu .



- Należy **pociągnąć pokrętkę dozującą do oporu** i do momentu pojawienia się symbolu  w okienku dozującym.



- Należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do oporu i do momentu pojawienia się liczby 10. Należy upewnić się, że liczba 10 wraz z podkreśleniem znajduje się w środku okienka dozującego.

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się liczby 10 w okienku dozującym, należy przeczytać punkt 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK D Przygotowanie wstrzykiwacza



- Należy trzymać wstrzykiwacz w bezpiecznej odległości z igłą skierowaną ku górze.



NACISK I PRZYTRZYMANIE

- Należy kciukiem mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań do oporu. Następnie przytrzymując wciśnięty przycisk do wstrzykiwań należy powoli policzyć do 5.
- Jeśli nie widać strumienia lub kilku kropel wypływających z końca igły, należy powtórzyć kroki C i D.



- Przygotowanie wstrzykiwacza zostało zakończone jeśli w środku okienka dozującego pojawi się symbol . Z końca igły wypłynie strumień lub kilka kropel płynu.

Uwaga: Jeśli pomimo wykonania 4 prób nadal nie widać płynu, należy przeczytać punkt 3, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK E Zakończenie przygotowania nowego wstrzykiwacza



- Należy przekręcić pokrętko dozujące w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara **do oporu** i do momentu pojawienia się symbolu  w okienku dozującym.
- Przygotowanie nowego wstrzykiwacza zostało zakończone. Podczas dalszego używania nie należy powtarzać czynności opisanych w części 2. W przeciwnym przypadku może się zdarzyć, że leku BYETTA nie wystarczy na 30-dniową kurację.
- Można teraz wstrzyknąć pierwszą dawkę leku BYETTA.
- **W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą wstrzyknięcia pierwszej dawki leku, należy przeczytać krok 3, w części 3.**

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętła dozującego, należy przeczytać punkt 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

Część 3 CODZIENNE UŻYWANIE

Po zakończeniu przygotowania nowego wstrzykiwacza, należy postępować zgodnie z instrukcją podaną w części 3 przed **każdym** wstrzyknięciem.

KROK 1 Sprawdzenie wstrzykiwacza



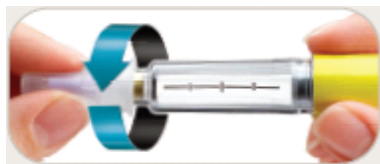
- Przed użyciem należy umyć ręce.
- Należy sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się że jest to wstrzykiwacz 10 µg.
- Należy zdjąć ze wstrzykiwacza niebieską nasadkę.



- Należy sprawdzić wygląd leku BYETTA we wkładzie.
- Płyn powinien być przejrzysty, bezbarwny i nie powinien zawierać cząstek stałych. Jeśli tak nie jest, nie należy go używać.

Uwaga: Obecność małego pęcherzyka powietrza nie spowoduje szkody ani nie wpłynie na wielkość dawki.

KROK 2 Przymocowanie igły



- Należy zdjąć papierową etykietkę z zewnętrznej osłonki igły.
- Należy **nałożyć** igłę w zewnętrznej osłonce **bezpośrednio** na wstrzykiwacz . Następnie należy **przykręcić** igłę do oporu.



- Należy zdjąć zewnętrzną osłonkę z igły. **Nie** należy jej wyrzucać. Zewnętrzna osłonka igły będzie używana podczas usuwania igły ze wstrzykiwacza po wykonaniu wstrzyknięcia.



- Należy zdjąć z igły i wyrzucić wewnętrzną osłonkę. Może pojawić się mała kropla płynu. Jest to zjawisko normalne.

KROK 3 Ustawienie dawki



- Należy sprawdzić czy w okienku dozującym widoczny jest symbol  . Jeśli nie, należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara **do oporu** i do momentu pojawienia się  w okienku dozującym.



- Należy **pociągnąć na zewnątrz pokrętkę dozującą do oporu** i do momentu pojawienia się  w okienku dozującym.



- Należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się liczby **10**. Należy upewnić się że liczba 10 wraz z podkreśleniem znajduje się w środku okienka dozującego.

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętki dozującego w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się liczby **10**, należy przeczytać punkt 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK 4 Wstrzykiwanie dawki



- Należy mocno chwycić wstrzykiwacz.
- Należy unikać mocnego ściskania skóry przed wstrzyknięciem. Należy wbić igłę pod skórę stosując technikę wstrzykiwania zapewniającą zachowanie zasad **higieny**, zaleconą przez personel medyczny.



NACISK I PRZYTRZYMANIE

- Należy kciukiem mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań do oporu. Przytrzymując wciśnięty przycisk do wstrzykiwań należy **powoli policzyć do 5**, aby podać pełną dawkę.
- Należy kontynuować nacisk na przycisk do wstrzykiwań w czasie wyjmowania igły ze skóry. Patrz **pytanie 4** w części „Często zadawane pytania”.



- Wstrzyknięcie zostanie zakończone, kiedy w środku okienka dozującego pojawi się symbol .
- Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do zresetowania.

Uwaga: Jeśli po wstrzyknięciu z igły wycieka kilka kropel leku BYETTA oznacza to, że przycisk do wstrzykiwań nie został wciśnięty do końca. Należy przeczytać punkt 5, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK 5 Resetowanie wstrzykiwacza



- Należy przekręcić pokrętkę dozującą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do oporu i do momentu pojawienia się  w okienku dozującym.

Uwaga: Jeśli nie można przekręcić pokrętki dozującej, lub jeśli ze wstrzykiwacza wypływa płyn oznacza to, że nie podano pełnej dawki leku. Należy przeczytać punkty 5 i 9, w części 4 instrukcji użytkowania „Często zadawane pytania”.

KROK 6 Zdejmowanie i usuwanie igły



- Po każdym wstrzyknięciu należy usunąć igłę.
- Należy ostrożnie nałożyć zewnętrzną osłonkę na igłę.



- Należy odkręcić igłę.
- Przed odłożeniem wstrzykiwacza należy nałożyć niebieską nasadkę wstrzykiwacza.



- Igły należy umieścić w specjalnym pojemniku na ostre przedmioty, lub usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami personelu medycznego.

KROK 7 Przechowywanie wstrzykiwacza do czasu podania kolejnej dawki

- Należy odpowiednio przechowywać wstrzykiwacz BYETTA. (W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z punktem **Przechowywanie wstrzykiwacza BYETTA** w części 1 instrukcji użytkowania)
- Kiedy przyjdzie czas podania następnej dawki, należy postępować zgodnie z instrukcją w **części 3, krok 1** i powtórzyć kroki od 1 do 7.

Część 4 CZĘSTO ZADAWANE PYTANIA

1. Czy przed podaniem każdej dawki należy przygotowywać wstrzykiwacz?

- Nie. Nowy wstrzykiwacz przygotowuje się tylko **raz**, przed użyciem po raz pierwszy.
- Celem przygotowania wstrzykiwacza BYETTA jest upewnienie się, że jest on gotowy do stosowania przez następne 30 dni.
- **W przypadku powtarzania przygotowania wstrzykiwacza przed każdym kolejnym użyciem może nie wystarczyć leku BYETTA na 30-dniową kurację.** Mała ilość leku BYETTA, zużyta podczas przygotowywania nowego wstrzykiwacza nie ma wpływu na ilość leku, jaka jest przeznaczona na 30 dni stosowania.

2. Dlaczego we wkładzie znajdują się pęcherzyki powietrza?

- Obecność małego pęcherzyka powietrza jest zjawiskiem normalnym. Nie wpływa na wielkość dawki, ani nie powoduje szkody.
- W przypadku przechowywania wstrzykiwacza z zamocowaną igłą, we wkładzie mogą tworzyć się pęcherzyki powietrza. **Nie należy** przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

3. Co należy zrobić, jeśli lek BYETTA nie wypływa z igły podczas przygotowania nowego wstrzykiwacza?

- Należy ostrożnie założyć zewnętrzną osłonkę igły i zdjąć igłę. Należy odkręcić i prawidłowo usunąć igłę.
- Należy zamocować nową igłę i powtórzyć **Przygotowanie wstrzykiwacza, kroki od B do E**, opisane w części 2 instrukcji użytkowania. Jeśli na końcu igły pojawi się kilka kropel lub strumień płynu, wstrzykiwacz został przygotowany prawidłowo.

4. Dlaczego po wykonaniu wstrzyknięcia, we wkładzie widoczne są cząstki stałe?

Po wykonaniu wstrzyknięcia, we wkładzie mogą pojawić się cząstki stałe lub zabarwienie. Może się tak zdarzyć, jeżeli skóra jest ściśnięta zbyt mocno lub gdy nacisk na przycisk do wstrzykiwań zostanie zwolniony przed wyjęciem igły ze skóry.

5. Dlaczego po wstrzyknięciu z igły wypływa BYETTA?

Po wstrzyknięciu na końcu igły może pozostać jedna kropla roztworu. Jest to normalne zjawisko. Jeśli wypływa więcej niż jedna kropla:

- Mogła nie zostać podana pełna dawka leku. **Nie należy** wstrzykiwać kolejnej dawki. **Należy skontaktować się z personelem medycznym w celu uzyskania informacji na temat postępowania w przypadku podania niepełnej dawki.**
- Aby zapobiec temu podczas podawania następnej dawki, należy **mocno wcisnąć i przytrzymać** przycisk do wstrzykiwań **licząc powoli do 5** (patrz Część 3, Krok 4: Wstrzykiwanie dawki).

6. Co oznaczają strzałki?

Strzałki oznaczają gotowość do przystąpienia do następnego kroku. Strzałki   pokazują kierunek w jakim należy pociągnąć lub przekręcić pokrętło dozujące w następnym kroku. Symbol  oznacza, że pokrętło dozujące jest wciśnięte, a wstrzykiwacz jest gotowy do zresetowania.

7. Kiedy wiadomo, że wstrzyknięcie zostało wykonane prawidłowo?

Wstrzyknięcie zostało prawidłowo wykonane, kiedy:

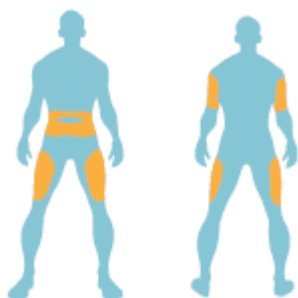
- Przycisk do wstrzykiwań został wciśnięty **do końca**
- i
- Przytrzymując przycisk do wstrzykiwań i pozostawiając igłę w skórze **policzono powoli do 5.**
- i
- W środku okienka dozującego pojawił się symbol .

8. Gdzie należy wstrzykiwać lek BYETTA?

Lek BYETTA należy wstrzykiwać w brzuch, udo lub górną część ramienia stosując technikę wstrzykiwania zaleconą przez personel medyczny.

Przód

Tył



9. Co należy zrobić, jeśli nie można pociągnąć, przekręcić ani wcisnąć pokrętła dozującego?

Należy sprawdzić jaki symbol znajduje się w okienku dozującym. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami opisanymi przy danym symbolu.

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  :

- Należy pociągnąć pokrętło dozujące na zewnątrz, aż do momentu pojawienia się .

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  i nie można przekręcić pokrętła dozującego:

- Może to oznaczać, że we wkładzie wstrzykiwacza BYETTA nie ma wystarczającej ilości leku do podania pełnej dawki. We wkładzie zawsze pozostaje mała ilość leku BYETTA. Jeśli we wkładzie znajduje się mała ilość płynu lub wydaje się, że wkład jest pusty, należy użyć nowego wstrzykiwacza BYETTA.

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  i część liczby , a pokrętła dozującego nie można wcisnąć do końca:

- Pokrętło dozujące nie zostało przekręcone do końca. Należy przekręcić pokrętło zgodnie z ruchem wskazówek zegara tak, żeby w środku okienka dozującego pojawiła się liczba .

Jeśli w okienku dozującym widoczna jest część liczby  i część symbolu , a pokrętła dozującego nie można wcisnąć do końca:

- Igła może być zatkana, zgięta, lub źle zamocowana.
- Należy zamocować nową igłę. Należy upewnić się, że igła jest poprawnie zamocowana i przykręcona.
- Należy mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań. Lek BYETTA powinien wypływać z końca igły.

Jeśli w okienku dozującym widoczny jest symbol  i nie można przekręcić pokrętła dozującego:

- Przycisk do wstrzykiwań nie został wciśnięty do końca i nie podano pełnej dawki leku. **Należy skontaktować się z personelem medycznym w celu uzyskania informacji na temat postępowania w przypadku podania niepełnej dawki.**
- Aby zresetować wstrzykiwacz przed następnym wstrzyknięciem, należy:
 - Mocno wcisnąć przycisk do wstrzykiwań **do końca**. Przytrzymać przycisk do wstrzykiwań i **policzyć powoli do 5**. Następnie przekręcić pokrętło dozujące zgodnie z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się symbolu  w okienku dozującym.
 - Jeśli nie można przekręcić pokrętła dozującego, igła może być zatkana. Należy zmienić igłę i powtórzyć powyższe czynności.

- Podając następną dawkę należy pamiętać, aby **mocno wcisnąć, przytrzymać** przycisk do wstrzykiwań i **policzyć powoli do 5** przed wyjęciem igły ze skóry.

Należy zapoznać się z treścią Ulotki dla pacjenta dołączonej do leku BYETTA. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Data aktualizacji instrukcji obsługi: