

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține exenatidă 2 mg.

Pentru lista excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Pulbere: pulbere albă până la pulbere albă-cenușie.

Solvent: soluție limpede, incoloră, până la galben pal și maro pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bydureon este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

Pentru rezultatele studiilor privind combinațiile, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 2 mg exenatidă o dată pe săptămână.

Pacienții care trec de la tratamentul cu exenatidă cu eliberare imediată (Byetta) la tratament cu exenatidă cu eliberare prelungită (Bydureon sau Bydureon BCise) pot prezenta creșteri tranzitorii ale concentrației de glucoză în sânge, care în general se îmbunătățesc în primele două săptămâni de la inițierea terapiei. Pacienții pot schimba între ele medicamentele cu exenatidă cu eliberare prelungită (Bydureon sau Bydureon BCise), fără niciun efect relevant așteptat asupra concentrațiilor de glucoză din sânge.

Atunci când exenatidă cu eliberare prelungită se adaugă la terapia existentă cu metformin și/sau tiazolidindione, doza curentă de metformin și/sau tiazolidindione poate fi continuată. Când se adaugă la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4). Terapia în asociere cu tiazolidindione a fost studiată doar la pacienți adulți.

Exenatidă cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe săptămână în aceeași zi a fiecărei săptămâni. Ziua administrării săptămânale poate fi schimbată dacă este necesar, atâta timp cât ultima doză a fost administrată cu cel puțin trei zile înainte. Exenatidă cu eliberare prelungită poate fi administrat în orice moment al zilei indiferent de orarul meselor.

Dacă o doză este omisă, următoarea trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, având în vedere ca următoarea doză programată în mod regulat să fie după 3 zile sau mai mult. Ulterior pacienții pot relua programul obișnuit de administrare o dată pe săptămână.

Dacă este omisă o doză și următoarea administrare programată este cu 1 zi sau 2 zile mai târziu, pacientul nu trebuie să își administreze doza omisă, ci să reia administrarea Bydureon de la următoarea dată programată în mod regulat.

Utilizarea exenatidei cu eliberare prelungită nu necesită auto-monitorizări adiționale ale glicemiei. Auto-monitorizarea este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Dacă după întreruperea tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită se inițiază un tratament cu un medicament ce scade glicemia diferit, trebuie luată în considerare eliberarea prelungită a medicamentului (vezi pct. 5.2).

Grupe specifice de pacienți

Vârșnici

Ajustarea dozelor în funcție de vârstă nu este necesară. Totuși, deoarece funcția renală scade în general cu vârsta, trebuie acordată atenție specială funcției renale a pacientului (vezi *Insuficiență renală*) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară.

Exenatidă cu eliberare prelungită nu se recomandă pacienților cu boală renală în stadiul terminal sau cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară [RFG] < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Exenatidă cu eliberare prelungită se autoadministrează de către pacient. Fiecare dispozitiv ar trebui utilizat de o singură persoană și este pentru o singură utilizare.

Înainte de inițierea tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită, este recomandat cu tărie ca pacienții și îngrijitorii acestora să fie instruiți de către profesioniștii din domeniul sănătății „Instrucțiunile pentru utilizator” care se găsesc în cutie trebuie urmate cu strictețe.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în abdomen, coapsă sau partea superioară posterioară a brațului, imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

Atunci când se utilizează în asociere cu insulina, exenatida cu eliberare prelungită și insulina trebuie administrate ca două injecții separate.

Pentru instrucțiunile de pregătire a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni pentru utilizator”.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Exenatida cu eliberare prelungită nu este un înlocuitor al insulinei. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Exenatida cu eliberare prelungită nu trebuie administrat în injecție intravenoasă sau intramusculară.

Insuficiență renală

La pacienții cu boală renală în stadiul terminal care fac dializă, dozele unice de exenatidă cu eliberare imediată au crescut frecvența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale; de aceea exenatidă cu eliberare prelungită nu se recomandă pacienților cu boală renală în stadiul terminal sau insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).

Mai puțin frecvent, au existat evenimente de alterare a funcției renale cu exenatidă, incluzând creatinină serică crescută, afectare renală, agravarea insuficienței renale cronice și insuficiență renală acută, ce uneori a necesitat dializă. Unele dintre aceste evenimente au apărut la pacienți care prezentau evenimente ce pot afecta hidratarea, incluzând greață, vărsături și/sau diaree și/sau cărora li se administrau medicamente cu efecte cunoscute de alterare a funcției renale/stării de hidratare. Medicamentele utilizate concomitent au inclus inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii angiotensinei II, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene și diuretice. La administrarea tratamentului de susținere și întreruperea medicamentelor de cauzalitate, incluzând exenatida, a fost observată reversibilitatea alterării funcției renale.

Boli gastro-intestinale severe

Exenatidă cu eliberare prelungită nu a fost studiat la pacienți cu boli gastro-intestinale severe, incluzând pareza gastrică. Utilizarea sa se asociază frecvent cu reacții gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree. Prin urmare, utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită nu este recomandată la pacienți cu boli gastro-intestinale severe.

Pancreatita acută

Utilizarea agonștilor de receptori GLP-1 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită, pancreatita acută a apărut la 0,3% dintre pacienți. Au existat raportări spontane de pancreatită acută la administrarea de exenatidă cu eliberare prelungită. Sub tratament de susținere s-a observat remisia pancreatitei, însă au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. Pacienții trebuie informați asupra simptomelor caracteristice pentru pancreatită acută: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care se suspectează pancreatita, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu antecedente de pancreatită.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente

Utilizarea concomitentă de exenatidă cu eliberare prelungită cu derivați de D-fenilalanină (meglitinide), inhibitori ai alfa-glucozidazei, inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 sau alți agonști ai receptorilor GLP-1 nu a fost studiată. Utilizarea concomitentă de exenatidă cu eliberare prelungită și cu eliberare imediată nu a fost studiată și nu este recomandată.

Lipsa de eficacitate din cauza anticorpilor anti-medicament (ADA) la copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți sunt probabil mai predispuși la dezvoltarea titrurilor mari de ADA decât adulții (vezi pct. 4.8). Pacienții cu titru mai mare de anticorpi pot avea un răspuns atenuat de reducere a HbA_{1c}.

Nu este disponibil pe piață niciun test pentru depistarea anticorpilor anti-medicament, dar dacă controlul glicemic vizat nu este atins, în ciuda complianței confirmate de către pacient, indiferent de motivul lipsei de eficacitate, medicii trebuie să ia în considerare alte terapii antidiabetice.

Interacțiunea cu warfarina

În cursul utilizării concomitente de warfarină și exenatidă au fost raportate spontan cazuri de creștere a INR (Raportul Internațional Normalizat) uneori asociate cu sângerare (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemia

În studiile clinice, atunci când exenatidă cu eliberare prelungită a fost utilizată în asociere cu o sulfoniluree, riscul de hipoglicemie a fost crescut. Mai mult, în studiile clinice, pacienții cu insuficiență renală ușoară aflați în tratament asociat cu o sulfoniluree, au avut incidență crescută a hipoglicemiei comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.

Scădere ponderală rapidă

Scăderi ponderale rapide >1,5 kg pe săptămână au fost raportate la pacienți tratați cu exenatidă. Scăderea ponderală în acest ritm poate avea consecințe dăunătoare. Pacienții cu scăderi ponderale rapide trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colelitiază.

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului, efectul exenatidă cu eliberare prelungită poate să persiste, deoarece concentrația plasmatică de exenatidă scade pe parcursul a 10 săptămâni. Alegerea altor medicamente și ajustarea dozelor trebuie să fie luate în considerare în mod corespunzător, deoarece reacțiile adverse pot continua și eficacitatea poate persista, cel puțin parțial, până când valorile de exenatidă scad.

Excipienți

Conținutul în sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, fiind practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Derivați de sulfoniluree

Dozele de sulfoniluree pot necesita ajustări din cauza riscului crescut de hipoglicemie asociat cu tratamentul cu sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Golirea gastrică

Rezultatul unui studiu care a utilizat paracetamolul ca marker pentru evaluarea efectului golirii gastrice a arătat că efectul exenatidă cu eliberare prelungită asupra încetinirii golirii gastrice este minim și nu este de așteptat să apară reduceri relevante clinic ale ratei și gradului de absorbție a medicamentelor orale administrate concomitent. De aceea nu este necesară ajustarea dozelor de medicamente influențate de golirea gastrică întârziată.

Atunci când s-au administrat comprimate de paracetamol de 1000 mg, indiferent de orarul meselor, după 14 săptămâni de tratament cu exenatidă cu eliberare prelungită, nu s-au observat modificări semnificative ale ASC în comparație cu perioada de control. C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 16% (în condiții de repaus alimentar) și 5% (postprandial) și t_{max} a crescut de la aproximativ 1 oră în perioada de control la 1,4 ore (în condiții de repaus alimentar) și 1,3 ore (postprandial).

S-au efectuat următoarele studii de interacțiuni medicamentoase în care s-a utilizat exenatidă 10 μg cu eliberare imediată dar nu și exenatidă cu eliberare prelungită:

Warfarina

S-a observat întârzierea lui t_{max} cu aproximativ 2 ore atunci când warfarina a fost administrată la 35 de minute după exenatidă cu eliberare imediată. Nu s-au observat efecte relevante clinic asupra C_{max} sau ASC. S-a raportat spontan creșterea INR-ului în cursul utilizării concomitente de warfarină și

exenatidă cu eliberare prelungită. INR trebuie monitorizat în cursul inițierii tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită la pacienții sub tratament cu warfarină și/sau derivați de cumarol (vezi pct. 4.4. și 4.8).

Inhibitorii de hidroxil metil glutaril coenzima A reductază

ASC și C_{max} ale lovastatinei au scăzut cu aproximativ 40%, respectiv, 28% iar t_{max} a fost întârziat cu aproximativ 4 ore când exenatida cu eliberare imediată s-a administrat concomitent cu o doză unică de lovastatină (40 mg), comparativ cu administrarea lovastatinei în monoterapie. În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare imediată, placebo-controlate, cu durata de 30 zile, utilizarea concomitentă a exenatidei și a inhibitorilor de HMG CoA reductazei nu s-a asociat cu modificări marcate ale profilelor lipidice (vezi pct. 5.1). Cu toate că nu este necesară o ajustare predeterminată a dozei, totuși monitorizarea profilelor lipidice trebuie făcută regulat.

Digoxina și lisinoprilul

În studiile de interacțiune ale efectului exenatidei cu eliberare imediată asupra digoxinei și lisinoprilului nu s-au observat efecte relevante clinic asupra C_{max} sau ASC, totuși s-a observat o întârziere de 2 ore a t_{max} .

Etinil estradiolul și levonorgestrelul

Administrarea de contraceptive orale combinate (30 μ g de etinil estradiol și 150 μ g levonorgestrel) cu o oră înainte de exenatidă cu eliberare imediată nu a modificat ASC, C_{max} sau C_{min} ale etinil estradiolului sau levonorgestrelului. Administrarea contraceptivului oral la 35 de minute după exenatidă nu a modificat ASC, dar a determinat o scădere cu 45% a C_{max} a etinil estradiolului și o scădere cu 27- 41% a C_{max} a levonorgestrelului și o întârziere a t_{max} cu 2-4 ore datorită unei goliri gastrice întârziate. Scăderea C_{max} are o relevanță clinic redusă și nu necesită ajustarea dozelor de contraceptive orale.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune medicamentoasă cu exenatidă au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Din cauza perioadei lungi de eliminare a exenatidă cu eliberare prelungită, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție pe perioada tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită. Acest medicament trebuie întrerupt cu cel puțin 3 luni înaintea unei sarcini planificate.

Sarcina

Nu există date adecvate rezultate din utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, fiind recomandată utilizarea insulinei.

Alăptarea

Nu se știe dacă exenatida se excretă în laptele uman. Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în cursul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii asupra fertilității la om.

4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Exenatidă cu eliberare prelungită are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când exenatidă cu eliberare prelungită se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, pacienților trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la adulți au fost în principal legate de funcția gastro-intestinală (greață, care a fost asociată cu inițierea tratamentului și care scade în timp, și diaree). În afară de aceasta, au apărut reacții la locul injectării (prurit, noduli, eritem), hipoglicemie (cu o sulfoniluree) și cefalee. Cele mai multe reacții adverse asociate tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită au fost de intensitate ușoară până la moderată.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse la exenatidă cu eliberare prelungită din studiile clinice și raportările spontane la adulți (care nu au fost observate în studiile clinice, frecvență necunoscută) sunt rezumate în Tabelul 1 de mai jos.

În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită efectuate la adulți, terapiile de fond au inclus dietă și exerciții fizice, metformin, o sulfoniluree, o tiazolidindionă, o combinație de medicamente orale care scad valorile glicemiei sau insulină bazală.

Reacțiile sunt enumerate folosind termenii preferați de MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvențele absolute. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabel 1: Frecvența reacțiilor adverse la exenatidă cu eliberare prelungită identificate în studiile clinice și raportările spontane la adulți

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/ reacțiile adverse	Frecvența apariției					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice						
Trombocitopenie indusă de medicament						X ⁴
Tulburări hepatobiliare						
Colecistită			X ⁶			
Colelitiază			X ⁶			
Tulburări ale sistemului imunitar						
Reacție anafilactică				X ¹		
Tulburări metabolice și de nutriție						
Hipoglicemie (cu o sulfoniluree)	X ¹					
Hipoglicemie (cu insulină)		X ^{2,3}				
Scăderea apetitului alimentar		X ¹				
Deshidratare			X ¹			
Tulburări ale sistemului nervos						
Cefălee		X ¹				
Amețeli		X ¹				
Disgeuzie			X ¹			
Somnolență			X ¹			
Tulburări gastro-intestinale						
Obstrucție intestinală			X ¹			
Pancreatită acută (vezi pct. 4.4)			X ¹			
Greață	X ¹					
Vărsături		X ¹				
Diaree	X ¹					
Dispepsie		X ¹				

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/ reacțiile adverse	Frecvența apariției					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Durere abdominală		X ¹				
Reflux gastro-esofagian		X ¹				
Distensie abdominală		X ¹				
Erucții			X ¹			
Constipație		X ¹				
Flatulență		X ¹				
Golire gastrică întârziată			X ⁵			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Erupție maculară și papulară						X ⁴
Prurit și/sau urticarie		X ¹				
Angioedem						X ⁴
Abcese și celulită la locul de administrare a injecției						X ⁴
Hiperhidroză			X ¹			
Alopecie			X ¹			
Tulburări renale și ale căilor urinare						
Funcție renală alterată inclusiv insuficiență renală acută, agravarea insuficienței renale cronice, afectare renală, creșterea creatininei serice (vezi pct. 4.4)			X ¹			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						
Prurit la nivelul locului de administrare a injecției		X ¹				
Fatigabilitate		X ¹				
Eritem la nivelul locului de administrare a injecției		X ¹				
Erupție cutanată tranzitorie la nivelul locului de administrare a injecției			X ¹			
Astenie		X ¹				
Senzație de nervozitate				X ¹		
Investigații diagnostice						
Raportul Internațional Normalizat crescut (vezi pct. 4.4).						X ⁴

¹ Categorie bazată pe datele din douăsprezece studii clinice privind eficacitatea pe termen lung și studiile cu privire la siguranța cu exenatidă cu eliberare prelungită n=2868 total (pacienți tratați cu sulfoniluree n= 1002).

² Pe baza evenimentelor hipoglicemice care 1. Au ca rezultat pierderea conștienței, convulsii sau comă, care se remit după administrarea de glucagon sau glucoză SAU 2. Necesită asistență din partea unei alte persoane pentru remitere din cauza pierderii conștienței sau afectării comportamentului, cu un nivel al glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) SAU 3. Determină simptome de hipoglicemie concomitent cu un nivel al glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) înainte de tratament.

³ Frecvența raportată în perioada cu tratament controlat cu durată de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită ca tratament de asociere într-un studiu cu insulină glargin (N=231).

⁴ Categorie bazată pe datele raportate spontan pentru exenatidă cu eliberare prelungită (numitor necunoscut).

⁵ Categorie bazată pe datele din șaisprezece studii clinice privind eficacitatea pe termen lung și studiile cu privire la siguranța cu exenatidă cu eliberare prelungită n = 4086 total.

⁶ Categorie bazată pe studiile clinice finalizate pentru BYDUREON privind siguranța și eficacitatea (n=3560 total); include studiile DURATION 7 și DURATION 8.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Trombocitopenie indusă de medicament

După punerea pe piață, la adulți a fost raportată trombocitopenia indusă de medicament (*drug-induced thrombocytopenia*, DITP) cu anticorpi anti-trombocitari dependenți de exenatidă. DITP este o reacție mediată imun, care este cauzată de anticorpii reactivi trombocitari dependenți de medicamente. Acești anticorpi provoacă distrugerea trombocitelor în prezența medicamentului sensibilizant.

Hipoglicemie

Incidența hipoglicemiei a fost crescută când exenatidă cu eliberare prelungită a fost utilizat la adulți în asociere cu o sulfoniluree (24,0% față de 5,4%) (vezi pct. 4.4). Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Exenatidă cu eliberare prelungită a fost asociat cu o incidență semnificativ scăzută a episoadelor de hipoglicemie față de insulina bazală la pacienții care au primit și tratament cu metformin (3% versus 19%) și la pacienții tratați cu metformin și o sulfoniluree (20% versus 42%).

În cele 12 studii cu exenatidă cu eliberare prelungită, cele mai multe episoade (99,9% n= 649) de hipoglicemie au fost minore și s-au rezolvat prin administrare orală de carbohidrați. La un pacient, a fost raportat un episod sever de hipoglicemie pentru că a avut valori scăzute ale glucozei în sânge (2,2 mmol/l) și a necesitat asistență cu administrare orală de carbohidrați care a rezolvat evenimentul.

Atunci când exenatida cu eliberare prelungită a fost asociată cu insulina bazală, nu a fost necesară o ajustare inițială a dozei de insulină. Exenatida cu eliberare prelungită în asociere cu insulina bazală nu a prezentat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește incidența episoadelor hipoglicemice în comparație cu insulina. Nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și insulină.

Greață

Reacția adversă cea mai frecvent raportată la adulți a fost greața. În general, dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, 20% au raportat cel puțin un episod de greață în comparație cu 34% dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare imediată. Cele mai multe episoade de greață au fost ușoare până la moderate. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența a scăzut la majoritatea pacienților care au prezentat inițial greață.

Incidența întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse în decursul unui studiu clinic controlat cu durata de 30 săptămâni a fost de 6% pentru pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită și 5% la pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare imediată. Evenimentele adverse care au dus cel mai frecvent la întreruperea tratamentului au fost greața și vărsăturile, în fiecare dintre grupurile de tratament. Întreruperea tratamentului fie din cauza grețurilor, fie a vărsăturilor a avut loc în < 1% pentru pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită și 1% pentru pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare imediată.

Reacții la locul injectării

Reacțiile la locul injectării la adulți au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită față de pacienții aflați în tratament cu un comparator (16% față de intervalul 2-7%) în faza de studiu controlat cu durata de 6 luni. Aceste reacții la locul injectării au fost în general ușoare și de obicei nu au determinat întreruperea tratamentului. Pacienții pot fi tratați pentru ameliorarea simptomelor, în timp ce-și continuă tratamentul. Injectția ulterioară trebuie să utilizeze un alt loc de injectare în fiecare săptămână. Din experiențele după punerea pe piață au fost raportate cazuri de abcese și celulită la locul de administrare a injecției.

Noduli subcutanați mici au fost observați foarte frecvent la locul injecției în studiile clinice, în concordanță cu proprietățile microsferelor de poli D,L lactic acid co-glicolidă. Majoritatea nodulilor individuali au fost asimptomatici, nu au interferat cu participarea la studiu și s-au rezolvat în 4 până la 8 săptămâni.

Imunogenicitate

În concordanță cu proprietățile imunogene potențiale ale medicamentelor proteice și peptidice, pacienții pot dezvolta anticorpi la exenatidă în urma tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită. La cei mai mulți pacienți care dezvoltă anticorpi, titrurile diminuează cu timpul.

Prezența anticorpilor (titru mare sau mic) nu este un predictor pentru controlul glicemic al fiecărui pacient în parte.

În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită efectuate la adulți, aproximativ 45% dintre pacienți au avut titru mic al anticorpilor la exenatidă la finalul studiului. Global, procentul de pacienți pozitivi pentru anticorpi a fost concordant în studiile clinice. Global, nivelul controlului glicemic (HbA_{1c}) a fost comparabil cu cel observat la cei fără titruri de anticorpi. În medie, în studiile clinice de fază 3, 12% dintre pacienți au avut anticorpi cu titru mai mare. Într-o proporție dintre aceste cazuri, răspunsul glicemic la exenatidă cu eliberare prelungită a fost absent la sfârșitul perioadei controlate a studiilor; 2,6% dintre pacienți nu au avut răspuns glicemic cu titru mai mare de anticorpi în timp ce 1,6% nu au avut răspuns glicemic fără titruri de anticorpi.

Pacienții care au dezvoltat anticorpi la exenatidă tind să prezinte mai multe reacții la locul injecției (de exemplu: roșeața pielii și prurit), dar altfel frecvențele și tipurile de reacții adverse sunt comparabile cu cele ale celor care nu au avut anticorpi anti-exenatidă.

La pacienții adulți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, incidența potențialului imunogen de reacții la locul de injecție (cel mai frecvent prurit cu sau fără eritem) în timpul studiilor cu durata de 30 săptămâni și a celor două studii cu durata de 26 săptămâni a fost de 9%. Aceste reacții au fost mai puțin frecvente la pacienții fără titruri (4%) în comparație cu pacienții cu titruri pozitive (13%), cu o incidență mai mare la cei cu titruri mai mari de anticorpi anti-exenatidă.

Examinarea probelor anticorpi-pozitive nu a evidențiat reactivitate încrucișată semnificativă cu alte peptide endogene similare (glucagon sau GLP-1).

Reducerea rapidă a greutateii corporale

Într-un studiu cu durata de 30 săptămâni efectuat la adulți, aproximativ 3% (n=4/148) dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită au prezentat cel puțin o perioadă de timp scădere ponderală rapidă (scăderea greutateii corporale înregistrată între două vizite consecutive a fost mai mare de 1,5 kg pe săptămână).

Frecvența cardiacă crescută

O creștere medie a frecvenței cardiace (frecvența cardiacă - HR) cu 2,6 bătăi pe minut (bpm) față de valorile inițiale (74 bpm) a fost observată în datele cumulate din studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită efectuate la adulți. Cincisprezece la sută dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită au avut o creștere medie a HR ≥ 10 bpm; aproximativ 5% până la 10% dintre subiecții din celălalt grup de tratament au avut o creștere medie a HR ≥ 10 bpm.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste (vezi pct. 5.1) profilul de siguranță al exenatidei a fost similar cu cel observat în studiile efectuate la adulți.

În studiul efectuat la copii și adolescenți nu au existat evenimente de hipoglicemie majoră.

În timpul perioadei de tratament cu protocol dublu-orb, cu durata de 24 de săptămâni, un pacient (1,7%) din grupul cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și un pacient (4,3%) din grupul cu administrare de placebo au prezentat hipoglicemie minoră (definită ca un eveniment de hipoglicemie non-majoră, cu simptome consistente cu hipoglicemia și o valoare a glicemiei mai mică de 3 mmol/l [54 mg/dl] înainte de tratarea episodului). Ambii pacienți aveau tratament de fond cu insulină.

Alte evenimente de hipoglicemie, episoade care nu s-au încadrat nici în criteriile majore, nici în cele minore, au fost raportate de investigator la 8 pacienți (13,6%) și la 1 pacient (4,3%) în grupurile cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și, respectiv, cu administrare de placebo. Dintre aceștia, 6 pacienți din grupul cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și 1 pacient din grupul cu administrare de placebo aveau tratament de fond cu insulină.

În studiul efectuat la copii și adolescenți, titrul maxim de anticorpi obținut în orice moment în timpul studiului a fost mic (<625) la aproximativ 30% dintre pacienți și mare (≥ 625) la aproximativ 63% dintre pacienți. Procentul de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi a atins un nivel maxim aproximativ în Săptămâna 12. Pe măsură ce studiul a continuat până în Săptămâna 52, procentul de pacienți cu titruri mari a scăzut (31%), iar procentul pacienților cu titruri mici (40%) a crescut. Pacienții cu titru mare de anticorpi pot avea un răspuns atenuat de reducere a HbA_{1c} (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu exenatidă (pe baza studiilor clinice cu exenatidă cu eliberare imediată) includ grețuri severe, vărsături severe și scăderi rapide ale glicemiei. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de simptomele și semnele clinice ale pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet, analogi ai peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ01.

Mecanism de acțiune

Exenatida este un agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1) care manifestă câteva acțiuni antihyperglicemice ale peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a arătat că exenatida se leagă de și activează *in vitro* receptorul uman GLP-1 cunoscut, mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare.

Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformin și/sau cu o tiazolidindionă nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformin și/sau tiazolidindionă, ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză (vezi pct. 4.4).

Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul zaharat tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie.

Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând astfel rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate.

S-a arătat că administrarea exenatidei reduce aportul alimentar datorită scăderii apetitului și creșterii senzației de sațietate.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat tip 2, exenatida îmbunătățește controlul glicemic prin efecte imediate și susținute de reducere a concentrațiilor de glucoză, atât postprandial, cât și în condiții de repaus alimentar. Spre deosebire de GLP-1 endogen, exenatidă cu eliberare prelungită are un profil farmacocinetic și farmacodinamic care îl face adecvat administrării o dată pe săptămână la om.

Un studiu farmacodinamic cu exenatidă la pacienți cu diabet zaharat tip 2 (n=13) a demonstrat restaurarea primei faze a secreției de insulină și secreția îmbunătățită a insulinei în faza a doua, ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultatele studiilor clinice pe termen lung cu exenatidă cu eliberare prelungită sunt prezentate mai jos, aceste studii incluzând 1356 de subiecți adulți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, 52% bărbați și 48% femei, 230 de subiecți (17%) fiind cu vârsta \geq de 65 de ani.

În plus, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo cu obiectiv cardiovascular (EXSCEL) a inclus 14752 de subiecți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și cu orice nivel riscului CV atunci când a fost adăugată la îngrijirea obișnuită curentă.

Controlul glicemic

În două studii efectuate la adulți, exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână a fost comparat cu exenatidă cu eliberare imediată 5 μ g administrată de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni, urmată de exenatidă cu eliberare imediată 10 μ g administrată de două ori pe zi. Unul din studii a avut o durată de 24 de săptămâni (n= 252) iar celălalt o durată de 30 de săptămâni (n=295), urmate de o extensie deschisă în care toți pacienții au fost tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână pentru alți 7 ani (n=258). În ambele studii, scăderi ale HbA_{1c} au fost evidențiate în ambele grupuri de tratament chiar de la prima evaluare post-tratament a HbA_{1c} (Săptămânile 4 sau 6).

Exenatidă cu eliberare prelungită a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA_{1c}, comparativ cu pacienții care au primit exenatidă cu eliberare imediată (Tabelul 2).

Un efect clinic relevant asupra HbA_{1c}, a fost observat atât la subiecții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, cât și la cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată, indiferent de terapia antidiabetică de bază, în ambele studii.

Clinic și semnificativ statistic mai mulți subiecți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a HbA_{1c} de $\leq 7\%$ sau $< 7\%$ în cele două studii (p $< 0,05$ și respectiv p $\leq 0,0001$).

Atât pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, cât și cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a greutății corporale față de momentul inițial, deși diferența între cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă.

În perioada de extensie a studiului fără grup de control, pacienții evaluabili care au trecut de la exenatidă cu eliberare imediată la exenatidă cu eliberare prelungită în Săptămâna 30 (n=121) au obținut aceeași îmbunătățire a HbA_{1c} de -2,0% în Săptămâna 52 comparativ cu momentul inițial, ca și pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită.

Pentru toți pacienții care au încheiat extensia necontrolată de 7 ani a studiului (n=122 din 258 pacienți incluși în faza de extensie), HbA_{1c} a crescut treptat în timp de la Săptămâna 52, dar, după 7 ani a fost tot redusă comparativ cu momentul inițial (-1,5%). Scăderea în greutate a fost susținută pe perioada celor 7 ani la acești pacienți.

Tabelul 2: Rezultatele a două studii cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată în combinație cu dietă și exerciții fizice, metformin și/sau sulfoniluree și metformin și/sau tiazolidindione (pacienți în intenție-de-tratament)

Studiu de 24 de săptămâni	Exenatidă cu eliberare	Exenatidă cu eliberare
---------------------------	------------------------	------------------------

	prelungită 2 mg	imediată 10 µg de două ori pe zi
N	129	123
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,5	8,4
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} <7%	58	30
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (± ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	97	94
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Studiu de 30 de săptămâni		
N	148	147
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} ≤7%	73	57
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (± ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	102	102
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, *p < 0,05, **p < 0,0001

A fost realizat un studiu cu durata de 26 de săptămâni la adulți, în care exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg a fost comparat cu insulina glargin cu administrare o dată pe zi. Comparativ cu tratamentul cu insulină glargin, exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat o reducere superioară a HbA_{1c}, o reducere semnificativă a greutății corporale și a fost asociat cu mai puține episoade de hipoglicemie (Tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu insulină glargin, în combinație doar cu metformin sau metformin și sulfoniluree (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Insulină glargin¹
N	233	223
HbA_{1c} medie (%)		

Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-1,5 (\pm 0,1)*	-1,3 (\pm 0,1)*
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%	62	54
Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (\pm ES)	-2,1 (\pm 0,2)	-2,8 (\pm 0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	91	91
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-2,6 (\pm 0,2)	+1,4 (\pm 0,2)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, * $p < 0,05$

¹ Insulina glargin a fost dozată pentru o concentrație țintă a glucozei de 4,0 până la 5,5 mmol/l (72 până la 100 mg/dl). Doza medie de insulină glargin la inițierea tratamentului a fost de 10,1 UI/zi, crescând până la 31,1 UI/zi pentru pacienții tratați cu insulină glargin.

Rezultatele obținute la 156 săptămâni au fost în concordanță cu cele raportate anterior în raportul interimar la 26 săptămâni. Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită a îmbunătățit persistent și semnificativ controlul glicemic și al greutății, comparativ cu tratamentul cu insulină glargin. Datele de siguranță obținute la 156 săptămâni au fost concordante cu cele raportate la 26 săptămâni.

Într-un studiu dublu-orb de 26 de săptămâni, exenatidă cu eliberare prelungită a fost comparat cu dozele zilnice maxime de sitagliptină și pioglitazonă, la subiecți adulți care erau deja tratați cu metformin. Toate grupurile de tratament au avut o reducere semnificativă a HbA_{1c} față de momentul inițial. Exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat superioritate față de sitagliptină și pioglitazonă în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial.

Exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat o reducere semnificativ superioară a greutății comparativ cu sitagliptina. Pacienții tratați cu pioglitazonă au crescut în greutate (Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu sitagliptină și comparativ cu pioglitazonă, în combinație cu metformin (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Sitagliptină 100 mg	Pioglitazonă 45 mg
N	160	166	165
HbA_{1c} medie (%)			
Valoarea inițială	8,6	8,5	8,5
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-1,6 (\pm 0,1)*	-0,9 (\pm 0,1)*	-1,2 (\pm 0,1)*
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î), comparativ cu sitagliptina	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î), comparativ cu pioglitazona	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%	62	36	49

Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (\pm ES)	-1,8 (\pm 0,2)	-0,9 (\pm 0,2)	-1,5 (\pm 0,2)
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	89	87	88
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-2,3 (\pm 0,3)	-0,8 (\pm 0,3)	+2,8 (\pm 0,3)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î), comparativ cu sitagliptina	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95% Î), comparativ cu pioglitazona	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$

Într-un studiu clinic cu protocol dublu-orb efectuat la adulți, cu durata de 28 de săptămâni, asocierea exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a fost comparată cu exenatida cu eliberare prelungită și cu dapagliflozin, la pacienți care foloseau și metformin. Toate grupurile de tratament au prezentat reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial. Grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a prezentat reduceri mai mari ale HbA_{1c} față de momentul inițial comparativ cu grupurile cu exenatidă cu eliberare prelungită sau dapagliflozin administrate individual (Tabelul 5).

Asocierea dintre exenatida cu eliberare prelungită și dapagliflozin a demonstrat o reducere a greutateii corporale semnificativ mai mare decât cu fiecare medicament în parte (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele unui studiu de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin comparativ cu exenatidă cu eliberare prelungită sau dapagliflozin administrate individual, în combinație cu metformin (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW
N	228	227	230
HbA_{1c} medie (%)			
Valoare inițială	9,3	9,3	9,3
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%	45	27	19
Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (\pm ES)^a	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW
medicament (95% Î)			
Modificarea concentrației plasmatică a glucozei la 2 ore post-prandial (mmol/l) (\pmES)^a	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	92	89	91
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW = o dată pe săptămână, QD = o dată pe zi, ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, N = numărul de pacienți.

^a Media pătratică minimă ajustată (LS Medie) și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în Săptămâna 28 sunt modelate cu ajutorul unui model mixt cu măsurători repetate (MMRM), care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de valorile HbA_{1c} inițiale (< 9,0 % sau \geq 9,0 %), săptămâna și interacțiunea tratament în funcție de săptămână ca factori ficși și valorile inițiale ca factori covariați.

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

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea prematură a medicamentului de investigație.

Într-un studiu dublu-orb cu durată de 28 de săptămâni efectuat la adulți, exenatida cu eliberare prelungită asociată la insulină glargin cu sau fără metformin a fost comparată cu placebo adăugat la insulină glargin în monoterapie sau în asociere cu metformin. Doza de insulină glargin a fost stabilită astfel încât ținta glicemică *à jeun* să aibă valori între 4,0 și 5,5 mmol/l (72 până la 99 mg/dl). Exenatida cu eliberare prelungită a demonstrat superioritate față de placebo în ceea ce privește reducerea la 28 de săptămâni a HbA_{1c} față de momentul inițial (Tabelul 6).

Exenatida cu eliberare prelungită a avut rezultate superioare față de placebo în ceea ce privește scăderea greutății corporale în Săptămâna 28 (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele unui studiu cu durată de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită versus placebo în asociere cu insulină glargin cu sau fără metformin (pacienți din analiza cu intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg + insulină glargin^a	Placebo + insulină glargin^a
N	230	228
HbA_{1c} medie (%)		

La momentul inițial	8,5	8,5
Modificarea față de momentul inițial (\pm ES) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%^c	33*	7
Greutatea medie (kg)		
La momentul inițial	94	94
Modificarea față de momentul inițial (\pm ES) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-1,2* (-2,19, -0,85)	
Modificarea față de momentul inițial a glicemiei postprandiale la 2 ore (mmol/l) (\pm ES)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = numărul de pacienți din fiecare grup de tratament, ES = eroarea standard, Î = interval de încredere, *valoarea $p < 0,001$ (ajustată pentru multiplicitate).

^aModificarea medie LS a dozei zilnice medii de insulină a fost de 1,6 unități în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și 3,5 unități în grupul cu placebo.

^bMediile LS ajustate și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea în Săptămâna 28 față de valorile inițiale au fost incluse într-un model mixt cu măsuri repetate (MMRM), care au inclus tratamentul, regiunea, categoriile valorilor HbA_{1c} inițiale ($< 9,0\%$ sau $\geq 9,0\%$), categoriile de utilizare a SU la momentul inițial (da versus nu), săptămâna și interacțiunea tratament în funcție de săptămână și valorile inițiale drept covariate. Modificarea absolută a glicemiei postprandiale la 2 ore în Săptămâna 28 a fost inclusă într-un model similar utilizând o metodă ANCOVA.

^cToți pacienții care nu au avut date asociate cu obiectivul au fost considerați non-respondenți.

^dDupă un test standard de toleranță la glucoză.

Analizele exclud măsurătorile din perioada după administrarea terapiei de salvare și după întreruperea prematură a medicației de studiu.

Evaluarea cardiovasculară

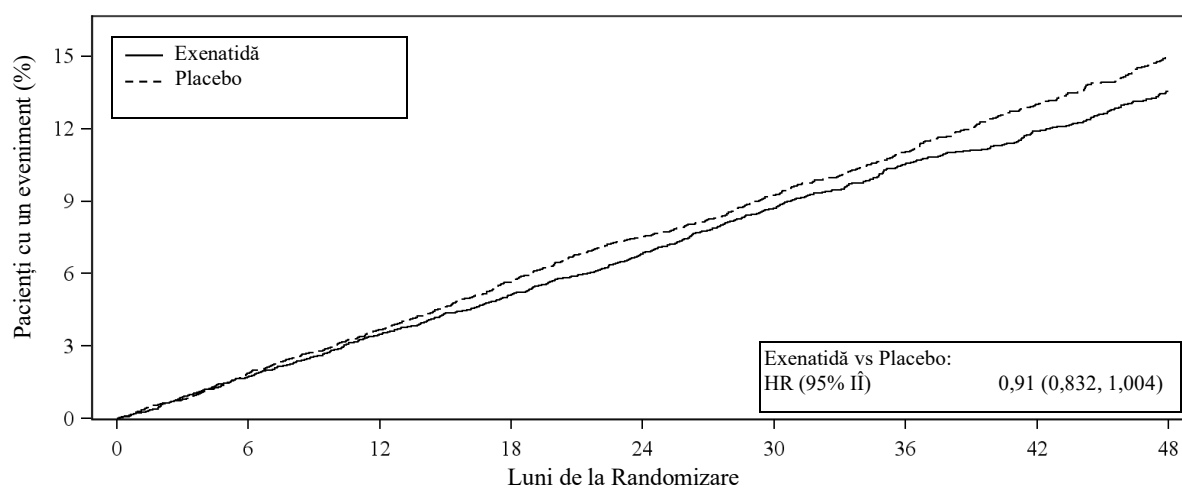
EXSCEL a fost un studiu experimental referitor la rezultatele cardiovasculare (CV) efectuat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 și orice nivel riscului CV. Un total de 14752 pacienți au fost randomizați 1: 1 fie la exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână, fie la placebo, adăugați la îngrijirea obișnuită actuală care putea include inhibitori SGLT2. Pacienții au fost monitorizați ca și în practica clinică de rutină pentru o perioadă mediană de 38,7 luni, cu o durată medie de tratament de 27,8 luni. Starea vitală a fost cunoscută la sfârșitul studiului pentru 98,9% și 98,8% dintre pacienții din grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și, respectiv, din grupul placebo. Vârsta medie la intrarea în studiu a fost de 62 de ani (cu 8,5% dintre pacienți ≥ 75 ani). Aproximativ 62% dintre pacienți au fost bărbați. Valoarea medie a IMC a fost de 32,7 kg / m², iar durata medie a diabetului a fost de 13,1 ani. Media HbA_{1c} a fost de 8,1%. Aproximativ 49,3% au avut insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [eRFG] ≥ 60 până la ≤ 89 ml / min / 1,73 m²) și 21,6% au avut insuficiență renală moderată (eRFG ≥ 30 până la < 59 ml / min / 1,73 m²). În ansamblu, 26,9% dintre pacienți nu au avut niciun eveniment CV anterior, 73,1% au avut cel puțin un eveniment CV anterior.

Obiectivul primar de siguranță (noninferioritate) și eficacitatea (superioritate) în EXSCEL a fost momentul până la prima confirmarea a unui eveniment cardiac major (MACE): deces cardiovascular (CV), infarct miocardic nonfatal (MI) sau accident vascular cerebral nonfatal. Mortalitatea din toate cauzele a fost obiectivul secundar inițial evaluat.

Exenatida cu eliberare prelungită nu a crescut riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugată la tratamentul obișnuit (RR: 0,91; 95% Î: 0,832, 1,004; $P < 0,001$ pentru non-inferioritate); vezi Figura 1. Într-o analiză pe subgrupuri, pre-specificată în

EXSCEL, RR pentru MACE a fost de 0,86 (ÎÎ 95%: 0,77–0,97) la pacienții cu eGFR inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m² și 1,01 (ÎÎ 95%: 0,86–1,19) la pacienții cu eGFR inițial < 60 mL/min/1,73 m². Rezultatele obiectivelor primare compozite și secundare cardiovasculare sunt prezentate în Figura 2.

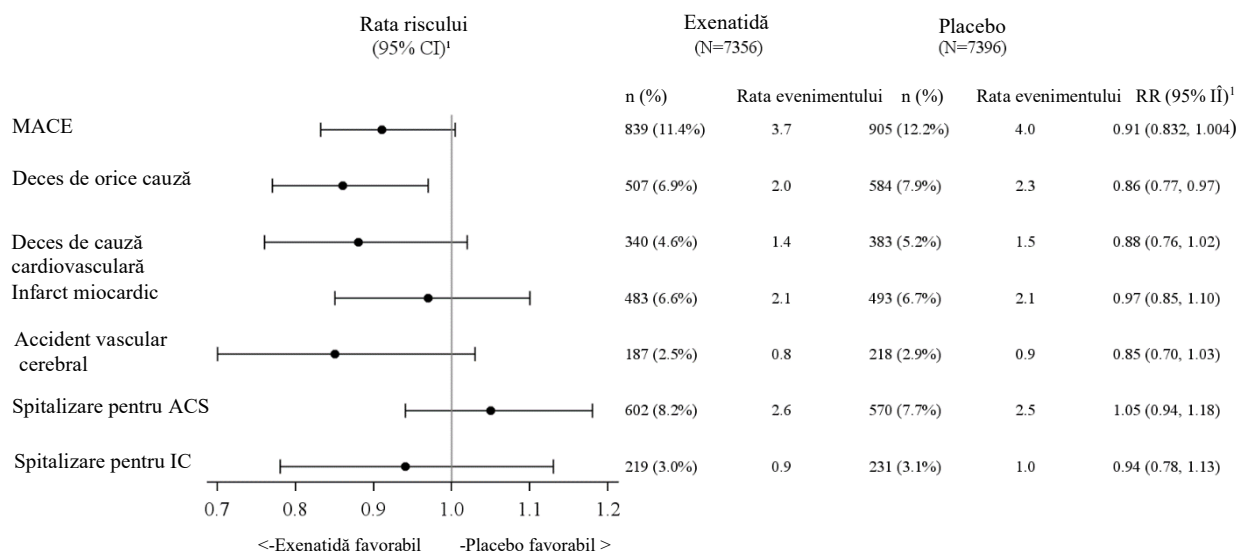
Figura 1: Timpul până la prima evaluare MACE (pacienții în intentie-de-tratament)



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

RR = rata riscului, ÎÎ = intervalul de încredere

Figura 2: Forest Plot: Analiza obiectivelor primare și secundare (pacienții în intentie-de-tratament)



SCA = sindrom coronarian acut; ÎÎ = interval de încredere; CV = cardiovascular; ÎÎ = insuficiență cardiacă; RR = rata riscului; MACE = eveniment cardiac major; IM = infarct miocardic; n = numărul de pacienți cu un eveniment; N = numărul pacienților aflați în grupul de tratament.

¹ RR (activ/placebo) și ÎÎ se bazează pe modelul de analiza Cox de regresie proporțională a riscului, stratificat prin eveniment CV precedent, cu grupul tratat doar ca variabilă explicativă.

Nevoia de medicamente antihiperglicemice suplimentare a fost redusă cu 33% în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită (incidență ajustată la expunere de 10,5 la 100 pt-an) comparativ cu grupul placebo (incidență ajustată la expunere de 15,7 la 100 pt-an). O reducere a HbA1c a fost observată pe parcursul studiului, cu o diferență generală de tratament de 0,53% (exenatidă cu eliberare prelungită față de placebo).

Greutatea corporală

O reducere a greutateii corporale comparativ cu momentul inițial a fost observată în toate studiile cu exenatidă cu eliberare prelungită. În cele 4 studii controlate cu comparator, această reducere a greutateii corporale a fost observată la pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, independent de apariția simptomelor de greață, deși reducerea a fost mai mare în grupul care a prezentat greață (reducerea medie de -2,9 kg până la -5,2 kg la pacienții care au prezentat greață, față de -2,2 kg până la -2,9 kg la cei fără greață).

În cele 4 studii controlate cu comparator, proporția pacienților care au obținut atât reducerea greutateii, cât și a HbA_{1c} s-a situat în intervalul 70 până la 79% (proporția pacienților care au obținut reducerea HbA_{1c} s-a situat în intervalul 88 până la 96%).

Glucoza plasmatică/serică

Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificative ale concentrației glucozei plasmatice/serice în condiții de repaus alimentar, aceste reduceri fiind observate cel mai devreme după 4 săptămâni. În studiul cu insulină glargin controlat cu placebo, modificarea glicemiei *à jeun* în Săptămâna 28 față de momentul inițial a fost de -0,7 mmol/l în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și -0,1 mmol/l în grupul cu placebo. Reduceri suplimentare ale concentrațiilor postprandiale au fost, de asemenea, observate. Îmbunătățirea concentrațiilor plasmatică ale glucozei în condiții de repaus alimentar s-a menținut pe durata a 52 de săptămâni.

Funcția beta-celulară

Studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită au indicat o îmbunătățire a funcției beta-celulare, folosind măsuri cum ar fi modelul homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-B). Durabilitatea efectului asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

Tensiunea arterială

O reducere a tensiunii arteriale sistolice a fost observată în cele 4 studii controlate cu comparator cu exenatidă cu eliberare prelungită (2,9 mmHg până la 4,7 mmHg). În studiul comparativ de 30 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare imediată, atât exenatidă cu eliberare prelungită, cât și exenatidă cu eliberare imediată au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică comparativ cu valoare inițială (4,7 ± 1,1 mmHg și respectiv 3,4 ± 1,1 mmHg); diferența între grupurile de tratament nefiind semnificativă. Reducerea tensiunii sistolice s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

În studiul cu insulină glargin controlat cu placebo, modificarea tensiunii arteriale sistolice în Săptămâna 28 față de momentul inițial a fost de -2,6 mmHg în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și -0,7 mmHg în grupul cu placebo.

Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită în combinație cu dapagliflozin a determinat în Săptămâna 28 o modificare medie semnificativă a tensiunii arteriale sistolice, în sensul reducerii cu -4,3±0,8 mmHg comparativ cu o reducere de -1,2±0,8 mmHg cu exenatidă cu eliberare prelungită (p<0,01) și cu -1,8±0,8 mmHg cu dapagliflozin (p<0,05).

Parametri lipidici

Exenatidă cu eliberare prelungită nu a prezentat efecte negative asupra parametrilor lipidici.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța exenatidei cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână sau placebo au fost evaluate într-un studiu randomizat, cu protocol dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, tratați prin dietă și exerciții fizice în asociere sau nu cu o doză stabilă de medicamente antidiabetice orale și/sau insulină. Exenatida cu eliberare prelungită a fost superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} după 24 de săptămâni (Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele unui studiu de 24 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită versus placebo la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW	Placebo QW
Populația în intenție de tratament (N)	58	24
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,11	8,22
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (Î 95%) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Valoarea medie a concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l)		
Valoarea inițială	9,24	9,08
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (Î 95%) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	100,33	96,96
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (Î 95%) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

^a Media LS ajustată și diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale la fiecare vizită sunt modelate cu ajutorul unui MMRM care include grupul de tratament, regiunea geografică, vizita, interacțiunea dintre grupul de tratament și vizită, valoarea HbA_{1c} inițială și interacțiunea dintre valoarea HbA_{1c} inițială și vizită ca efecte fixe, folosind o matrice de covarianță nestructurată.

^b Media LS ajustată și diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale la fiecare vizită sunt modelate cu ajutorul unui MMRM care include grupul de tratament, regiunea, vizita, interacțiunea dintre grupul de tratament și vizită, valoarea inițială, valoarea HbA_{1c} la screening (< 9,0% sau ≥ 9,0%) și interacțiunea dintre valoarea HbA_{1c} inițială și vizită ca efecte fixe, folosind o matrice de covarianță nestructurată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile de absorbție ale exenatidei reflectă proprietățile de eliberare prelungită ale formei farmaceutice de exenatidă cu eliberare prelungită. Odată absorbită în circulație, exenatida este distribuită și eliminată conform proprietăților ei farmacocinetice cunoscute (așa cum sunt descrise în această secțiune).

Absorbție

După administrarea săptămânală a 2 mg de exenatidă cu eliberare prelungită, concentrațiile medii de

exenatidă depășesc concentrațiile minime eficace (~50 pg/ml) în 2 săptămâni, cu o creștere progresivă în concentrațiile plasmatiche medii de exenatidă pe parcursul a 6 până la 7 săptămâni. Ulterior, concentrații de exenatidă de aproximativ 151-265 pg/ml au fost menținute, indicând că s-a obținut starea de echilibru. Concentrațiile de echilibru de exenatidă sunt menținute pe parcursul intervalului de o săptămână dintre doze, cu fluctuații minimale față de această concentrație terapeutică medie.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție al exenatidei după administrarea subcutanată a unei doze unice de exenatidă este 28 l.

Metabolizare și eliminare

Studiile nonclinice au arătat că exenatida se elimină predominant prin filtrare glomerulară, cu degradare proteolitică ulterioară. Clearance-ul aparent mediu al exenatidei este 9 l/oră. Aceste caracteristici farmacocinetice ale exenatidei sunt independente de doză. La aproximativ 10 săptămâni după întreruperea terapiei cu exenatidă cu eliberare prelungită, concentrațiile medii plasmatiche de exenatidă au scăzut sub concentrațiile minime detectabile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică populațională la pacienții cu insuficiență renală care au fost tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg a indicat că poate să apară o creștere a expunerii sistemice de aproximativ 74% și 23% (predicția medie în fiecare grup) la pacienții cu insuficiență renală moderată (N=10) și ușoară (N=56), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (N=84).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică. Exenatida este eliminată în principal prin rinichi, ca atare nu se anticipează ca insuficiența hepatică să afecteze concentrațiile sanguine ale exenatidei.

Sexul, originea etnică și greutatea corporală

Sexul, originea etnică și greutatea corporală nu au influențat clinic asupra farmacocineticii exenatidei.

Vârstnici

La vârstnici, datele obținute din studii controlate, pe termen lung sunt limitate, dar nu sugerează modificări importante ale expunerii la exenatidă odată cu înaintarea în vârstă până la aproximativ 75 ani.

Într-un studiu de farmacocinetică la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, administrarea exenatidei cu eliberare imediată (10 μg) a determinat o creștere medie a ASC pentru exenatidă cu 36% la 15 subiecți cu vârste cuprinse între 75 și 85 de ani comparativ cu ASC obținută în cazul a 15 subiecți cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani, posibil având legătură cu o funcție renală scăzută în grupa de vârstă mai mare (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Analiza farmacocinetică populațională la adolescenți și copii cu titru mic ADA, cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, a demonstrat că administrarea de exenatidă cu eliberare prelungită (2 mg) a condus la o expunere similară cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea efectuate cu exenatidă cu eliberare imediată sau cu exenatidă cu eliberare prelungită.

Au fost observate tumori tiroidiene la șobolani și șoareci cărora li s-au administrat agoniști de receptori GLP-1 cu durată lungă de acțiune. Într-un studiu de carcinogenitate la șobolani, cu durata de

2 ani, cu exenatidă cu eliberare prelungită, a fost observată o creștere a incidenței adenoamelor cu celule C și a carcinoamelor cu celule C la doze ≥ 2 ori față de expunerea sistemică la om, pe baza ASC. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută în prezent.

Studiile cu exenatidă la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea; dozele mari de exenatidă au produs efecte scheletice și reducerea creșterii fetale și neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

poli (D,L lactid co-glicolidă)
zaharoză

Solvent

carmeloză sodică
clorură de sodiu
polisorbat 20
fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat
fosfat disodic, heptahidrat
apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După suspensie

Suspensia trebuie injectată imediat, după reconstituirea pulberii în solvent.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea este ambalată într-un flacon de sticlă tip I de 3 ml, sigilat cu un dop de cauciuc clorobutilic și un sigiliu de Al cu un capac de plastic detașabil.

Solventul este ambalat într-o seringă de sticlă tip 1 preumplută de 1,5 ml, sigilată cu un capac de cauciuc bromobutilic și un piston de cauciuc.

Fiecare dispozitiv cu doză unică conține un flacon de 2 mg de exenatidă, o seringă preumplută cu 0,65 ml de solvent, un adaptor pentru flacon și două ace pentru injectare (unul de rezervă).

Ambalaj cu 4 dispozitive cu doză unică și ambalaj multiplu conținând 12 (3 x 4) dispozitive cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacientul trebuie instruit să arunce seringă cu acul atașat, după fiecare injecție. Nu este nevoie ca pacientul să păstreze niciuna din părțile componente ale dispozitivului unic de administrare.

Solventul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Solventul trebuie să fie utilizat numai dacă este limpede și fără particule în suspensie. După reconstituire, amestecul trebuie să fie administrat numai dacă este alb până la aproape alb și tulbure.

Exenatidă cu eliberare prelungită trebuie administrat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

Exenatidă cu eliberare prelungită care a fost congelat, nu trebuie utilizat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iunie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține exenatidă 2 mg. După obținerea suspensiei, fiecare stilou injector (pen) va elibera o doză de 2 mg exenatidă în 0,65 ml suspensie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Pulbere: pulbere albă până la pulbere albă-cenușie.

Solvent: soluție limpede, incoloră, până la galben pal și maro pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bydureon este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

Pentru rezultatele studiilor privind combinațiile, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 2 mg exenatidă o dată pe săptămână.

Pacienții care trec de la tratamentul cu exenatidă cu eliberare imediată (Byetta) la tratament cu exenatidă cu eliberare prelungită (Bydureon sau Bydureon BCise) pot prezenta creșteri tranzitorii ale concentrației de glucoză în sânge, care în general se îmbunătățesc în primele două săptămâni de la inițierea terapiei. Pacienții pot schimba între ele medicamentele cu exenatidă cu eliberare prelungită (Bydureon sau Bydureon BCise), fără niciun efect relevant așteptat asupra concentrațiilor de glucoză din sânge.

Atunci când exenatidă cu eliberare prelungită se adaugă la terapia existentă cu metformin și/sau tiazolidindione, doza curentă de metformin și/sau tiazolidindione poate fi continuată. Când se adaugă la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4). Terapia în asociere cu tiazolidindione a fost studiată doar la pacienți adulți.

Exenatidă cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe săptămână în aceeași zi a fiecărei săptămâni. Ziua administrării săptămânale poate fi schimbată dacă este necesar, atâta timp cât ultima doză a fost administrată cu cel puțin trei zile înainte. Exenatidă cu eliberare prelungită poate fi administrat în orice moment al zilei indiferent de orarul meselor.

Dacă o doză este omisă, următoarea trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, având în vedere ca următoarea doză programată în mod regulat să fie după 3 zile sau mai mult. Ulterior, pacienții pot relua programul obișnuit de administrare o dată pe săptămână.

Dacă este omisă o doză și următoarea administrare programată este cu 1 zi sau 2 zile mai târziu, pacientul nu trebuie să își administreze doza omisă, ci să reia administrarea Bydureon de la următoarea dată în mod regulat.

Utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită nu necesită auto-monitorizări adiționale ale glicemiei. Auto-monitorizarea este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Dacă după întreruperea tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită se inițiază un tratament cu un medicament ce scade glicemia diferit, trebuie luată în considerare eliberarea prelungită a produsului (vezi pct. 5.2).

Grupe specifice de pacienți

Vârșnici

Ajustarea dozelor în funcție de vârstă nu este necesară. Totuși, deoarece funcția renală scade în general cu vârsta, trebuie acordată atenție specială funcției renale a pacientului (vezi *Insuficiență renală*) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară.

Exenatidă cu eliberare prelungită nu se recomandă pacienților cu boală renală în stadiul terminal sau cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară [RFG] < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Exenatidă cu eliberare prelungită se autoadministrează de către pacient. Fiecare stilou injector (pen) ar trebui utilizat de o singură persoană și este pentru o singură utilizare.

Înainte de inițierea tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită, este recomandat cu tărie ca pacienții și îngrijitorii acestora să fie instruiți de către profesioniștii din domeniul sănătății. „Instrucțiunile pentru utilizator” care se găsesc în cutie trebuie urmate cu strictețe.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în abdomen, coapsă sau partea superioară posterioară a brațului, imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

Atunci când se utilizează în asociere cu insulina, exenatida cu eliberare prelungită și insulina trebuie administrate ca două injecții separate.

Pentru instrucțiunile de pregătire a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni pentru utilizator”.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Exenatida cu eliberare prelungită nu este un înlocuitor al insulinei. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie administrat în injecție intravenoasă sau intramusculară.

Insuficiență renală

La pacienții cu boală renală în stadiul terminal care fac dializă, dozele unice de exenatidă cu eliberare imediată au crescut frecvența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale; de aceea exenatidă cu eliberare prelungită nu se recomandă pacienților cu boală renală în stadiul terminal sau insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).

Mai puțin frecvent, au existat evenimente de alterare a funcției renale cu exenatidă, incluzând creatinină serică crescută, afectare renală, agravarea insuficienței renale cronice și insuficiență renală acută, ce uneori a necesitat dializă. Unele dintre aceste evenimente au apărut la pacienți care prezentau evenimente ce pot afecta hidratarea, incluzând greața, vărsături și/sau diaree și/sau cărora li se administrau medicamente cu efecte cunoscute de alterare a funcției renale/stării de hidratare. Medicamentele utilizate concomitent au inclus inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii angiotensinei II, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene și diuretice. La administrarea tratamentului de susținere și întreruperea medicamentelor de cauzalitate, incluzând exenatida, a fost observată reversibilitatea alterării funcției renale.

Boli gastro-intestinale severe

Exenatidă cu eliberare prelungită nu a fost studiat la pacienți cu boli gastro-intestinale severe, incluzând pareza gastrică. Utilizarea sa se asociază frecvent cu reacții gastro-intestinale, incluzând greața, vărsături și diaree. Prin urmare, utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită nu este recomandată la pacienți cu boli gastro-intestinale severe.

Pancreatita acută

Utilizarea agonistilor de receptori GLP-1 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită, pancreatita acută a apărut la 0,3% dintre pacienți. Au existat raportări spontane de pancreatită acută la administrarea de exenatidă cu eliberare prelungită. Sub tratament de susținere s-a observat remisia pancreatitei, însă au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. Pacienții trebuie informați asupra simptomelor caracteristice pentru pancreatită acută: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care se suspectează pancreatita, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu antecedente de pancreatită.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente

Utilizarea concomitentă de exenatidă cu eliberare prelungită cu derivați de D-fenilalanină (meglitinide), inhibitori ai alfa-glucozidazei, inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 sau alți agonști ai receptorilor GLP-1 nu a fost studiată. Utilizarea concomitentă de exenatidă cu eliberare prelungită și cu eliberare imediată nu a fost studiată și nu este recomandată.

Lipsa de eficacitate din cauza anticorpilor anti-medicament (ADA) la copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți sunt probabil mai predispuși la dezvoltarea titrurilor mari de ADA decât adulții (vezi pct. 4.8). Pacienții cu titru mai mare de anticorpi pot avea un răspuns atenuat de reducere a HbA_{1c}.

Nu este disponibil pe piață niciun test pentru depistarea anticorpilor anti-medicament, dar dacă controlul glicemic vizat nu este atins, în ciuda complianței confirmate de către pacient, indiferent de motivul lipsei de eficacitate, medicii trebuie să ia în considerare alte terapii antidiabetice.

Interacțiunea cu warfarina

În cursul utilizării concomitente de warfarină și exenatidă au fost raportate spontan cazuri de creștere a INR (Raportul Internațional Normalizat) uneori asociate cu sângerare (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemia

În studiile clinice, atunci când exenatidă cu eliberare prelungită a fost utilizată în asociere cu o sulfoniluree, riscul de hipoglicemie a fost crescut. Mai mult, în studiile clinice, pacienții cu insuficiență renală ușoară aflați în tratament asociat cu o sulfoniluree, au avut incidență crescută a hipoglicemiei comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.

Scădere ponderală rapidă

Scăderi ponderale rapide >1,5 kg pe săptămână au fost raportate la pacienți tratați cu exenatidă. Scăderea ponderală în acest ritm poate avea consecințe dăunătoare. Pacienții cu scăderi ponderale rapide trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colelitiază.

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului, efectul exenatidă cu eliberare prelungită poate să persiste, deoarece concentrația plasmatică de exenatidă scade pe parcursul a 10 săptămâni. Alegerea altor medicamente și ajustarea dozelor trebuie să fie luate în considerare în mod corespunzător, deoarece reacțiile adverse mai pot continua și eficacitatea poate persista, cel puțin parțial, până când valorile de exenatidă scad.

Excipienți

Conținutul în sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, fiind practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Derivați de sulfoniluree

Dozele de sulfoniluree pot necesita ajustări din cauza riscului crescut de hipoglicemie asociat cu tratamentul cu sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Golirea gastrică

Rezultatul unui studiu care a utilizat paracetamolul ca marker pentru evaluarea efectului golirii gastrice a arătat că efectul exenatidă cu eliberare prelungită asupra încetinirii golirii gastrice este minim și nu este de așteptat să apară reduceri relevante clinic ale ratei și gradului de absorbție a medicamentelor orale administrate concomitent. De aceea nu este necesară ajustarea dozelor de medicamente influențate de golirea gastrică întârziată.

Atunci când s-au administrat comprimate de paracetamol de 1000 mg, indiferent de orarul meselor, după 14 săptămâni de tratament cu exenatidă cu eliberare prelungită, nu s-au observat modificări semnificative ale ASC în comparație cu perioada de control. C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 16% (în condiții de repaus alimentar) și 5% (postprandial) și t_{max} a crescut de la aproximativ 1 oră în perioada de control la 1,4 ore (în condiții de repaus alimentar) și 1,3 ore (postprandial).

S-au efectuat următoarele studii de interacțiuni medicamentoase în care s-a utilizat exenatidă 10 μg cu eliberare imediată dar nu și exenatidă cu eliberare prelungită:

Warfarina

S-a observat întârzierea t_{max} cu aproximativ 2 ore atunci când warfarina a fost administrată la 35 de minute după exenatidă cu eliberare imediată. Nu s-au observat efecte relevante clinic asupra C_{max} sau ASC. S-a raportat spontan creșterea INR-ului în cursul utilizării concomitente de warfarină și

exenatidă cu eliberare prelungită. INR trebuie monitorizat în cursul inițierii tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită la pacienții sub tratament cu warfarină și/sau derivați de cumarol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Inhibitorii de hidroximetilglutaril coenzima A reductază

ASC și C_{max} ale lovastatinei au scăzut cu aproximativ 40%, respectiv, 28% iar t_{max} a fost întârziat cu aproximativ 4 ore când exenatida cu eliberare imediată s-a administrat concomitent cu o doză unică de lovastatină (40 mg), comparativ cu administrarea lovastatinei în monoterapie. În studiile clinice placebo-controlate cu durata de 30 zile, utilizarea concomitentă a exenatidei cu eliberare imediată și a inhibitorilor de HMG CoA reductazei nu s-a asociat cu modificări marcate ale profilelor lipidice (vezi pct. 5.1). Cu toate că nu este necesară o ajustare predeterminată a dozei, totuși, monitorizarea profilelor lipidice trebuie făcută regulat.

Digoxina și lisinoprilul

În studiile de interacțiune ale efectului exenatidei cu eliberare imediată asupra digoxinei și lisinoprilului nu s-au observat efecte relevante clinic asupra C_{max} sau ASC, totuși s-a observat o întârziere de 2 ore a t_{max} .

Etinil estradiolul și levonorgestrelul

Administrarea de contraceptive orale combinate (30 μ g de etinil estradiol și 150 μ g levonorgestrel) cu o oră înainte de exenatidă cu eliberare imediată nu a modificat ASC, C_{max} sau C_{min} ale etinil estradiolului sau levonorgestrelului. Administrarea contraceptivului oral la 35 de minute după exenatidă nu a modificat ASC, dar a determinat o scădere cu 45% a C_{max} a etinil estradiolului și o scădere cu 27- 41% a C_{max} a levonorgestrelului și o întârziere a t_{max} cu 2-4 ore datorită unei goliri gastrice întârziate. Scăderea C_{max} are o relevanță clinic redusă și nu necesită ajustarea dozelor de contraceptive orale.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune medicamentoasă cu exenatidă au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Din cauza perioadei lungi de eliminare a exenatidă cu eliberare prelungită, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție pe perioada tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită. Acest medicament trebuie întrerupt cu cel puțin 3 luni înaintea unei sarcini planificate.

Sarcina

Nu există date adecvate rezultate din utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, fiind recomandată utilizarea insulinei.

Alăptarea

Nu se știe dacă exenatida se excretă în laptele uman. Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în cursul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii asupra fertilității la om.

4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Exenatidă cu eliberare prelungită are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când exenatidă cu eliberare prelungită se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, pacienților trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la adulți au fost în principal legate de funcția gastro-intestinală (greață, care a fost asociată cu inițierea tratamentului și care scade în timp, și diaree). În afară de aceasta au apărut reacții la locul injectării (prurit, noduli, eritem), hipoglicemie (cu o sulfoniluree) și cefalee. Cele mai multe reacții adverse asociate tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită au fost de intensitate ușoară până la moderată.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse la exenatidă cu eliberare prelungită din studiile clinice și raportările spontane la adulți (care nu au fost observate în studiile clinice, frecvență necunoscută) sunt rezumate în Tabelul 1 de mai jos.

În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită efectuate la adulți, terapiile de fond au inclus dietă și exerciții fizice, metformin, o sulfoniluree, o tiazolidindionă, o combinație de medicamente medicamente orale care scad valorile glicemiei sau insulină bazală.

Reacțiile sunt enumerate folosind termenii preferați de MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvențele absolute. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse la exenatidă cu eliberare prelungită identificate în studiile clinice și raportările spontane la adulți

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/reacțiile adverse	Frecvența apariției					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice						
Trombocitopenie indusă de medicament						X ⁴
Tulburări hepatobiliare						
Colecistită			X ⁶			
Colelitiază			X ⁶			
Tulburări ale sistemului imunitar						
Reacție anafilactică				X ¹		
Tulburări metabolice și de nutriție						
Hipoglicemie (cu o sulfoniluree)	X ¹					
Hipoglicemie (cu insulină)		X ^{2,3}				
Scăderea apetitului alimentar		X ¹				
Deshidratare			X ¹			
Tulburări ale sistemului nervos						
Cefalee		X ¹				
Amețeli		X ¹				
Disgeuzie			X ¹			
Somnolență			X ¹			
Tulburări gastro-intestinale						
Obstrucție intestinală			X ¹			
Pancreatită acută (vezi			X ¹			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/reacțiile adverse	Frecvența apariției					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
pct. 4.4)						
Greață	X ¹					
Vărsături		X ¹				
Diaree	X ¹					
Dispepsie		X ¹				
Durere abdominală		X ¹				
Reflux gastro-esofagian		X ¹				
Distensie abdominală		X ¹				
Erucții			X ¹			
Constipație		X ¹				
Flatulență		X ¹				
Golire gastrică întârziată			X ⁵			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Erupție maculară și papulară						X ⁴
Prurit și/sau urticarie		X ¹				
Angioedem						X ⁴
Abcese și celulită la locul de administrare a injecției						X ⁴
Hiperhidroză			X ¹			
Alopecie			X ¹			
Tulburări renale și ale căilor urinare						
Funcție renală alterată inclusiv insuficiență renală acută, agravarea insuficienței renale cronice, afectare renală, creșterea creatininei serice (vezi pct. 4.4)			X ¹			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						
Prurit la nivelul locului de administrare a injecției		X ¹				
Fatigabilitate		X ¹				
Eritem la nivelul locului de administrare a injecției		X ¹				
Erupție cutanată tranzitorie la nivelul locului de administrare a injecției			X ¹			
Astenie		X ¹				
Senzație de nervozitate				X ¹		
Investigații diagnostice						
Raportul Internațional Normalizat crescut						X ⁴

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/reacțiile adverse	Frecvența apariției					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
(vezi pct. 4.4).						

¹ Categorie bazată pe datele din douăsprezece studii clinice privind eficacitatea pe termen lung și studiile cu privire la siguranța cu exenatidă cu eliberare prelungită. n = 2868 total (pacienți tratați cu sulfoniluree n= 1002).

² Pe baza evenimentelor hipoglicemice care 1. Au ca rezultat pierderea conștienței, convulsii sau comă, care se remit după administrarea de glucagon sau glucoză SAU 2. Necesită asistență din partea unei alte persoane pentru remitere din cauza pierderii conștienței sau afectării comportamentului, cu un nivel al glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) SAU 3. Determină simptome de hipoglicemie concomitent cu un nivel al glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) înainte de tratament.

³ Frecvența raportată în perioada cu tratament controlat cu durată de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită ca tratament de asociere într-un studiu cu insulină glargin (N=231).

⁴ Categorie bazată pe datele raportate spontan pentru exenatidă cu eliberare prelungită (numitor necunoscut).

⁵ Categorie bazată pe datele din șaisprezece studii clinice privind eficacitatea pe termen lung și studiile cu privire la siguranța cu exenatidă cu eliberare prelungită. n = 4086 total.

⁶ Categorie bazată pe studiile clinice finalizate pentru BYDUREON privind siguranța și eficacitatea (n=3560 total); include studiile DURATION 7 și DURATION 8.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Trombocitopenie indusă de medicament

După punerea pe piață, la adulți a fost raportată trombocitopenia indusă de medicament (*drug-induced thrombocytopenia*, DITP) cu anticorpi anti-trombocitari dependenți de exenatidă. DITP este o reacție mediată imun, care este cauzată de anticorpii reactivi trombocitari dependenți de medicamente. Acești anticorpi provoacă distrugerea trombocitelor în prezența medicamentului sensibilizant.

Hipoglicemie

Incidența hipoglicemiei a fost crescută când exenatidă cu eliberare prelungită a fost utilizat la adulți în asociere cu o sulfoniluree (24,0% față de 5,4%) (vezi pct. 4.4). Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Exenatidă cu eliberare prelungită a fost asociat cu o incidență semnificativ scăzută a episoadelor de hipoglicemie față de insulina bazală la pacienții care au primit și tratament cu metformin (3% versus 19%) și la pacienții tratați cu metformin și o sulfoniluree (20% versus 42%).

În cele 12 studii cu exenatidă cu eliberare prelungită, cele mai multe episoade (99,9% n = 649) de hipoglicemie au fost minore și s-au rezolvat prin administrare orală de carbohidrați. La un pacient, a fost raportat un episod sever de hipoglicemie pentru că a avut valori scăzute ale glucozei în sânge (2,2 mmol/l) și a necesitat asistență cu administrare orală de carbohidrați care a rezolvat evenimentul.

Atunci când exenatida cu eliberare prelungită a fost asociată cu insulina bazală, nu a fost necesară o ajustare inițială a dozei de insulină. Exenatida cu eliberare prelungită în asociere cu insulina bazală nu a prezentat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește incidența episoadelor hipoglicemice în comparație cu insulina. Nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și insulină.

Greață

Reacția adversă cea mai frecvent raportată la adulți a fost greața. În general, dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, 20% au raportat cel puțin un episod de greață în comparație cu 34% dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare imediată. Cele mai multe episoade de greață au fost ușoare până la moderate. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența a scăzut la majoritatea pacienților care au prezentat inițial greață.

Incidența întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse în decursul unui studiu clinic controlat cu durata de 30 săptămâni a fost de 6% pentru pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită și 5% la pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare imediată. Evenimentele adverse care au dus cel mai frecvent la întreruperea tratamentului au fost greața și vărsăturile, în fiecare dintre grupurile de tratament. Întreruperea tratamentului fie din cauza grețurilor, fie a vărsăturilor a avut loc în < 1% pentru pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită și 1% pentru pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare imediată.

Reacții la locul injectării

Reacțiile la locul injectării au fost observate mai frecvent la pacienții adulți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită față de pacienții aflați în tratament cu un comparator (16% față de intervalul 2-7%) în faza de studiu controlat cu durata de 6 luni. Aceste reacții la locul injectării au fost în general ușoare și de obicei nu au determinat întreruperea tratamentului. Pacienții pot fi tratați pentru ameliorarea simptomelor, în timp ce-și continuă tratamentul. Injecția ulterioară trebuie să utilizeze un alt loc de injectare în fiecare săptămână. Din experiențele după punerea pe piață au fost raportate cazuri de abcese și celulită la locul de administrare a injecției.

Noduli subcutanați mici au fost observați foarte frecvent la locul injecției în studiile clinice, în concordanță cu proprietățile microsferelor de poli D,L lactic acid-co-glicolidă. Majoritatea nodulilor individuali au fost asimptomatici, nu au interferat cu participarea la studiu și s-au rezolvat în 4 până la 8 săptămâni.

Imunogenicitate

În concordanță cu proprietățile imunogene potențiale ale medicamentelor proteice și peptidice, pacienții pot dezvolta anticorpi la exenatidă în urma tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită. La cei mai mulți pacienți care dezvoltă anticorpi, titrurile diminuează cu timpul.

Prezența anticorpilor (titru mare sau mic) nu este un predictor pentru controlul glicemic al fiecărui pacient în parte.

În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită efectuate la adulți, aproximativ 45% dintre pacienți au avut titru mic al anticorpilor la exenatidă la finalul studiului. Global, procentul de pacienți pozitivi pentru anticorpi a fost concordant în studiile clinice. Global, nivelul controlului glicemic (HbA_{1c}) a fost comparabil cu cel observat la cei fără titruri de anticorpi. În medie, în studiile clinice de fază 3, 12% dintre pacienți au avut anticorpi cu titru mai mare. Într-o proporție dintre acestea răspunsul glicemic la exenatidă cu eliberare prelungită la fost absent la sfârșitul perioadei controlate a studiilor; 2,6% dintre pacienți nu au avut răspuns glicemic cu titru mai mare de anticorpi în timp ce 1,6% nu au avut răspuns glicemic fără titruri de anticorpi.

Pacienții care au dezvoltat anticorpi la exenatidă tind să prezinte mai multe reacții la locul injecției (de exemplu: roșeața pielii și prurit), dar altfel frecvențele și tipurile de reacții adverse sunt comparabile cu cele ale celor care nu au avut anticorpi anti-exenatidă.

La pacienții adulți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, incidența potențialului imunogen de reacții la locul de injecție (cel mai frecvent prurit cu sau fără eritem) în timpul studiilor cu durata de 30 săptămâni și a celor două studii cu durata de 26 săptămâni a fost de 9%. Aceste reacții au fost mai puțin frecvente la pacienții fără titruri (4%) în comparație cu pacienții cu titruri pozitive (13%), cu o incidență mai mare la cei cu titruri mai mari de anticorpi anti-exenatidă.

Examinarea probelor anticorpi-pozitive nu a evidențiat reactivitate încrucișată semnificativă cu alte peptide endogene similare (glucagon sau GLP-1).

Reducerea rapidă a greutateii corporale

Într-un studiu cu durata de 30 săptămâni efectuat la adulți, aproximativ 3% (n=4/148) dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită au prezentat cel puțin o perioadă de timp scădere ponderală

rapidă (scăderea greutateii corporale înregistrată între două vizite consecutive a fost mai mare de 1,5 kg pe săptămână).

Frecvența cardiacă crescută

O creștere medie a frecvenței cardiace (frecvența cardiacă - HR) cu 2,6 bătăi pe minut (bpm) față de valorile inițiale (74 bpm) a fost observată în studiile clinice extinse cu exenatidă cu eliberare prelungită efectuate la adulți. Cincisprezece la sută dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită au avut o creștere medie a HR ≥ 10 bpm; aproximativ 5% până la 10% dintre subiecții din celălalt grup de tratament au avut o creștere medie a HR ≥ 10 bpm.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste (vezi pct. 5.1) profilul de siguranță al exenatidei a fost similar cu cel observat în studiile efectuate la adulți.

În studiul efectuat la copii și adolescenți nu au existat evenimente de hipoglicemie majoră.

În timpul perioadei de tratament cu protocol dublu-orb, cu durata de 24 de săptămâni, un pacient (1,7%) din grupul cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și un pacient (4,3%) din grupul cu administrare de placebo au prezentat hipoglicemie minoră (definită ca un eveniment de hipoglicemie non-majoră, cu simptome consistente cu hipoglicemia și o valoare a glicemiei mai mică de 3 mmol/l [54 mg/dl] înainte de tratarea episodului). Ambii pacienți aveau tratament de fond cu insulină.

Alte evenimente de hipoglicemie, episoade care nu s-au încadrat nici în criteriile majore, nici în cele minore, au fost raportate de investigator la 8 pacienți (13,6%) și la 1 pacient (4,3%) în grupurile cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și, respectiv, cu administrare de placebo. Dintre aceștia, 6 pacienți din grupul cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și 1 pacient din grupul cu administrare de placebo aveau tratament de fond cu insulină.

În studiul efectuat la copii și adolescenți, titrul maxim de anticorpi obținut în orice moment în timpul studiului a fost mic (< 625) la aproximativ 30% dintre pacienți și mare (≥ 625) la aproximativ 63% dintre pacienți. Procentul de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi a atins un nivel maxim aproximativ în Săptămâna 12. Pe măsură ce studiul a continuat până în Săptămâna 52, procentul de pacienți cu titruri mari a scăzut (31%), iar procentul pacienților cu titruri mici (40%) a crescut. Pacienții cu titru mare de anticorpi pot avea un răspuns atenuat de reducere a HbA_{1c} (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu exenatidă (pe baza studiilor clinice cu exenatidă cu eliberare imediată) includ grețuri severe, vărsături severe și scăderi rapide ale glicemiei. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de simptomele și semnele clinice ale pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet, analogi ai peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ01.

Mecanism de acțiune

Exenatida este un agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1) care manifestă câteva acțiuni antihyperglicemice ale peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a arătat că exenatida se leagă de și activează *in vitro* receptorul uman GLP-1 cunoscut, mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare.

Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformin și/sau cu o tiazolidindionă nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformin și/sau cu o tiazolidindionă ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză (vezi pct. 4.4).

Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul zaharat tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie.

Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând astfel, rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate.

S-a arătat că administrarea exenatidei reduce aportul alimentar, datorită scăderii apetitului și creșterii senzației de sațietate.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat tip 2, exenatida îmbunătățește controlul glicemic prin efecte imediate și susținute de reducere a concentrațiilor de glucoză atât postprandial, cât și în condiții de repaus alimentar. Spre deosebire de GLP-1 endogen, exenatidă cu eliberare prelungită are un profil farmacocinetic și farmacodinamic care îl face adecvat administrării o dată pe săptămână la om.

Un studiu farmacodinamic cu exenatidă la pacienți cu diabet zaharat tip 2 (n=13) a demonstrat restaurarea primei faze a secreției de insulină și secreția îmbunătățită a insulinei în faza a doua, ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultatele studiilor clinice pe termen lung cu exenatidă cu eliberare prelungită sunt prezentate mai jos, aceste studii incluzând 1356 de subiecți adulți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, 52% bărbați și 48% femei, 230 de subiecți (17%) fiind cu vârsta \geq de 65 de ani.

În plus, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo cu obiectiv cardiovascular (EXSCEL) a inclus 14752 de subiecți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și cu orice nivel al riscului CV atunci când a fost adăugată la îngrijirea obișnuită curentă.

Controlul glicemic

În două studii efectuate la adulți, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână a fost comparat cu exenatidă cu eliberare imediată 5 μ g administrată de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni, urmată de exenatidă cu eliberare imediată 10 μ g administrată de două ori pe zi. Unul din studii a avut o durată de 24 de săptămâni (n= 252) iar celălalt o durată de 30 de săptămâni (n=295), urmate de o extensie deschisă în care toți pacienții au fost tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână pentru alți 7 ani (n=258). În ambele studii, scăderi ale HbA_{1c} au fost evidențiate în ambele grupuri de tratament chiar de la prima evaluare post-tratament a HbA_{1c} (Săptămânile 4 sau 6).

Exenatidă cu eliberare prelungită a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA_{1c}, comparativ cu pacienții care au primit exenatidă cu eliberare imediată (Tabelul 2).

Un efect clinic relevant asupra HbA_{1c}, a fost observat atât la subiecții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, cât și la cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată, indiferent de terapia antidiabetică de bază, în ambele studii.

Clinic și semnificativ statistic mai mulți subiecți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a HbA_{1c} de ≤7% sau < 7% în cele două studii (p <0,05 și respectiv p≤0,0001).

Atât pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, cât și cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a greutateii corporale față de momentul inițial, deși diferența între cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă.

În perioada de extensie a studiului fără grup de control, pacienții evaluabili care au trecut de la exenatidă cu eliberare imediată la exenatidă cu eliberare prelungită în Săptămâna 30 (n=121) au obținut aceeași îmbunătățire a HbA_{1c} de -2,0% în Săptămâna 52 comparativ cu momentul inițial, ca și pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită.

Pentru toți pacienții care au încheiat extensia necontrolată de 7 ani a studiului (n=122 din 258 pacienți incluși în faza de extensie), HbA_{1c} a crescut treptat în timp de la Săptămâna 52, dar, după 7 ani a fost tot redusă comparativ cu momentul inițial (-1,5%). Scăderea în greutate a fost prelungită pe perioada celor 7 ani la acești pacienți.

Tabelul 2: Rezultatele a două studii cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată în combinație cu dietă și exerciții fizice, metformin și/sau sulfoniluree și metformin și/sau tiazolidindione (pacienți în intenție-de-tratament)

Studiu de 24 de săptămâni	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Exenatidă cu eliberare imediată 10 µg de două ori pe zi
N	129	123
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,5	8,4
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} <7%	58	30
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (± ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	97	94
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament. (95 % Î)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Studiu de 30 de săptămâni		
N	148	147
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} ≤7%	73	57

Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (\pm ES)	-2,3 (\pm 0,2)	-1,4 (\pm 0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	102	102
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-3,7 (\pm 0,5)	-3,6 (\pm 0,5)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, * p < 0,05, ** p < 0,0001

A fost realizat un studiu cu durata de 26 de săptămâni la adulți, în care exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg a fost comparat cu insulina glargin cu administrare o dată pe zi. Comparativ cu tratamentul cu insulină glargin, exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat o reducere superioară a HbA_{1c}, o reducere semnificativă a greutății corporale și a fost asociat cu mai puține episoade de hipoglicemie (Tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu insulină glargin, în combinație cu metformin în monoterapie sau metformin și sulfoniluree (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Insulină glargin¹
N	233	223
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-1,5 (\pm 0,1)*	-1,3 (\pm 0,1)*
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%	62	54
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (\pm ES)	-2,1 (\pm 0,2)	-2,8 \pm 0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	91	91
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-2,6 (\pm 0,2)	+1,4 (\pm 0,2)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, * p < 0,05

¹ Insulina glargin a fost dozată pentru o concentrație țintă a glucozei de 4,0 până la 5,5 mmol/l (72 până la 100 mg/dl). Doza medie de insulină glargin la inițierea tratamentului a fost de 10,1 UI/zi, crescând până la 31,1 UI/zi pentru pacienții tratați cu insulină.

Rezultatele obținute la 156 săptămâni au fost în concordanță cu cele raportate anterior în raportul interimar la 26 săptămâni. Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită a îmbunătățit persistent și semnificativ controlul glicemic și al greutății, comparativ cu tratamentul cu insulină glargin. Datele de siguranță obținute la 156 săptămâni au fost concordante cu cele raportate la 26 săptămâni.

Într-un studiu dublu-orb de 26 de săptămâni, exenatidă cu eliberare prelungită a fost comparat cu dozele zilnice maxime de sitagliptină și pioglitazonă, efectuat la subiecți adulți care erau deja tratați cu metformin. Toate grupurile de tratament au avut o reducere semnificativă a HbA_{1c} față de momentul inițial. Exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat superioritate față de sitagliptină și pioglitazonă în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial.

Exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat o reducere semnificativ superioară a greutatei comparativ cu sitagliptina. Pacienții tratați cu pioglitazonă au crescut în greutate (Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu sitagliptină și comparativ cu pioglitazonă, în combinație cu metformin (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Sitagliptină 100 mg	Pioglitazonă 45 mg
N	160	166	165
HbA_{1c} medie (%)			
Valoarea inițială	8,6	8,5	8,5
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎÎ), comparativ cu sitagliptina	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎÎ), comparativ cu pioglitazona	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (± ES)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	89	87	88
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎÎ), comparativ cu sitagliptina	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament(95 % ÎÎ), comparativ cu pioglitazona	-5,10 (-5,91 , -4,28)**		

ES = eroarea standard, ÎÎ = intervalul de încredere, * p< 0,05, **p< 0,0001

Într-un studiu clinic cu protocol dublu-orb efectuat la adulți, cu durata de 28 de săptămâni, asocierea exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a fost comparată cu exenatida cu eliberare prelungită și cu dapagliflozin, la pacienți care foloseau și metformin. Toate grupurile de tratament au prezentat reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial. Grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a prezentat reduceri mai mari ale HbA_{1c} față de momentul inițial comparativ cu grupurile cu exenatidă cu eliberare prelungită sau dapagliflozin administrate individual (Tabelul 5).

Asocierea dintre exenatida cu eliberare prelungită și dapagliflozin a demonstrat o reducere a greutatei corporale semnificativ mai mare decât cu fiecare medicament în parte (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele unui studiu de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin comparativ cu exenatidă cu eliberare prelungită sau dapagliflozin administrate individual, în combinație cu metformin (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW
N	228	227	230
HbA_{1c} medie (%)			
Valoare inițială	9,3	9,3	9,3
Modificarea față de valoarea inițială (± ES) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% ÎI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} ≤7%	45	27	19
Modificarea concentrației plasmatică a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (± ES)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament(95% ÎI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Modificarea concentrației plasmatică a glucozei la 2 ore post-prandial (mmol/l) (±ES)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% ÎI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	92	89	91
Modificarea față de valoarea inițială (± ES) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% ÎI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW = o dată pe săptămână, QD = o dată pe zi, ES = eroarea standard, ÎI = intervalul de încredere, N = numărul de pacienți.

^a Media pătratică minimă ajustată (LS Medie) și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în Săptămâna 28 sunt modelate cu ajutorul unui model mixt cu măsurători repetate (MMRM), care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de valorile HbA_{1c} inițiale (< 9,0 % sau ≥ 9,0 %), săptămâna și interacțiunea tratament în funcție de săptămână ca factori ficși și valorile inițiale ca factori covariați.

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

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea prematură a medicamentului de investigație.

Într-un studiu dublu-orb cu durată de 28 de săptămâni efectuat la adulți, exenatida cu eliberare prelungită asociată la insulină glargin cu sau fără metformin a fost comparată cu placebo adăugat la insulină glargin în monoterapie sau în asociere cu metformin. Doza de insulină glargin a fost stabilită astfel încât ținta glicemică *à jeun* să aibă valori între 4,0 și 5,5 mmol/l (72 până la 99 mg/dl).

Exenatida cu eliberare prelungită a demonstrat superioritate față de placebo în ceea ce privește reducerea la 28 de săptămâni a HbA1c față de momentul inițial (Tabelul 6).

Exenatida cu eliberare prelungită a avut rezultate superioare față de placebo în ceea ce privește scăderea greutății corporale în Săptămâna 28 (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele unui studiu cu durată de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită versus placebo în asociere cu insulină glargin sau fără metformin (pacienți din analiza cu intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg + insulină glargin^a	Placebo + insulină glargin^a
N	230	228
HbA_{1c} medie(%)		
La momentul inițial	8,5	8,5
Modificarea față de momentul inițial (\pm ES) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%^c	33*	7
Greutatea medie (kg)		
La momentul inițial	94	94
Modificarea față de momentul inițial (\pm ES) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Modificarea față de momentul inițial a glicemiei postprandiale la 2 ore (mmol/l) (\pm ES)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = numărul de pacienți din fiecare grup de tratament, ES = eroarea standard, Î = interval de încredere, *valoarea $p < 0,001$ (ajustată pentru multiplicitate).

^aModificarea medie LS a dozei zilnice medii de insulină a fost de 1,6 unități în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și 3,5 unități în grupul cu placebo.

^bMediile LS ajustate și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea în Săptămâna 28 față de valorile inițiale au fost incluse într-un model mixt cu măsuri repetate (MMRM), care a avut ca factori ficși tratamentul, regiunea, categoriile valorilor HbA1 inițiale ($< 9,0\%$ sau $\geq 9,0\%$), categoriile de utilizare a SU la momentul inițial (da versus nu), săptămâna și interacțiunea tratament în funcție de săptămână și valorile inițiale drept covariate. Modificarea absolută a glicemiei postprandiale la 2 ore în Săptămâna 28 a fost inclusă într-un model similar utilizând o metodă ANCOVA.

^cToți pacienții care nu au avut date asociate cu obiectivul au fost considerați non-respondenți.

^dDupă un test standard de toleranță la glucoză.

Analizele exclud măsurătorile din perioada după administrarea terapiei de salvare și după întreruperea prematură a medicației de studiu.

Evaluarea cardiovasculară

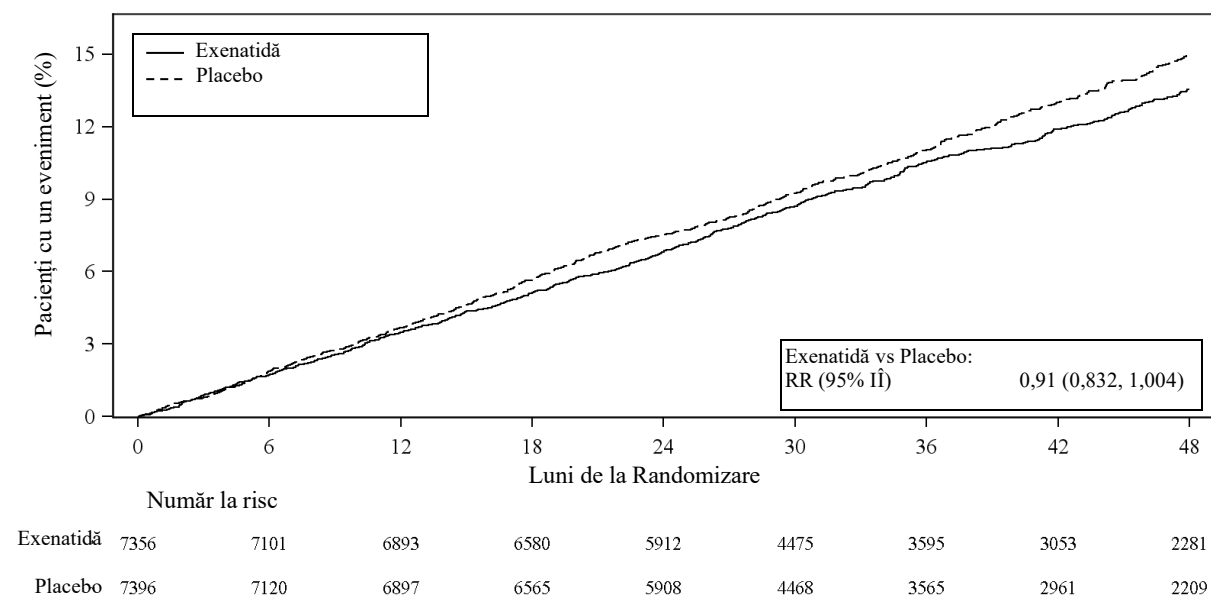
EXSCEL a fost un studiu experimental cu obiectiv cardiovascular (CV) efectuat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 și orice nivel al riscului CV. Un total de 14752 pacienți au fost randomizați 1: 1 fie la exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână, fie la placebo, adăugați la tratamentul obișnuit actual care putea include inhibitori SGLT2. Pacienții au fost monitorizați ca și în practica clinică de rutină pentru o perioadă mediană de 38,7 luni, cu o durată medie de tratament de 27,8 luni. Starea vitală a fost cunoscută la sfârșitul studiului pentru 98,9% și 98,8% dintre pacienții din grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și, respectiv, din grupul placebo. Vârsta medie la intrarea în studiu a fost de 62 de ani (cu 8,5% dintre pacienți ≥ 75 ani). Aproximativ 62% dintre pacienți au fost

bărbați. Valoarea medie a IMC a fost de 32,7 kg / m², iar durata medie a diabetului a fost de 13,1 ani. Media HbA_{1c} a fost de 8,1%. Aproximativ 49,3% au avut insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [eRFG] ≥60 până la ≤89 ml / min / 1,73 m²) și 21,6% au avut insuficiență renală moderată (eRFG ≥30 până la <59 ml / min / 1,73 m²). În ansamblu, 26,9% dintre pacienți nu au avut niciun eveniment CV anterior, 73,1% au avut cel puțin un eveniment CV anterior.

Obiectivul primar de siguranță (noninferioritate) și de eficacitate (superioritate) în EXSCEL a fost momentul până la prima confirmarea a unui eveniment cardiovascular major (MACE): deces cardiovascular (CV), infarct miocardic nonletal (IM) sau accident vascular cerebral nonletal. Mortalitatea din toate cauzele a fost obiectivul secundar inițial evaluat.

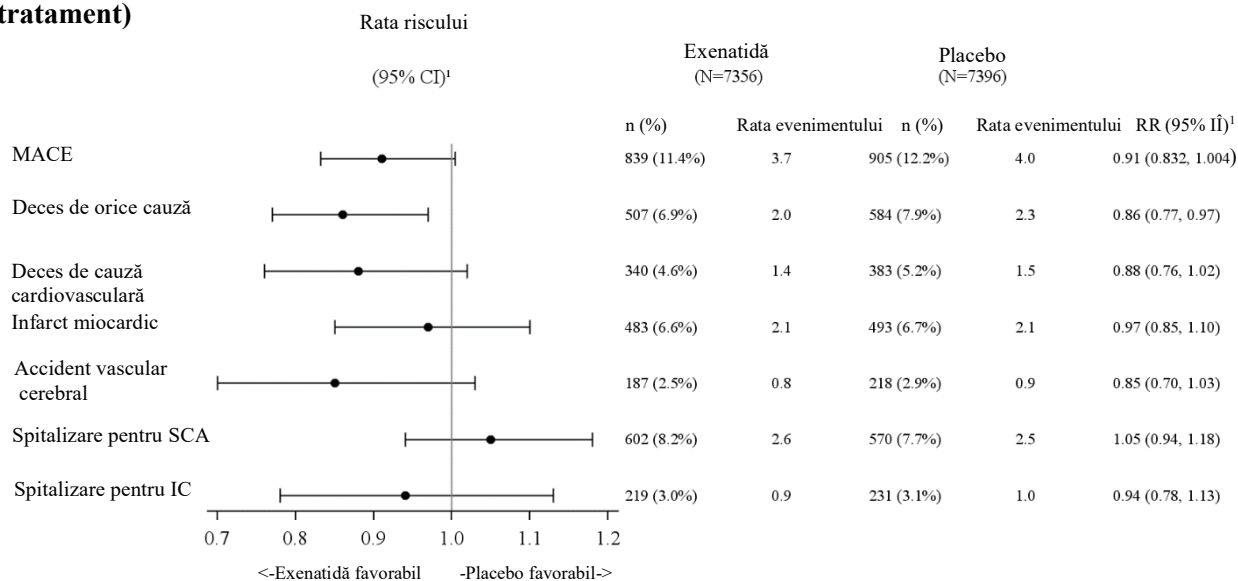
Exenatida cu eliberare prelungită nu a crescut riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugată la tratamentul obișnuit (RR: 0,91; 95% ÎI: 0,832, 1,004; P <0,001 pentru non-inferioritate); vezi Figura 1. Într-o analiză pe subgrupuri, pre-specificată în EXSCEL, RR pentru MACE a fost de 0,86 (ÎI 95%: 0,77–0,97) la pacienții cu eGFR inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m² și 1,01 (ÎI 95%: 0,86–1,19) la pacienții cu eGFR inițial < 60 mL/min/1,73 m². Rezultatele obiectivelor primare compozite și secundare cardiovasculare sunt prezentate în Figura 2.

Figura 1: Timpul până la prima evaluare MACE (pacienții în intenție-de-tratament)



RR = rata riscului, ÎI = intervalul de încredere

Figura 2: Forest Plot: Analiza obiectivelor primare și secundare (pacienții în intenție-de-tratament)



SCA = sindrom coronarian acut; Î = interval de încredere; CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; HR=RR=rata riscului MACE = evenimente cardiovasculare majore; IM = infarct miocardic; n = numărul de pacienți cu un eveniment; N = numărul pacienților aflați în grupul de tratament.

¹ RR (activ/placebo) și Î se bazează pe modelul de analiza Cox de regresie proporțională a riscului, stratificat prin eveniment CV precedent, cu grupul tratat doar ca variabilă explicativă.

Nevoia de medicamente antihyperglicemice suplimentare a fost redusă cu 33% în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită (incidență ajustată la expunere de 10,5 la 100 pt-an) comparativ cu grupul placebo (incidență ajustată la expunere de 15,7 la 100 pt-an). O reducere a HbA_{1c} a fost observată pe parcursul studiului, cu o diferență generală de tratament de 0,53% (exenatidă cu eliberare prelungită față de placebo).

Greutatea corporală

O reducere a greutății corporale comparativ cu momentul inițial a fost observată în toate studiile cu exenatidă cu eliberare prelungită. În cele 4 studii controlate cu comparator, această reducere a greutății corporale a fost observată la pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, independent de apariția simptomelor de greutate, deși reducerea a fost mai mare în grupul care a prezentat greutate (reducerea medie de -2,9 kg până la -5,2 kg la pacienții care au prezentat greutate, față de -2,2 kg până la -2,9 kg la cei fără greutate).

În cele 4 studii controlate cu comparator, proporția pacienților care au obținut atât reducerea greutății, cât și a HbA_{1c} s-a situat în intervalul 70 până la 79% (proporția pacienților care au obținut reducerea HbA_{1c} s-a situat în intervalul 88 până la 96%).

Glucoza plasmatică/serică

Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificative ale concentrației glucozei plasmatice/serice în condiții de repaus alimentar, aceste reduceri fiind observate cel mai devreme după 4 săptămâni. În studiul cu insulină glargin controlat cu placebo, modificarea glicemiei *à jeun* în Săptămâna 28 față de momentul inițial a fost de -0,7 mmol/l în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și -0,1 mmol/l în grupul cu placebo. Reduceri suplimentare ale concentrațiilor postprandiale au fost de asemenea observate. Îmbunătățirea concentrațiilor plasmatică ale glucozei în condiții de repaus alimentar s-a menținut pe durata a 52 de săptămâni.

Funcția beta-celulară

Studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită au indicat o îmbunătățire a funcției beta-celulare, folosind măsuri cum ar fi modelul homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-B). Durabilitatea efectului asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

Tensiunea arterială

O reducere a tensiunii arteriale sistolice a fost observată în cele 4 studii controlate cu comparator cu exenatidă cu eliberare prelungită (2,9 mmHg până la 4,7 mmHg). În studiul comparativ de 30 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare imediată, atât exenatidă cu eliberare prelungită, cât și exenatidă cu eliberare imediată au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică comparativ cu valoarea inițială (4,7 ± 1,1 mmHg și respectiv 3,4 ± 1,1 mmHg); diferența între grupurile de tratament nefiind semnificativă. Reducerea tensiunii sistolice s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

În studiul cu insulină glargin controlat cu placebo, modificarea tensiunii arteriale sistolice în Săptămâna 28 față de momentul inițial a fost de -2,6 mmHg în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și -0,7 mmHg în grupul cu placebo.

Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită în combinație cu dapagliflozin a determinat în Săptămâna 28 o modificare medie semnificativă a tensiunii arteriale sistolice, în sensul reducerii cu -4,3±0,8 mmHg comparativ cu o reducere de -1,2±0,8 mmHg cu exenatida cu eliberare prelungită (p<0,01) și cu -1,8±0,8 mmHg cu dapagliflozin (p<0,05).

Parametri lipidici

Exenatidă cu eliberare prelungită nu a prezentat efecte negative asupra parametrilor lipidici.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța exenatidei cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână sau placebo au fost evaluate într-un studiu randomizat, cu protocol dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, tratați prin dietă și exerciții fizice în asociere sau nu cu alt medicament antidiabetic oral în doză stabilă și/sau

insulină. Exenatida cu eliberare prelungită a avut rezultate superioare față de placebo în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} după 24 de săptămâni (Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele unui studiu de 24 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită versus placebo la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW	Placebo QW
Populația în intenție de tratament (N)	58	24
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,11	8,22
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (ÎI 95%) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Valoarea medie a concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l)		
Valoarea inițială	9,24	9,08
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (ÎI 95%) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	100,33	96,96
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (ÎI 95%) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

^a Media LS ajustată și diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale la fiecare vizită sunt modelate cu ajutorul unui MMRM care include grupul de tratament, regiunea geografică, vizita, interacțiunea dintre grupul de tratament și vizită, valoarea HbA_{1c} inițială și interacțiunea dintre valoarea HbA_{1c} inițială și vizită ca efecte fixe, folosind o matrice de covarianță nestructurată.

^b Media LS ajustată și diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale la fiecare vizită sunt modelate cu ajutorul unui MMRM care include grupul de tratament, regiunea, vizita, interacțiunea dintre grupul de tratament și vizită, valoarea inițială, valoarea HbA_{1c} la screening (< 9,0% sau ≥ 9,0%) și interacțiunea dintre valoarea HbA_{1c} inițială și vizită ca efecte fixe, folosind o matrice de covarianță nestructurată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile de absorbție ale exenatidei reflectă proprietățile de eliberare prelungită ale formei farmaceutice de exenatidă cu eliberare prelungită. Odată absorbită în circulație, exenatida este distribuită și eliminată conform proprietăților ei farmacocinetice cunoscute (așa cum sunt descrise în această secțiune).

Absorbție

După administrarea săptămânală a 2 mg de exenatidă cu eliberare prelungită, concentrațiile medii de exenatidă depășesc concentrațiile minime eficiente (~50 pg/ml) în 2 săptămâni, cu o creștere progresivă în concentrațiile plasmatiche medii de exenatidă pe parcursul a 6 până la 7 săptămâni. Ulterior, concentrații de exenatidă de aproximativ 151-265 pg/ml au fost menținute, indicând că s-a obținut starea de echilibru. Concentrațiile de echilibru de exenatidă sunt menținute pe parcursul intervalului de o săptămână dintre doze, cu fluctuații minimale față de această concentrație terapeutică medie.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție al exenatidei după administrarea subcutanată a unei doze unice de exenatidă este 28 l.

Metabolizare și eliminare

Studiile nonclinice au arătat că exenatida se elimină predominant prin filtrare glomerulară, cu degradare proteolitică ulterioară. Clearance-ul aparent mediu al exenatidei este 9 l/oră. Aceste caracteristici farmacocinetice ale exenatidei sunt independente de doză. La aproximativ 10 săptămâni după întreruperea terapiei cu exenatidă cu eliberare prelungită, concentrațiile medii plasmatiche de exenatidă au scăzut sub concentrațiile minime detectabile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică la pacienții cu insuficiență renală care au fost tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg a indicat că poate să apară o creștere a expunerii sistemice de aproximativ 74% și 23% (predicția medie în fiecare grup) la pacienții cu insuficiență renală moderată (N=10) și ușoară (N=56), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (N=84).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică. Exenatida este eliminată în principal prin rinichi, ca atare nu se anticipează ca insuficiența hepatică să afecteze concentrațiile sanguine ale exenatidei.

Sexul, originea etnică și greutatea corporală

Sexul, originea etnică și greutatea corporală nu au influență relevantă clinic asupra farmacocineticii exenatidei.

Vârstnici

La vârstnici, datele obținute din studii controlate, pe termen lung sunt limitate, dar nu sugerează modificări importante ale expunerii la exenatidă odată cu înaintarea în vârstă până la aproximativ 75 ani.

Într-un studiu de farmacocinetică la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, administrarea exenatidei cu eliberare imediată (10 μg) a determinat o creștere medie a ASC pentru exenatidă cu 36% la 15 subiecți cu vârste cuprinse între 75 și 85 de ani comparativ cu ASC obținută în cazul a 15 subiecți cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani, posibil având legătură cu o funcție renală scăzută în grupa de vârstă mai mare (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Analiza farmacocinetică populațională la adolescenți și copii cu titru mic ADA, cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, a demonstrat că administrarea de exenatidă cu eliberare prelungită (2

mg) a condus la o expunere similară cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea efectuate cu exenatidă cu eliberare imediată sau cu exenatidă cu eliberare prelungită.

Au fost observate tumori tiroidiene la șobolani și șoareci cărora li s-au administrat agoniști de receptori GLP-1 cu durată lungă de acțiune. Într-un studiu de carcinogenitate la șobolani, cu durata de 2 ani, cu exenatidă cu eliberare prelungită, a fost observată o creștere a incidenței adenoamelor cu celule C și a carcinoamelor cu celule C la doze ≥ 2 ori față de expunerea sistemică la om, pe baza ASC. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută în prezent.

Studiile la animale cu exenatidă nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea; dozele mari de exenatidă au produs efecte scheletice și reducerea creșterii fetale și neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

poli (D,L lactid co-glicolidă)
zaharoză

Solvent

carmeloză sodică
clorură de sodiu
polisorbat 20
fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat
fosfat disodic, heptahidrat
apă pentru preparate injectabile
hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După obținerea suspensiei

Suspensia trebuie injectată imediat, după reconstituirea pulberii în solvent.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Stiloul injector poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare. La sfârșitul acestei perioade, stilourile injectoare trebuie utilizate sau aruncate.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare stilou injector (pen) cu cameră dublă conține exenatidă sub formă de pulbere și solvent într-un cartuș de sticlă de tip I închis la un capăt cu un dop de cauciuc clorobutilic și un sigiliu de Al, iar la celălalt capăt se găsește un piston de cauciuc clorobutilic. Cele două camere sunt separate de un al doilea piston de cauciuc clorobutilic. Împreună cu fiecare stilou injector (pen) este furnizat un ac. Fiecare cutie mai conține încă un ac de rezervă. Utilizați numai acele furnizate împreună cu stiloul injector (pen-ul).

Ambalaj cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, cu doză unică și ambalaj multiplu conținând 12 (3 ambalaje de câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, cu doză unică.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stiloul injector (pen-ul) preumplut este pentru o singură utilizare.

Stiloul injector (pen-ul) trebuie scos din frigider cu cel puțin 15 minute înainte de injectare. Pulberea care se găsește în una din camerele stiloului injector (pen-ului) trebuie amestecată cu solventul din cealaltă cameră a stiloului injector (pen-ului) preumplut. Solventul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Solventul trebuie să fie utilizat numai dacă este limpede și fără particule în suspensie. După obținerea suspensiei, amestecul trebuie administrat numai dacă este alb până la aproape alb și tulbure. Pentru informații suplimentare privind suspensia și administrarea, vă rugăm să citiți Prospectul și „Instrucțiunile pentru utilizator”.

Utilizați numai acele distribuite în mod obișnuit cu stiloul injector (pen-ul).

Exenatidă cu eliberare prelungită trebuie administrat injectabil subcutanat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

Exenatidă cu eliberare prelungită care a fost congelat, nu trebuie utilizat.

Pacientul trebuie instruit să arunce stiloul injector (pen-ul) în condiții de siguranță, cu acul atașat, după fiecare injecție.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/003-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iunie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut eliberează o doză de 2 mg exenatidă în 0,85 ml suspensie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut (BCise).

Suspensie albă până la albă-cenușie, opacă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bydureon este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

Pentru rezultatele studiilor privind combinațiile, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 2 mg exenatidă o dată pe săptămână.

Pacienții care trec de la tratamentul cu exenatidă cu eliberare imediată (Byetta) la tratament cu exenatidă cu eliberare prelungită (Bydureon sau Bydureon BCise) pot prezenta creșteri tranzitorii ale concentrației de glucoză în sânge, care în general se îmbunătățesc în primele patru săptămâni de la inițierea terapiei. Pacienții pot schimba între ele medicamentele cu exenatidă cu eliberare prelungită (Bydureon sau Bydureon BCise), fără niciun efect relevant așteptat asupra concentrațiilor de glucoză din sânge.

Atunci când exenatidă cu eliberare prelungită se adaugă la terapia existentă cu metformin și/sau tiazolidindione, doza curentă de metformin și/sau tiazolidindione poate fi continuată. Când se adaugă la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4). Terapia în asociere cu tiazolidindione a fost studiată doar la pacienți adulți.

Exenatidă cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe săptămână în aceeași zi a fiecărei săptămâni. Ziua administrării săptămânale poate fi schimbată dacă este necesar, atâta timp cât ultima doză a fost administrată cu cel puțin trei zile înainte. Exenatidă cu eliberare prelungită poate fi administrat în orice moment al zilei indiferent de orarul meselor.

Dacă o doză este omisă, următoarea trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, având în vedere ca următoarea doză programată în mod regulat să fie după 3 zile sau mai mult. Ulterior, pacienții pot relua programul obișnuit de administrare o dată pe săptămână.

Dacă este omisă o doză și următoarea administrare programată este cu 1 zi sau 2 zile mai târziu, pacientul nu trebuie să își administreze doza omisă, ci să reia administrarea Bydureon de la următoarea dată în mod regulat.

Utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită nu necesită auto-monitorizări adiționale ale glicemiei. Auto-monitorizarea este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Dacă după întreruperea tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită se inițiază un tratament cu un medicament ce scade glicemia diferit, trebuie luată în considerare eliberarea prelungită a produsului (vezi pct. 5.2).

Grupe specifice de pacienți

Vârstnici

Ajustarea dozelor în funcție de vârstă nu este necesară. Totuși, deoarece funcția renală scade în general cu vârsta, trebuie acordată atenție specială funcției renale a pacientului (vezi *Insuficiență renală*) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară.

Exenatidă cu eliberare prelungită nu se recomandă pacienților cu boală renală în stadiul terminal sau cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară [RFG] < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Exenatidă cu eliberare prelungită se autoadministrează de către pacient. Fiecare stilou injector (pen) poate fi utilizat de o singură persoană și este pentru o singură utilizare.

Înainte de inițierea tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită, este recomandat cu tărie ca pacienții și îngrijitorii acestora să fie instruiți de către profesioniștii din domeniul sănătății. „Instrucțiunile pentru utilizator” care se găsesc în cutie trebuie urmate cu atenție.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în abdomen, coapsă sau partea superioară posterioară a brațului, imediat după ce medicamentul este amestecat bine.

Atunci când se utilizează în asociere cu insulina, exenatida cu eliberare prelungită și insulina trebuie administrate ca două injecții separate.

Pentru instrucțiunile de pregătire a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și „Instrucțiuni pentru utilizator”.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Exenatida cu eliberare prelungită nu este un înlocuitor al insulinei. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie administrat în injecție intravenoasă sau intramusculară.

Insuficiență renală

La pacienții cu boală renală în stadiul terminal care fac dializă, dozele unice de exenatidă cu eliberare imediată au crescut frecvența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale; de aceea exenatidă cu eliberare prelungită nu se recomandă pacienților cu boală renală în stadiul terminal sau insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).

Mai puțin frecvent, au existat evenimente de alterare a funcției renale cu exenatidă, incluzând creatinină serică crescută, afectare renală, agravarea insuficienței renale cronice și insuficiență renală acută, ce uneori a necesitat dializă. Unele dintre aceste evenimente au apărut la pacienți care prezentau evenimente ce pot afecta hidratarea, incluzând greața, vărsături și/sau diaree și/sau cărora li se administrau medicamente cu efecte cunoscute de alterare a funcției renale/stării de hidratare. Medicamentele utilizate concomitent au inclus inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii angiotensinei II, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene și diuretice. La administrarea tratamentului de susținere și întreruperea agenților potențiali de cauzalitate, incluzând exenatida, a fost observată reversibilitatea alterării funcției renale.

Boli gastro-intestinale severe

Exenatidă cu eliberare prelungită nu a fost studiat la pacienți cu boli gastro-intestinale severe, incluzând pareza gastrică. Utilizarea sa se asociază frecvent cu reacții gastro-intestinale, incluzând greața, vărsături și diaree. Prin urmare, utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită nu este recomandată la pacienți cu boli gastro-intestinale severe.

Pancreatita acută

Utilizarea agonștilor de receptori GLP-1 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. În studiile clinice cu Bydureon BCise, pancreatita acută a apărut la 0,4% dintre pacienți. Au existat raportări spontane de pancreatită acută la administrarea de exenatidă cu eliberare prelungită. Sub tratament de susținere s-a observat remisia pancreatitei, însă au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. Pacienții trebuie informați asupra simptomelor caracteristice pentru pancreatită acută: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care se suspectează pancreatita, utilizarea acestui medicament trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu antecedente de pancreatită.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente

Utilizarea concomitentă a exenatidă cu eliberare prelungită cu derivați de D-fenilalanină (meglitinide), inhibitori ai alfa-glucozidazei, inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 sau alți agonști ai receptorilor GLP-1 nu a fost studiată. Utilizarea concomitentă de exenatidă cu eliberare prelungită și cu eliberare imediată nu a fost studiată și nu este recomandată.

Lipsa de eficacitate din cauza anticorpilor anti-medicament (ADA) la copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți sunt probabil mai predispuși la dezvoltarea titrurilor mari de ADA decât adulții (vezi pct. 4.8). Pacienții cu titru mai mare de anticorpi pot avea un răspuns atenuat de reducere a HbA_{1c}.

Nu este disponibil pe piață niciun test pentru depistarea anticorpilor anti-medicament, dar dacă controlul glicemic vizat nu este atins, în ciuda complianței confirmate de către pacient, indiferent de motivul lipsei de eficacitate, medicii trebuie să ia în considerare alte terapii antidiabetice.

Interacțiunea cu warfarina

În cursul utilizării concomitente de warfarină și exenatidă au fost raportate spontan cazuri de creștere a INR (Raportul Internațional Normalizat) uneori asociate cu sângerare (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemia

În studiile clinice, atunci când exenatidă cu eliberare prelungită a fost utilizată în asociere cu o sulfoniluree, riscul de hipoglicemie a fost crescut. Mai mult, în studiile clinice, pacienții cu insuficiență renală ușoară aflați în tratament asociat cu o sulfoniluree, au avut incidență crescută a hipoglicemiei comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.

Scădere ponderală rapidă

Scăderi ponderale rapide >1,5 kg pe săptămână au fost raportate la pacienți tratați cu exenatidă. Scăderea ponderală în acest ritm poate avea consecințe dăunătoare. Pacienții cu scăderi ponderale rapide trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colelitiază.

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului, efectul exenatidei cu eliberare prelungită poate să persiste, deoarece concentrația plasmatică de exenatidă scade pe parcursul a 10 săptămâni. Alegerea altor medicamente și ajustarea dozelor trebuie să fie luate în considerare în mod corespunzător, deoarece reacțiile adverse mai pot continua și eficacitatea poate persista, cel puțin parțial, până când valorile de exenatidă scad.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Derivați de sulfoniluree

Dozele de sulfoniluree pot necesita ajustări din cauza riscului crescut de hipoglicemie asociat cu tratamentul cu sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Golirea gastrică

Rezultatul unui studiu care a utilizat paracetamolul ca marker pentru evaluarea efectului golirii gastrice a arătat că efectul exenatidă cu eliberare prelungită asupra încetirii golirii gastrice este minim și nu este de așteptat să apară reduceri relevante clinic ale ratei și gradului de absorbție a medicamentelor orale administrate concomitent. De aceea nu este necesară ajustarea dozelor de medicamente influențate de golirea gastrică întârziată.

Atunci când s-au administrat comprimate de paracetamol de 1000 mg, indiferent de orarul meselor, după 14 săptămâni de tratament cu exenatidă cu eliberare prelungită, nu s-au observat modificări semnificative ale ASC în comparație cu perioada de control. C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 16% (în condiții de repaus alimentar) și 5% (postprandial) și t_{max} a crescut de la aproximativ 1 oră în perioada de control la 1,4 ore (în condiții de repaus alimentar) și 1,3 ore (postprandial).

S-au efectuat următoarele studii de interacțiuni medicamentoase în care s-a utilizat exenatidă 10 μg cu eliberare imediată dar nu și exenatidă cu eliberare prelungită:

Warfarina

S-a observat întârzierea t_{max} cu aproximativ 2 ore atunci când warfarina a fost administrată la 35 de minute după exenatidă cu eliberare imediată. Nu s-au observat efecte relevante clinic asupra C_{max} sau ASC. S-a raportat spontan creșterea INR-ului în cursul utilizării concomitente de warfarină și exenatidă cu eliberare prelungită. INR trebuie monitorizat în cursul inițierii tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită la pacienții sub tratament cu warfarină și/sau derivați de cumarol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Inhibitorii de hidroximetilglutaril coenzima A reductază

ASC și C_{max} ale lovastatinei au scăzut cu aproximativ 40%, respectiv, 28% iar t_{max} a fost întârziat cu aproximativ 4 ore când exenatida cu eliberare imediată s-a administrat concomitent cu o doză unică de lovastatină (40 mg), comparativ cu administrarea lovastatinei în monoterapie. În studiile clinice

placebo-controlate cu durata de 30 zile, utilizarea concomitentă a exenatidei cu eliberare imediată și a inhibitorilor de HMG CoA reductazei nu s-a asociat cu modificări marcate ale profilelor lipidice (vezi pct. 5.1). Cu toate că nu este necesară o ajustare predeterminată a dozei, totuși, monitorizarea profilelor lipidice trebuie făcută regulat.

Digoxina și lisinoprilul

În studiile de interacțiune ale efectului exenatidei cu eliberare imediată asupra digoxinei și lisinoprilului nu s-au observat efecte relevante clinic asupra C_{max} sau ASC, totuși s-a observat o întârziere de 2 ore a t_{max} .

Etinil estradiolul și levonorgestrelul

Administrarea de contraceptive orale combinate (30 μ g de etinil estradiol și 150 μ g levonorgestrel) cu o oră înainte de exenatidă cu eliberare imediată nu a modificat ASC, C_{max} sau C_{min} ale etinil estradiolului sau levonorgestrelului. Administrarea contraceptivului oral la 35 de minute după exenatidă nu a modificat ASC, dar a determinat o scădere cu 45% a C_{max} a etinil estradiolului și o scădere cu 27- 41% a C_{max} a levonorgestrelului și o întârziere a t_{max} cu 2-4 ore datorită unei goliri gastrice întârziate. Scăderea C_{max} are o relevanță clinic redusă și nu necesită ajustarea dozelor de contraceptive orale.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune medicamentoasă cu exenatidă au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Din cauza perioadei lungi de eliminare a exenatidă cu eliberare prelungită, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție pe perioada tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită. Acest medicament trebuie întrerupt cu cel puțin 3 luni înaintea unei sarcini planificate.

Sarcina

Nu există date adecvate rezultate din utilizarea exenatidă cu eliberare prelungită la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, fiind recomandată utilizarea insulinei.

Alăptarea

Nu se știe dacă exenatida se excretă în laptele uman. Exenatidă cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în cursul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii asupra fertilității la om.

4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Exenatidă cu eliberare prelungită are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când exenatidă cu eliberare prelungită se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, pacienților trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la adulți au fost în principal legate de funcția gastro-intestinală (mai ales greață (8%), care a avut tendința de diminuare în timp), cefalee (4%) și reacții la locul injectării, cum sunt prurit (3%) și eritem (2%). În plus, hipoglicemia în asociere cu o sulfoniluree a fost raportată foarte frecvent (vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos). Cele mai multe reacții adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse la Bydureon BCise din studiile clinice efectuate la adulți este rezumată în Tabelul 1 de mai jos.

Setul de date cumulate din studiile clinice pentru Bydureon BCise include două studii de fază 3 controlate cu comparator, cu durata de 6 și 12 luni, efectuate la adulți. Datele cumulate includ și perioadele de monitorizare și fazele de extensie ale studiilor. Terapiile de fond au inclus doar dietă și exerciții fizice sau în asocieră cu metformin, o sulfoniluree, o tiazolidindionă sau o combinație de medicamente orale care scad valorile glicemiei. În Tabelul 1 sunt incluse și reacțiile adverse observate pentru exenatidă cu eliberare prelungită, însă nu în studii clinice cu Bydureon BCise.

În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită, terapiile de fond au inclus dietă și exerciții fizice, metformin, o sulfoniluree, o tiazolidindionă, o combinație de medicamente orale care scad valorile glicemiei sau insulină bazală.

Reacțiile sunt enumerate folosind termenii preferați de MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvențele absolute. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse la Bydureon BCise identificate în studiile clinice și raportarea spontană la adulți

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/reacțiile adverse	Frecvența apariției ¹					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice						
Trombocitopenie indusă de medicament ⁹						X
Tulburări hepatobiliare						
Colecistită ¹¹			X			
Colelitiază			X			
Tulburări ale sistemului imunitar						
Reacție anafilactică ²				X		
Tulburări metabolice și de nutriție						
Hipoglicemie (cu o sulfoniluree) ^{5,6,7}	X					
Hipoglicemie (fără o sulfoniluree) ^{5,6,7}			X			
Hipoglicemie (cu insulină) ^{3,4,5}		X				
Scăderea apetitului alimentar			X			
Deshidratare			X			
Tulburări ale sistemului nervos						
Cefalee		X				
Amețeli		X				
Disgeuzie			X			
Somnolență ²			X			
Tulburări gastro-intestinale						

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/reacțiile adverse	Frecvența apariției ¹					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Greață ⁵		X				
Diaree		X				
Vărsături		X				
Constipație		X				
Dispepxie		X				
Reflux gastro-esofagian		X				
Distensie abdominală		X				
Durere abdominală		X				
Flatulență			X			
Pancreatită acută (vezi pct. 4.4)			X			
Erucții ²			X			
Obstrucție intestinală ²			X			
Golire gastrică întârziată ¹⁰			X			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Urticarie			X			
Hiperhidroză			X			
Erupție maculară sau papulară			X			
Prurit			X			
Alopecie ²			X			
Angioedem ⁹						X
Abcese și celulită la locul de administrare a injecției ⁹						X
Tulburări renale și ale căilor urinare						
Funcție renală alterată ⁸			X			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						
Prurit la nivelul locului de administrare a injecției ⁵		X				
Eritem la nivelul locului de administrare a injecției ⁵		X				
Fatigabilitate		X				
Reacție la nivelul locului de administrare a injecției ⁵			X			
Astenie			X			
Erupție cutanată tranzitorie la nivelul locului de administrare a injecției ⁵			X			
Senzație de nervozitate ²				X		
Investigații diagnostice						

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/reacțiile adverse	Frecvența apariției ¹					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Raportul Internațional Normalizat crescut ⁹ (vezi pct. 4.4)						X

¹ Categorie bazată pe studii clinice finalizate de eficacitate și siguranță pe termen lung (n = 526), numai dacă nu este indicat altceva. Include și perioada de monitorizare de șaptezeci de zile după ultima doză administrată și perioada de extensie.

² Categorie bazată pe douăsprezece studii finalizate cu exenatidă cu eliberare prelungită de eficacitate și siguranță pe termen lung, n = 2868 total.

³ Pe baza evenimentelor hipoglicemice care 1. Au ca rezultat pierderea conștienței, convulsii sau comă, care se remit după administrarea de glucagon sau glucoză SAU 2. Necesită asistență din partea unei alte persoane pentru remitere din cauza pierderii conștienței sau afectării comportamentului, cu un nivel al glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) SAU 3. Determină simptome de hipoglicemie concomitent cu un nivel al glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) înainte de tratament.

⁴ Frecvența raportată în perioada cu tratament controlat cu durată de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită ca tratament de asociere într-un studiu cu insulină glargin (N=231).

⁵ Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

⁶ Frecvențe raportate în datele cumulate din perioadele de studiu controlat, din două studii clinice de fază 3 (n = 410).

⁷ Pe baza evenimentelor hipoglicemice, cu simptome de hipoglicemie și valori concomitente ale glicemiei <54 mg/dl (3 mmol/l) înainte de tratament.

⁸ Include insuficiență renală acută, agravarea insuficienței renale cronice, afectare renală, creșterea creatininei serice. Vezi pct. 4.4.

⁹ Categorie bazată pe datele raportate spontan pentru exenatidă cu eliberare prelungită (numitor necunoscut).

¹⁰ Categorie bazată pe datele din șaisprezece studii clinice privind eficacitatea pe termen lung și studiile cu privire la siguranță cu exenatidă cu eliberare prelungită, n = 4086 total.¹¹ Categorie bazată pe studiile clinice finalizate pentru BYDUREON privind siguranța și eficacitatea (n=3560 total); include studiile DURATION 7 și DURATION 8.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Trombocitopenie indusă de medicament

După punerea pe piață, la adulți a fost raportată trombocitopenia indusă de medicament (*drug-induced thrombocytopenia*, DITP) cu anticorpi anti-trombocitari dependenți de exenatidă. DITP este o reacție mediată imun, care este cauzată de anticorpii reactivi trombocitari dependenți de medicamente. Acești anticorpi provoacă distrugerea trombocitelor în prezența medicamentului sensibilizant.

Hipoglicemie

Nu au fost evenimente de hipoglicemie majoră cu Bydureon BCise în studiile clinice efectuate la adulți. Incidența generală a hipoglicemiei minore a fost 6,3%. Această incidență a crescut atunci când a fost utilizată în combinație cu o sulfoniluree (26,1%) comparativ cu grupul fără sulfoniluree (0,9%) (vezi pct. 4.4). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie asociat utilizării de sulfoniluree, poate fi avută în vedere reducerea dozei de sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Atunci când exenatida cu eliberare prelungită a fost asociată cu insulina bazală, nu a fost necesară o ajustare inițială a dozei de insulină. Exenatida cu eliberare prelungită în asociere cu insulina bazală nu a prezentat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește incidența episoadelor hipoglicemice în comparație cu insulina. Nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și insulină.

Greață

Reacția adversă cea mai frecvent raportată la adulți a fost greața. În timpul perioadei cu design controlat a studiului clinic care a comparat Bydureon BCise cu exenatida cu eliberare imediată, greața a fost raportată de 9,6% și 20,5% dintre pacienții din fiecare grup. În general, 9,3% dintre pacienții tratați cu Bydureon BCise au raportat greață în timpul perioadelor cu design controlat din ambele studii clinice. Cele mai multe episoade de greață au fost ușoare până la moderate, au fost asociate cu inițierea tratamentului și frecvența a scăzut în timp.

Reacții la locul injectării

În perioadele cu design controlat din studiile clinice efectuate la adulți, reacțiile la locul injectării au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu Bydureon BCise față de pacienții aflați în tratament cu un comparator (24% versus 4% cu exenatidă cu eliberare imediată). Aceste reacții la locul injectării au fost în general ușoare și de obicei nu au determinat întreruperea tratamentului. Pacienții pot fi tratați pentru ameliorarea simptomelor, în timp ce-și continuă tratamentul. Injecția ulterioară trebuie să utilizeze un alt loc de injectare în fiecare săptămână. Din experiențele după punerea pe piață cu exenatidă cu eliberare prelungită au fost raportate cazuri de abcese și celulită la locul de administrare a injecției.

Noduli subcutanați mici au fost observați foarte frecvent la locul injecției în studiile clinice, în concordanță cu proprietățile microsferelor de poli D,L lactid co-glicolidă. Majoritatea nodulilor individuali au fost asimptomatici, nu au interferat cu participarea la studiu și s-au remis în timp.

Imunogenicitate

În concordanță cu proprietățile imunogene potențiale ale medicamentelor proteice și peptidice, pacienții pot dezvolta anticorpi la exenatidă în urma tratamentului cu exenatidă cu eliberare prelungită.

În studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită, aproximativ 42% dintre pacienți au avut titru mic al anticorpilor la exenatidă și 32% dintre pacienți au avut titru crescut de anticorpi oricând în timpul studiilor efectuate la adulți. Procentul acestor pacienți cu titruri pozitive de anticorpi, mai ales cu titruri crescute, a avut un vârf aproximativ în săptămânile 8 – 16 de administrare și apoi a scăzut în timp. La finalul studiului, aproximativ 43% dintre pacienți au avut titru redus de anticorpi la exenatidă și 14% dintre pacienți au avut titru crescut de anticorpi. Global, nivelul controlului glicemic (HbA_{1c}) la pacienții tratați cu exenatidă cu Bydureon BCise și titru redus de anticorpi la ultima vizită (-1,1% până la -1,5%) a fost comparabil cu cel observat la cei fără anticorpi (-1,1% până la -1,4%). Cu toate că pacienții cu titru crescut de anticorpi la ultima vizită au avut un răspuns HbA_{1c} atenuat, reducerile HbA_{1c} la acești pacienți au fost relevante clinic (-0,6% până la -0,7%).

Printre pacienții adulți tratați cu Bydureon BCise la care a fost evaluat titrul anticorpilor (N = 393), incidența reacțiilor la locul injecției cu potențial imunogen (cel mai frecvent, noduli la locul injecției) în cele două studii a fost aproximativ 20%. Aceste reacții au fost mai puțin frecvente la pacienții fără titruri de anticorpi (16%) și la pacienții cu titru redus de anticorpi (16%) comparativ cu cei cu titruri mari de anticorpi (27%).

Reducerea rapidă a greutateii corporale

Într-un studiu cu durata de 30 săptămâni efectuat la adulți, aproximativ 3% (n=4/148) dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită au prezentat cel puțin o perioadă de timp scădere ponderală rapidă (scăderea greutateii corporale înregistrată între două vizite consecutive a fost mai mare de 1,5 kg pe săptămână).

Frecvența cardiacă crescută

O creștere medie a frecvenței cardiace (frecvența cardiacă - HR) cu 2,4 bătăi pe minut (bpm) față de valorile inițiale (74 bpm) a fost observată în studiile clinice extinse cu Bydureon BCise efectuate la adulți. Cincisprezece la sută dintre pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită au avut o creștere medie a HR ≥ 10 bpm; aproximativ 5% până la 10% dintre subiecții din celălalt grup de tratament au avut o creștere medie a HR ≥ 10 bpm.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste (vezi pct. 5.1) profilul de siguranță al exenatidei a fost similar cu cel observat în studiile efectuate la adulți.

În studiul efectuat la copii și adolescenți nu au existat evenimente de hipoglicemie majoră.

În timpul perioadei de tratament cu protocol dublu-orb, cu durata de 24 de săptămâni, un pacient (1,7%) din grupul cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și un pacient (4,3%) din grupul cu administrare de placebo au prezentat hipoglicemie minoră (definită ca un eveniment de hipoglicemie non-majoră, cu simptome consistente cu hipoglicemia și o valoare a glicemiei mai mică de 3 mmol/l [54 mg/dl] înainte de tratarea episodului). Ambii pacienți aveau tratament de fond cu insulină.

Alte evenimente de hipoglicemie, episoade care nu s-au încadrat nici în criteriile majore, nici în cele minore, au fost raportate de investigator la 8 pacienți (13,6%) și la 1 pacient (4,3%) în grupurile cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și, respectiv, cu administrare de placebo. Dintre aceștia, 6 pacienți din grupul cu administrare de exenatidă cu eliberare prelungită și 1 pacient din grupul cu administrare de placebo aveau tratament de fond cu insulină.

În studiul efectuat la copii și adolescenți, titrul maxim de anticorpi obținut în orice moment în timpul studiului a fost mic (<625) la aproximativ 30% dintre pacienți și mare (≥ 625) la aproximativ 63% dintre pacienți. Procentul de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi a atins un nivel maxim aproximativ în Săptămâna 12. Pe măsură ce studiul a continuat până în Săptămâna 52, procentul de pacienți cu titruri mari a scăzut (31%), iar procentul pacienților cu titruri mici (40%) a crescut. Pacienții cu titru mare de anticorpi pot avea un răspuns atenuat de reducere a HbA_{1c} (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu exenatidă (pe baza studiilor clinice cu exenatidă cu eliberare imediată) includ grețuri severe, vărsături severe și scăderi rapide ale glicemiei. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de simptomele și semnele clinice ale pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet, analogi ai peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ01.

Mecanism de acțiune

Exenatida este un agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1) care manifestă câteva acțiuni antihiperglicemice ale peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a arătat că exenatida se leagă de și activează *in vitro* receptorul uman GLP-1 cunoscut, mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare.

Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere cu metformin și/sau cu o tiazolidindionă nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformin și/sau cu o tiazolidindionă ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză (vezi pct. 4.4).

Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul zaharat tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie.

Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând astfel rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate.

S-a arătat că administrarea exenatidei reduce aportul alimentar datorită scăderii apetitului și creșterii senzației de sațietate.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat tip 2, exenatida îmbunătățește controlul glicemic prin efecte susținute de reducere a concentrațiilor de glucoză atât postprandial, cât și în condiții de repaus alimentar. Spre deosebire de GLP-1 endogen, exenatidă cu eliberare prelungită are un profil farmacocinetic și farmacodinamic care îl face adecvat administrării o dată pe săptămână la om.

Un studiu farmacodinamic cu exenatidă la pacienți cu diabet zaharat tip 2 (n=13) a demonstrat restaurarea primei faze a secreției de insulină și secreția îmbunătățită a insulinei în faza a doua, ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultatele a două studii cu Bydureon BCise și a șase studii clinice pe termen lung cu exenatidă cu eliberare prelungită sunt prezentate mai jos, aceste studii incluzând 1766 de subiecți adulți (556 tratați cu Bydureon BCise), 53% bărbați și 47% femei, 304 subiecți (17%) fiind cu vârsta \geq de 65 de ani.

În plus, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo cu obiectiv cardiovascular (EXSCEL) a inclus 14752 de subiecți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și cu orice nivel al riscului CV atunci când a fost adăugată la tratamentul obișnuit curent.

Controlul glicemic

Bydureon BCise

Într-un studiu deschis, cu durata de 28 de săptămâni, Bydureon BCise a fost comparat cu exenatidă cu eliberare imediată la pacienți adulți doar cu dietă și exerciții fizice sau cu un regim stabil de medicamente orale cu efect de reducere a glicemiei. Ambele grupuri de tratament au prezentat reducerea HbA_{1c} comparativ cu momentul inițial. Bydureon BCise a demonstrat superioritate față de exenatidă cu eliberare imediată în reducerea HbA_{1c} în Săptămâna 28 față de momentul inițial (Tabelul 2). Perioada de 28 de săptămâni de studiu controlat cu comparator a fost urmată de o perioadă de extensie de 24 de săptămâni în care toți participanții au primit tratament cu exenatidă cu acest medicament. Efectul asupra HbA_{1c} s-a menținut semnificativ clinic pe o perioadă de 52 de săptămâni, dar a diminuat parțial în timp în grupul care a primit inițial Bydureon BCise.

Atât pacienții tratați cu Bydureon BCise, cât și cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a greutateii corporale în Săptămâna 28 față de momentul inițial (Tabelul 2). Diferența dintre cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă. Reducerea greutateii corporale s-a menținut în Săptămâna 52.

Tabelul 2: Rezultatele unui studiu de 28 de săptămâni cu Bydureon BCise comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată în combinație cu dietă și exerciții fizice sau cu un regim stabil de medicamente orale cu efect de reducere a glicemiei (pacienți în intenție-de-tratament¹ modificată)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Exenatidă cu eliberare imediată 10 μg BID
N	229	146
HbA_{1c} medie (%)		

Valoarea inițială	8,5	8,5
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ²	-1,4 (\pm 0,1)	-1,0 (\pm 0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus exenatidă cu eliberare imediată (95 % ÎI)²	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA1c <7%	49	43
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	97	97
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ²	-1,5 (\pm 0,3)	-1,9 (\pm 0,4)
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus exenatidă cu eliberare imediată (95 % ÎI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Modificarea medie a concentrației plasmatice a glicemiei bazale față de valoarea inițială (mmol/l) (\pm ES)²	-1,8 (\pm 0,2)	-1,3 (\pm 0,3)
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus exenatidă cu eliberare imediată (95 % ÎI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = o dată pe săptămână, BID = de două ori pe zi, N = numărul de pacienți în fiecare grup de tratament, ES = eroarea standard, ÎI = intervalul de încredere

* p < 0,01

¹ Toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză din medicația de studiu.

² Media pătratică minimă.

³ Pe baza ultimei observații (LOCF)

Într-un studiu deschis (cu protocol orb în ceea ce privește medicația orală), cu durata de 28 de săptămâni, Bydureon BCise a fost comparat cu sitagliptină și placebo efectuat la pacienți care utilizau și metformin \geq 1500 mg zilnic. Bydureon BCise a demonstrat superioritate față de sitagliptină și placebo în reducerea HbA_{1c} în Săptămâna 28 față de momentul inițial (Tabelul 3).

Atât pacienții din grupul cu Bydureon BCise, cât și cei cu sitagliptină au obținut reducere ponderală în Săptămâna 28 față de momentul inițial (Tabelul 3). Diferența dintre cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă.

Tabelul 3: Rezultatele unui studiu de 28 de săptămâni cu Bydureon BCise comparativ cu sitagliptină sau placebo în combinație cu metformin (pacienți în intenție-de-tratament¹ modificată)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptină 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
HbA_{1c} medie (%)			
Valoarea inițială	8,4	8,5	8,5
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus sitagliptină (95 % ÎI)²	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus placebo (95 % ÎI)²	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA1c \leq7%³	43*	32	25
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	89	88	89
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ²	-1,1 (\pm 0,3)	-1,2 (\pm 0,3)	+0,2 (\pm 0,5)
Media diferenței modificării față de momentul	+0,07		

inițial versus sitagliptină (95 % ÎI)²	(-0,73, 0,87)		
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus placebo (95 % ÎI)²	-1,27 [#] (-2,34, -0,20)		
Modificarea medie a concentrației plasmatice a glicemiei bazale față de valoarea inițială (mmol/l) (± ES)²	-1,2 (± 0,2)	-0,6 (± 0,3)	+0,5 (± 0,4)
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus sitagliptină (95 % ÎI)²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Media diferenței modificării față de momentul inițial versus placebo (95 % ÎI)²	-1,71 [§] (-2,59, -0,83)		

QW = o dată pe săptămână, QD = o dată pe zi, N = numărul de pacienți în fiecare grup de tratament, ES = eroarea standard, ÎI = intervalul de încredere

*p < 0,05, **p < 0,01, [#]p nominal < 0,05, [§]p nominal < 0,001.

¹ Toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză din medicația de studiu.

² Media pătratică minimă.

³ Pe baza ultimei observații (LOCF)

Exenatidă cu eliberare prelungită

În două studii efectuate la adulți, tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână a fost comparat cu exenatidă cu eliberare imediată 5 µg administrată de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni, urmată de exenatidă cu eliberare imediată 10 µg administrată de două ori pe zi. Unul din studii a avut o durată de 24 de săptămâni (n= 252) iar celălalt o durată de 30 de săptămâni (n=295), urmate de o extensie deschisă în care toți pacienții au fost tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână pentru alți 7 ani (n=258). În ambele studii, scăderi ale HbA_{1c} au fost evidențiate în ambele grupuri de tratament chiar de la prima evaluare post-tratament a HbA_{1c} (Săptămânile 4 sau 6).

Exenatidă cu eliberare prelungită a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA_{1c}, comparativ cu pacienții care au primit exenatidă cu eliberare imediată (Tabelul 4).

Un efect clinic relevant asupra HbA_{1c}, a fost observat atât la subiecții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, cât și la cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată, indiferent de terapia antidiabetică de bază, în ambele studii.

Clinic și semnificativ statistic mai mulți subiecți tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a HbA_{1c} de ≤7% sau < 7% în cele două studii (p < 0,05 și respectiv p ≤ 0,0001).

Atât pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită, cât și cei tratați cu exenatidă cu eliberare imediată au obținut o reducere a greutateii corporale față de momentul inițial, deși diferența între cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă.

În perioada de extensie a studiului fără grup de control, pacienții evaluabili care au trecut de la exenatidă cu eliberare imediată la exenatidă cu eliberare prelungită în Săptămâna 30 (n=121) au obținut aceeași îmbunătățire a HbA_{1c} de -2,0% în Săptămâna 52 comparativ cu momentul inițial, ca și pacienții tratați cu exenatidă cu eliberare prelungită.

Pentru toți pacienții care au încheiat extensia necontrolată de 7 ani a studiului (n=122 din 258 pacienți incluși în faza de extensie), HbA_{1c} a crescut treptat în timp de la Săptămâna 52, dar, după 7 ani a fost tot redusă comparativ cu momentul inițial (-1,5%). Scăderea în greutate a fost prelungită pe perioada celor 7 ani la acești pacienți.

Tabelul 4: Rezultatele a două studii cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu exenatidă cu eliberare imediată în combinație cu dietă și exerciții fizice, metformin și/sau sulfoniluree și metformin și/sau tiazolidindione (pacienți în intenție-de-tratament)

Studiu de 24 de săptămâni	Exenatidă cu eliberare	Exenatidă cu eliberare imediată 10 µg de două ori
---------------------------	------------------------	---

	prelungită 2 mg	pe zi
N	129	123
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,5	8,4
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} <7%	58	30
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (± ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	97	94
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament. (95 % Î)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Studiu de 30 de săptămâni		
N	148	147
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} ≤7%	73	57
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (± ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	102	102
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

ES = eroare standard, Î = interval de încredere, *p<0,05, **p<0,0001

A fost realizat un studiu cu durata de 26 de săptămâni la adulți, în care exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg a fost comparat cu insulina glargin cu administrare o dată pe zi. Comparativ cu tratamentul cu insulină glargin, exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat o reducere superioară a HbA_{1c}, o reducere semnificativă a greutății corporale și a fost asociat cu mai puține episoade de hipoglicemie (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu insulină glargin, în combinație cu metformin în monoterapie sau metformin și sulfoniluree (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Insulină glargin¹
N	233	223
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,3	8,3

Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-1,5 (\pm 0,1)*	-1,3 (\pm 0,1)*
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA1c \leq7%	62	54
Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (\pm ES)	-2,1 (\pm 0,2)	-2,8 \pm 0,2)
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	91	91
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-2,6 (\pm 0,2)	+1,4 (\pm 0,2)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

ES = eroarea standard, ÎI = intervalul de încredere, * p<0.05

¹ Insulina glargin a fost dozată pentru o concentrație țintă a glucozei de 4,0 până la 5,5 mmol/l (72 până la 100 mg/dl). Doza medie de insulină glargin la inițierea tratamentului a fost de 10,1 UI/zi, crescând până la 31,1 UI/zi pentru pacienții tratați cu insulină.

Rezultatele obținute la 156 săptămâni au fost în concordanță cu cele raportate anterior în raportul interimar la 26 săptămâni. Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită a îmbunătățit persistent și semnificativ controlul glicemic și al greutății, comparativ cu tratamentul cu insulină glargin. Datele de siguranță obținute la 156 săptămâni au fost concordante cu cele raportate la 26 săptămâni.

Într-un studiu dublu-orb de 26 de săptămâni, exenatidă cu eliberare prelungită a fost comparat cu dozele zilnice maxime de sitagliptină și pioglitazonă, la subiecți adulți care erau deja tratați cu metformin. Toate grupurile de tratament au avut o reducere semnificativă a HbA_{1c} față de momentul inițial. Exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat superioritate față de sitagliptină și pioglitazonă în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial.

Exenatidă cu eliberare prelungită a demonstrat o reducere semnificativ superioară a greutății comparativ cu sitagliptina. Pacienții tratați cu pioglitazonă au crescut în greutate (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită comparativ cu insulină glargin, în combinație cu metformin în monoterapie sau metformin și sulfoniluree (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg	Sitagliptină 100 mg	Pioglitazonă 45 mg
N	160	166	165
HbA_{1c} medie (%)			
Valoarea inițială	8,6	8,5	8,5
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-1,6 (\pm 0,1)*	-0,9 (\pm 0,1)*	-1,2 (\pm 0,1)*
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎI), comparativ cu sitagliptina	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % ÎI), comparativ cu pioglitazona	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA1c \leq7%	62	36	49

Modificarea concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l) (\pm ES)	-1,8 (\pm 0,2)	-0,9 (\pm 0,2)	-1,5 (\pm 0,2)
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	89	87	88
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES)	-2,3 (\pm 0,3)	-0,8 (\pm 0,3)	+2,8 (\pm 0,3)
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î), comparativ cu sitagliptina	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Media diferenței modificării față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % Î), comparativ cu pioglitazona	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$

Într-un studiu clinic cu protocol dublu-orb, cu durata de 28 de săptămâni efectuat la adulți, asocierea exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a fost comparată cu exenatida cu eliberare prelungită și cu dapagliflozin, la pacienți care foloseau și metformin. Toate grupurile de tratament au prezentat reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial. Grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a prezentat reduceri mai mari ale HbA_{1c} față de momentul inițial comparativ cu grupurile cu exenatidă cu eliberare prelungită sau dapagliflozin administrate individual (Tabelul 7).

Asocierea dintre exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin a demonstrat o reducere a greutateii corporale semnificativ mai mare decât cu fiecare medicament în parte (Tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele unui studiu de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită și dapagliflozin comparativ cu exenatidă cu eliberare prelungită sau dapagliflozin administrate individual, în combinație cu metformin (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW
N	228	227	230
HbA_{1c} medie (%)			
Valoare inițială	9,3	9,3	9,3
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%	45	27	19
Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (\pm ES)^a			
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW
Modificarea concentrației plasmatice a glucozei la 2 ore post-prandial (mmol/l) (\pmES)^a	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Greutatea medie (kg)			
Valoarea inițială	92	89	91
Modificarea față de valoarea inițială (\pm ES) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între grupurile cu tratament combinat și fiecare medicament (95% Î)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW = o dată pe săptămână, QD = o dată pe zi, ES = eroarea standard, Î = intervalul de încredere, N = numărul de pacienți.

^a Media pătratică minimă ajustată (LS Medie) și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în Săptămâna 28 sunt modelate cu ajutorul unui model mixt cu măsurători repetate (MMRM), care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de valorile HbA_{1c} inițiale (< 9,0 % sau \geq 9,0 %), săptămâna și interacțiunea tratament în funcție de săptămână ca factori fiși și valorile inițiale ca factori covariați.

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

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea prematură a medicamentului de investigație.

Într-un studiu dublu-orb cu durată de 28 de săptămâni efectuat la adulți, exenatida cu eliberare prelungită asociată la insulină glargin cu sau fără metformin a fost comparată cu placebo adăugat la insulină glargin în monoterapie sau în asociere cu metformin. Doza de insulină glargin a fost stabilită astfel încât ținta glicemică *à jeun* să aibă valori între 4,0 și 5,5 mmol/l (72 până la 99 mg/dl). Exenatida cu eliberare prelungită a demonstrat superioritate față de placebo în ceea ce privește reducerea la 28 de săptămâni a HbA_{1c} față de momentul inițial (Tabelul 8).

Exenatida cu eliberare prelungită a avut rezultate superioare față de placebo în ceea ce privește scăderea greutății corporale în Săptămâna 28 (Tabelul 8).

Tabelul 8: Rezultatele unui studiu cu durată de 28 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită versus placebo în asociere cu insulină glargin cu sau fără metformin (pacienți din analiza cu intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg + insulină glargin^a	Placebo + insulină glargin^a
N	230	228

HbA_{1c} medie(%)		
La momentul inițial	8,5	8,5
Modificarea față de momentul inițial (\pm ES) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Proporția pacienților (%) care au realizat HbA_{1c} \leq7%^c	33*	7
Greutatea medie (kg)		
La momentul inițial	94	94
Modificarea față de momentul inițial (\pm ES) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Modificarea față de momentul inițial a glicemiei postprandiale la 2 ore (mmol/l) (\pm ES)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial între tratamente (95% Î)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = numărul de pacienți din fiecare grup de tratament, ES = eroarea standard, Î = interval de încredere, *valoarea $p < 0,001$ (ajustată pentru multiplicitate).

^aModificarea medie LS a dozei zilnice medii de insulină a fost de 1,6 unități în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și 3,5 unități în grupul cu placebo.

^bMediile LS ajustate și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea în Săptămâna 28 față de valorile inițiale au fost incluse într-un model mixt cu măsuri repetate (MMRM), care a avut ca factori ficși tratamentul, regiunea, categoriile valorilor HbA_{1c} inițiale ($< 9,0\%$ sau $\geq 9,0\%$), categoriile de utilizare a SU la momentul inițial (da versus nu), săptămâna și interacțiunea tratament în funcție de săptămână și valorile inițiale drept covariate. Modificarea absolută a glicemiei postprandiale la 2 ore în Săptămâna 28 a fost inclusă într-un model similar utilizând o metodă ANCOVA.

^cToți pacienții care nu au avut date asociate cu obiectivul au fost considerați non-respondenți.

^dDupă un test standard de toleranță la glucoză.

Analizele exclud măsurătorile din perioada după administrarea terapiei de salvare și după întreruperea prematură a medicației de studiu.

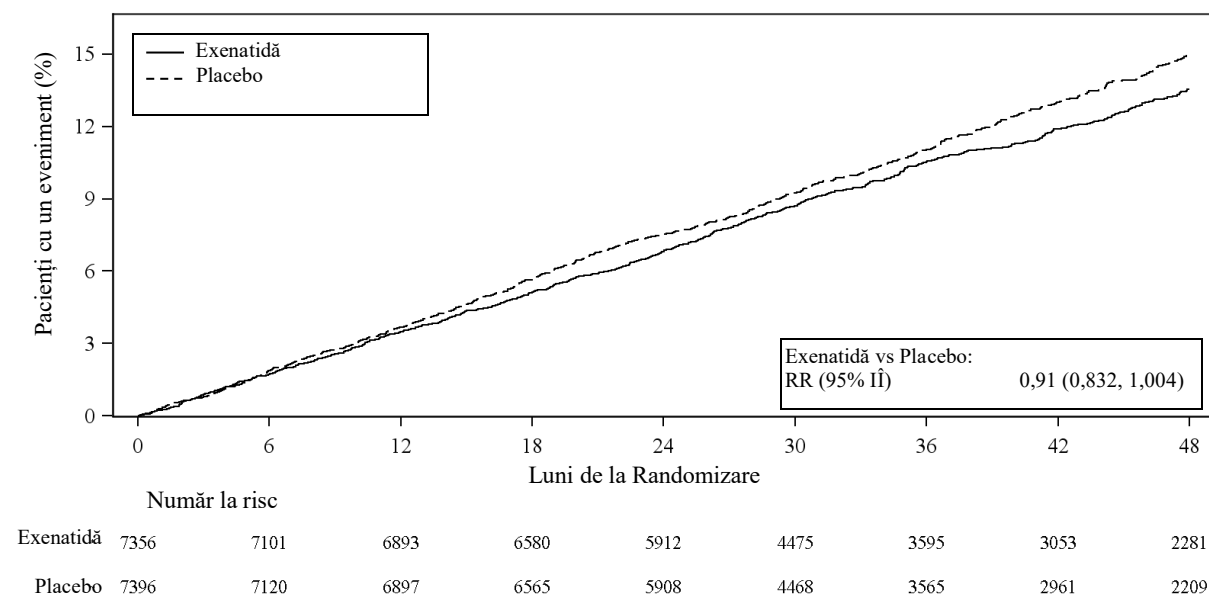
Evaluarea cardiovasculară

EXSCCEL a fost un studiu experimental cu obiectiv cardiovascular (CV) efectuat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 și orice nivel al riscului CV. Un total de 14752 pacienți au fost randomizați 1:1 fie la exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână, fie la placebo, adăugați la tratamentul obișnuit actual care putea include inhibitori SGLT2. Pacienții au fost monitorizați ca și în practica clinică de rutină pentru o perioadă mediană de 38,7 luni, cu o durată medie de tratament de 27,8 luni. Starea vitală a fost cunoscută la sfârșitul studiului pentru 98,9% și 98,8% dintre pacienții din grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și, respectiv, din grupul placebo. Vârsta medie la intrarea în studiu a fost de 62 de ani (cu 8,5% dintre pacienți ≥ 75 ani). Aproximativ 62% dintre pacienți au fost bărbați. Valoarea medie a IMC a fost de 32,7 kg / m², iar durata medie a diabetului a fost de 13,1 ani. Media HbA_{1c} a fost de 8,1%. Aproximativ 49,3% au avut insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [eRFG] ≥ 60 până la ≤ 89 ml / min / 1,73 m²) și 21,6% au avut insuficiență renală moderată (eRFG ≥ 30 până la < 59 ml / min / 1,73 m²). În ansamblu, 26,9% dintre pacienți nu au avut niciun eveniment CV anterior, 73,1% au avut cel puțin un eveniment CV anterior.

Obiectivul primar de siguranță (noninferioritate) și de eficacitatea (superioritate) în EXSCCEL a fost momentul până la prima confirmarea a unui eveniment cardiovascular major (MACE): deces cardiovascular (CV), infarct miocardic nonletal (IM) sau accident vascular cerebral nonletal. Mortalitatea din toate cauzele a fost obiectivul secundar inițial evaluat.

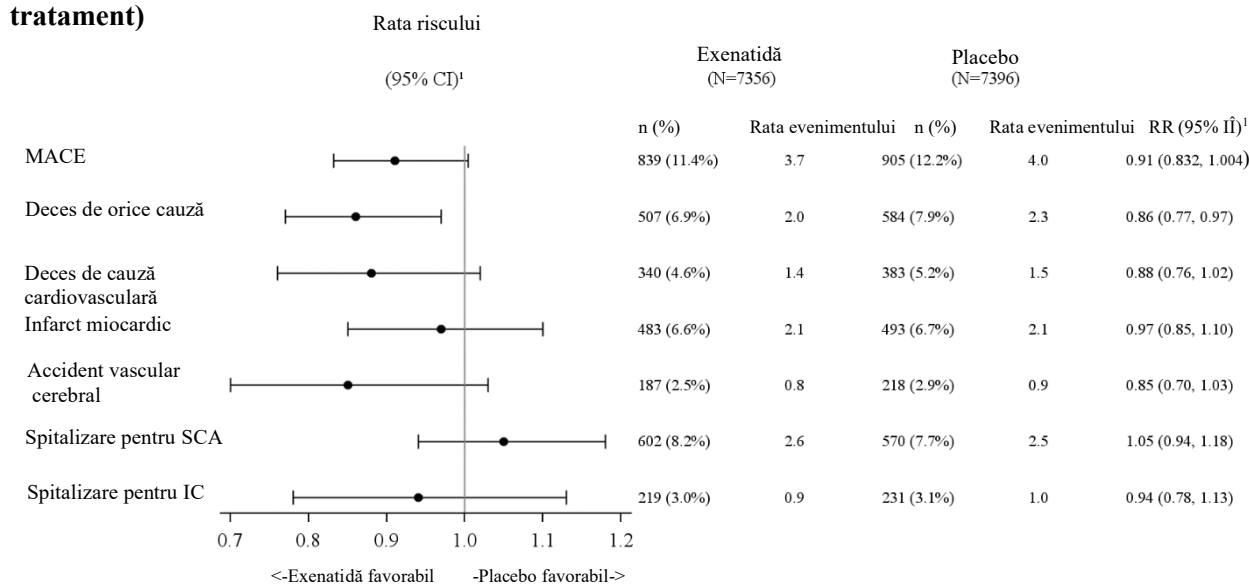
Exenatida cu eliberare prelungită nu a crescut riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugată la tratamentul obișnuit (RR: 0,91; 95% ÎÎ: 0,832, 1,004; P <0,001 pentru non-inferioritate); vezi Figura 1. Într-o analiză pe subgrupuri, pre-specificată în EXSCEL, RR pentru MACE a fost de 0,86 (ÎÎ 95%: 0,77–0,97) la pacienții cu eGFR inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m² și 1,01 (ÎÎ 95%: 0,86–1,19) la pacienții cu eGFR inițial < 60 mL/min/1,73 m². Rezultatele obiectivelor primare compozite și secundare cardiovasculare sunt prezentate în Figura 2.

Figura 1: Timpul până la prima evaluare MACE (pacienții în intenție-de-tratament)



RR = rata riscului, ÎÎ = intervalul de încredere

Figura 2: Forest Plot: Analiza obiectivelor primare și secundare (pacienții în intenție-de-tratament)



SCA = sindrom coronarian acut; ÎÎ = interval de încredere; CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; HR=RR=rata riscului MACE = evenimente cardiovasculare majore; IM = infarct miocardic; n = numărul de pacienți cu un eveniment; N = numărul pacienților aflați în grupul de tratament.

¹ RR (activ/placebo) și ÎÎ se bazează pe modelul de analiza Cox de regresie proporțională a riscului, stratificat prin eveniment CV precedent, cu grupul tratat doar ca variabilă explicativă.

Nevoia de medicamente antihiperglicemice suplimentare a fost redusă cu 33% în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită (incidență ajustată la expunere de 10,5 la 100 pt-an) comparativ cu grupul placebo (incidență ajustată la expunere de 15,7 la 100 pt-an). O reducere a HbA1c a fost observată pe

parcursul studiului, cu o diferență generală de tratament de 0,53% (exenatidă cu eliberare prelungită față de placebo).

Greutatea corporală

O reducere a greutății corporale comparativ cu momentul inițial a fost observată în toate studiile cu exenatidă cu eliberare prelungită. Reducerea greutății corporale a fost observată independent de apariția simptomelor de greață, deși reducerea a fost mai mare în grupul care a prezentat greață (reducerea medie de -1,9 kg până la -5,2 kg la pacienții care au prezentat greață, față de -1,0 kg până la -2,9 kg la cei fără greață).

Glucoza plasmatică/serică

Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificative ale concentrației glucozei plasmatice/serice în condiții de repaus alimentar, aceste reduceri fiind observate cel mai devreme după 4 săptămâni. În studiul cu insulină glargin controlat cu placebo, modificarea glicemiei *à jeun* în Săptămâna 28 față de momentul inițial a fost de -0,7 mmol/l în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și -0,1 mmol/l în grupul cu placebo. Reduceri suplimentare ale concentrațiilor postprandiale au fost de asemenea observate. Îmbunătățirea concentrațiilor plasmatică ale glucozei în condiții de repaus alimentar s-a menținut pe durata a 52 de săptămâni pentru ambele formulații de exenatidă cu eliberare prelungită.

Funcția beta-celulară

Studiile clinice cu exenatidă cu eliberare prelungită au indicat o îmbunătățire a funcției beta-celulare, folosind măsuri cum ar fi modelul homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-B). Durabilitatea efectului asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

Tensiunea arterială

O reducere a tensiunii arteriale sistolice a fost observată în studiile cu exenatidă cu eliberare prelungită (0,8 mmHg până la 4,7 mmHg). În studiul comparativ de 30 de săptămâni cu comparator exenatidă cu eliberare imediată, atât exenatidă cu eliberare prelungită, cât și exenatidă cu eliberare imediată au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică comparativ cu valoare inițială ($4,7 \pm 1,1$ mmHg și respectiv $3,4 \pm 1,1$ mmHg), diferența între grupurile de tratament nefiind semnificativă. Reducerea tensiunii sistolice s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

În studiul cu insulină glargin controlat cu placebo, modificarea tensiunii arteriale sistolice în Săptămâna 28 față de momentul inițial a fost de -2,6 mmHg în grupul cu exenatidă cu eliberare prelungită și -0,7 mmHg în grupul cu placebo.

Tratamentul cu exenatidă cu eliberare prelungită în combinație cu dapagliflozin a determinat în Săptămâna 28 o modificare medie semnificativă a tensiunii arteriale sistolice, în sensul reducerii cu $-4,3 \pm 0,8$ mmHg comparativ cu o reducere de $-1,2 \pm 0,8$ mmHg cu exenatida cu eliberare prelungită ($p < 0,01$) și cu $-1,8 \pm 0,8$ mmHg cu dapagliflozin ($p < 0,05$).

Parametri lipidici

Exenatidă cu eliberare prelungită nu a prezentat efecte negative asupra parametrilor lipidici.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța exenatidei cu eliberare prelungită 2 mg o dată pe săptămână sau placebo au fost evaluate într-un studiu randomizat, cu protocol dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, tratați prin dietă și exerciții fizice în asociere sau nu cu o doză stabilă de medicamente antidiabetice orale și/sau insulină. Exenatida cu eliberare prelungită a fost superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} după 24 de săptămâni (Tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele unui studiu de 24 de săptămâni cu exenatidă cu eliberare prelungită versus placebo la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste (pacienți în intenție-de-tratament)

	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW	Placebo QW
Populația în intenție de tratament (N)	58	24
HbA_{1c} medie (%)		
Valoarea inițială	8,11	8,22
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (Î 95%) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Valoarea medie a concentrației plasmatice a glicemiei bazale (mmol/l)		
Valoarea inițială	9,24	9,08
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (Î 95%) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Greutatea medie (kg)		
Valoarea inițială	100,33	96,96
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferența medie a modificării față de momentul inițial vs. placebo (Î 95%) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Procentul pacienților care au obținut HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

^a Media LS ajustată și diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale la fiecare vizită sunt modelate cu ajutorul unui MMRM care include grupul de tratament, regiunea geografică, vizita, interacțiunea dintre grupul de tratament și vizită, valoarea HbA_{1c} inițială și interacțiunea dintre valoarea HbA_{1c} inițială și vizită ca efecte fixe, folosind o matrice de covarianță nestructurată.

^b Media LS ajustată și diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale la fiecare vizită sunt modelate cu ajutorul unui MMRM care include grupul de tratament, regiunea, vizita, interacțiunea dintre grupul de tratament și vizită, valoarea inițială, valoarea HbA_{1c} la screening (< 9,0% sau ≥ 9,0%) și interacțiunea dintre valoarea HbA_{1c} inițială și vizită ca efecte fixe, folosind o matrice de covarianță nestructurată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile de absorbție ale exenatidei reflectă proprietățile de eliberare prelungită ale formei farmaceutice de exenatidă cu eliberare prelungită. Odată absorbită în circulație, exenatida este distribuită și eliminată conform proprietăților ei farmacocinetice cunoscute (așa cum sunt descrise în această secțiune).

Absorbție

După administrarea săptămânală a 2 mg de Bydureon BCise, concentrațiile medii de exenatidă depășesc concentrațiile minime eficace (~50 pg/ml) în 2 săptămâni, cu o creștere progresivă în concentrațiile plasmatiche medii de exenatidă până în Săptămâna 8. Ulterior, concentrații de exenatidă de aproximativ 153-208 pg/ml au fost menținute, indicând că s-a obținut starea de echilibru. Concentrațiile de echilibru de exenatidă sunt menținute pe parcursul intervalului de o săptămână dintre doze, cu fluctuații minimale față de această concentrație terapeutică medie.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție al exenatidei după administrarea subcutanată a unei doze unice de exenatidă este 28 l.

Metabolizare și eliminare

Studiile nonclinice au arătat că exenatida se elimină predominant prin filtrare glomerulară, cu degradare proteolitică ulterioară. Clearance-ul aparent mediu al exenatidei este 9 l/oră. Aceste caracteristici farmacocinetice ale exenatidei sunt independente de doză. La aproximativ 10 săptămâni după întreruperea terapiei cu exenatidă cu eliberare prelungită, concentrațiile medii plasmatiche de exenatidă au scăzut sub concentrațiile minime detectabile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost observate diferențe semnificative în concentrațiile de exenatidă în starea de echilibru sau în ceea ce privește tolerabilitatea la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (RFGe 30-89 ml/min/1,73 m²) care au primit Bydureon BCise, comparativ cu cei cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică. Exenatida este eliminată în principal prin rinichi, ca atare nu se anticipează ca insuficiența hepatică să afecteze concentrațiile sanguine ale exenatidei.

Sexul, originea etnică și greutatea corporală

Sexul, originea etnică și greutatea corporală nu au influență relevantă clinic asupra farmacocineticii exenatidei.

Vârstnici

La vârstnici, datele obținute din studii controlate, pe termen lung sunt limitate, dar nu sugerează modificări importante ale expunerii la exenatidă odată cu înaintarea în vârstă până la aproximativ 75 ani.

Într-un studiu de farmacocinetică la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, administrarea exenatidei cu eliberare imediată (10 μg) a determinat o creștere medie a ASC pentru exenatidă cu 36% la 15 subiecți cu vârste cuprinse între 75 și 85 de ani comparativ cu ASC obținută în cazul a 15 subiecți cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani, posibil având legătură cu o funcție renală scăzută în grupa de vârstă mai mare (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Analiza farmacocinetică populațională la adolescenți și copii cu titru mic ADA, cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, a demonstrat că administrarea de exenatidă cu eliberare prelungită (2 mg) a condus la o expunere similară cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea efectuate cu exenatidă cu eliberare imediată sau cu exenatidă cu eliberare prelungită.

Au fost observate tumori tiroidiene la șobolani și șoareci cărora li s-au administrat agoniști de receptori GLP-1 cu durată lungă de acțiune. Într-un studiu de carcinogenitate la șobolani, cu durata de 2 ani, cu exenatidă cu eliberare prelungită, a fost observată o creștere a incidenței adenoamelor cu celule C și a carcinoamelor cu celule C la doze ≥ 2 ori față de expunerea sistemică la om, pe baza ASC. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută în prezent.

Studiile la animale cu exenatidă nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea; dozele mari de exenatidă au produs efecte scheletice și reducerea creșterii fetale și neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

poli (D,L lactid co-glicolidă)
zaharoză

Agent de transport

trigliceride cu lanț mediu

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Pen-ul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

Pen-ul trebuie păstrat orizontal.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Suspensia este ambalată într-un cartuș de sticlă de tip I de 2 ml, sigilat la un capăt cu sigiliu/capac de cauciuc (bromobutil), iar la celălalt capăt se găsește un piston de cauciuc (bromobutil). Produsul medicamentos final include cartușul cu suspensie asamblat în dispozitivul pen. Pen-ul conține un ac integrat.

Ambalaj cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise) și un ambalaj multiplu conținând 12 (3 ambalaje a 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stiloul injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie să fie instruiți de către profesioniștii din domeniul sănătății.

Pen-ul BCise trebuie scos de la frigider și păstrat în poziție orizontală cel puțin 15 minute înainte de injectare. Suspensia trebuie amestecată agitând puternic timp de cel puțin 15 secunde. Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Suspensia trebuie folosită doar dacă este amestecată uniform, de culoare albă până la albă-cenușie și tulbure, fără să se observe medicament de culoare albă pe margine, la baza sau în partea de sus a ferestrei pen-ului. După ce suspensia este amestecată complet, pașii de pregătire trebuie finalizați imediat și suspensia injectată subcutanat. Pentru informații suplimentare privind suspensia și administrarea, vă rugăm să citiți prospectul și „Instrucțiunile pentru utilizator”.

Pacientul trebuie instruit să arunce pen-ul în condiții de siguranță, cu acul atașat, după fiecare injecție.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/005-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iunie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili de eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - 4 dispozitive cu doză unică

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon conține exenatidă 2 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Solvent:

carmeloză sodică

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat

fosfat disodic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Fiecare cutie conține 4 dispozitive cu doză unică:

1 dispozitiv cu doză unică conține:

1 flacon cu 2 mg exenatidă

1 seringă preumplută cu 0,65 ml de solvent

1 adaptor pentru flacon

2 ace pentru injectare

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Administrare subcutanată.

Bydureon trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERIOARĂ, AMBALAJ MULTIPLU 3 x (4 dispozitive cu doză unică) – fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)

Fiecare flacon conține exenatidă 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Solvent:

carmeloză sodică

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat

fosfat disodic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Componentă a unui ambalaj multiplu 3 x (4 dispozitive cu doză unică). A nu se vinde separat.

Fiecare cutie conține 4 dispozitive cu doză unică:

1 dispozitiv cu doză unică:

1 flacon cu 2 mg exenatidă

1 seringă preumplută cu 0,65 ml de solvent

1 adaptor pentru seringă

2 ace pentru injectare

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Administrare subcutanată.

Bydureon trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor .

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR MULTIPLU - 3 X (4 DISPOZITIVE CU DOZĂ UNICĂ) – INCLUSIV CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)

Fiecare flacon conține exenatidă 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

Poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Solvent:

carmeloză sodică

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat

fosfat disodic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Ambalaj cu multiple cutii 3 x (4 dispozitive cu doză unică). A nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Administrare subcutanată.

Bydureon trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor .

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere pentru injecție
exenatidă
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca AB

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SOLVENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Bydureon

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

0,65 ml

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca AB

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (AMBALAJ CU 4 STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) PREUMPLUTE CU DOZĂ UNICĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut
exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține exenatidă 2 mg. După reconstituire, doza eliberată este 2 mg/0,65 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Solvent:

carmeloză sodică

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat

fosfat disodic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

4 stilouri injectabile (pen-uri) preumplute, cu doză unică

1 ac de rezervă pentru injectare

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Administrare subcutanată

Pentru o singură utilizare

Bydureon trebuie injectat imediat după reconstituire.

O dată pe săptămână

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut / Stilourile injectoare (pen-urile) preumplute poate/pot fi păstrat(e) până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERIOARĂ AMBALAJ MULTIPLU 3 x (4 stilouri injectoare (pen-uri) cu doză unică) – fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut
exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține exenatidă 2 mg. După reconstituire, doza eliberată este 2 mg/0,65 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Solvent:

carmeloză sodică

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat

fosfat disodic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, cu doză unică. Componentă a unui ambalaj multiplu, a nu se vinde separat.

1 ac de rezervă pentru injectare

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Administrare subcutanată.

Pentru o singură utilizare

Bydureon trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut / Stilourile injectoare (pen-urile) preumplute poate/pot fi păstrat(e) până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR MULTIPLU 3 X (4 STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) CU DOZĂ UNICĂ) – INCLUSIV CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut
exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține exenatidă 2 mg. După reconstituire, doza eliberată este 2 mg/0,65 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

Poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Solvent:

carmeloză sodică

clorură de sodiu

polisorbato 20

fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat

fosfat disodic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Ambalaj cu multiple cutii: 12 (3 ambalaje de câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, cu doză unică

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Administrare subcutanată

Pentru o singură utilizare

Bydureon trebuie injectat imediat după reconstituire.

O dată pe săptămână

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut / Stilourile injectoare (pen-urile) preumplute poate/pot fi păstrat(e) până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE BANDA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
exenatidă
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca AB

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (AMBALAJ CU 4 STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) PREUMPLUTE CU DOZĂ UNICĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare stilou injector (pen) preumplut eliberează o doză de 2 mg exenatidă în 0,85 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Agent de transport

trigliceride cu lanț mediu (MCT)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

4 stiloouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise)

BCise

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Numai de unică folosință

O dată pe săptămână

A se agita puternic înainte de utilizare.

Bydureon trebuie injectat imediat după amestecare și pregătire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie păstrat orizontal.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bydureon bcise

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERIOARĂ, AMBALAJ MULTIPLU CU 3 X (4 STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) PREUMPLUTE CU DOZĂ UNICĂ) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare stilou injector (pen) preumplut eliberează o doză de 2 mg exenatidă în 0,85 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Agent de transport

Trigliceride cu lanț mediu (MCT)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise). Componentă a unui ambalaj multiplu, a nu se comercializa separat.

BCise

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Numai de unică folosință

O dată pe săptămână

A se agita puternic înainte de utilizare.

Bydureon trebuie injectat imediat după amestecare și pregătire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie păstrat orizontal.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bydureon bcise

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR MULTIPLU - 3 X (4 STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) PREUMPLUTE CU DOZĂ UNICĂ) – INCLUSIV CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut exenatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)

Fiecare stilou injector (pen) preumplut eliberează o doză de 2 mg exenatidă în 0,85 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere

Poli (D, L lactid co-glicolidă)

zaharoză

Agent de transport

Trigliceride cu lanț mediu (MCT)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise) BCise

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se urma Instrucțiunile pentru utilizator pentru pregătirea și injectarea dozei.

Numai de unică folosință

O dată pe săptămână

A se agita puternic înainte de utilizare.

Bydureon trebuie injectat imediat după amestecare și pregătire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie păstrat orizontal.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/696/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bydureon bcise

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE BANDA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
exenatidă
SC
BCise

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca AB

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bydureon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bydureon
3. Cum să utilizați Bydureon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bydureon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bydureon și pentru ce se utilizează

Bydureon conține substanța activă exenatidă. Este un medicament injectabil utilizat pentru a îmbunătăți controlul glicemiei la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2.

Acest medicament se utilizează în asociere cu alte medicamente antidiabetice: metformin, derivați de sulfoniluree, tiazolidindione (terapia în asociere cu tiazolidindione a fost studiată doar la pacienți adulți), inhibitori SGLT2 și/sau insulină cu acțiune prelungită. Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament ca medicament suplimentar care să ajute la controlul glicemiei. Continuați să urmați planul dumneavoastră de alimentație și exerciții fizice.

Aveți diabet zaharat din cauză că organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul zahărului din sânge sau pentru că organismul dumneavoastră nu poate să utilizeze insulina în mod corespunzător. Acest medicament ajută organismul dumneavoastră să crească producția de insulină când nivelul de zahăr din sânge este crescut.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bydureon

Nu utilizați Bydureon

- Dacă sunteți alergic la exenatidă sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Bydureon, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet, în legătură cu următoarele:

- Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree, deoarece se poate produce scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Controlați valorile zahărului din sânge cu

- regularitate. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta de diabet în cazul în care nu sunteți sigur dacă vreunul din celelalte medicamente pe care le luați conțin o sulfoniluree.
- Dacă aveți diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză diabetică, întrucât acest medicament nu trebuie utilizat.
 - Cum să injectați acest medicament. Acest medicament trebuie injectat în piele și nu în venă sau în mușchi.
 - Dacă aveți probleme grave cu golirea stomacului (incluzând o pareză gastrică) sau cu digestia alimentelor, utilizarea acestui medicament nu este recomandată. Substanța activă din acest medicament încetinește golirea stomacului, astfel că alimentele trec mai încet prin stomac.
 - Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată o inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct. 4).
 - Dacă pierdeți rapid în greutate (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) vorbiți cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru ar putea cauza probleme, precum pietre la vezica biliară.
 - Dacă aveți o boală renală severă sau faceți dializă, întrucât utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Bydureon nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizat ca înlocuitor pentru aceasta.

Copii și adolescenți

Bydureon poate fi utilizat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu există date disponibile pentru utilizarea acestui medicament la copiii cu vârsta sub 10 ani.

Bydureon împreună cu alte medicamente

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special:

- alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, ca medicamente care acționează ca Bydureon (de exemplu: liraglutida sau alte medicamente care conțin exenatidă), întrucât administrarea acestor medicamente cu Bydureon nu este recomandată.
- medicamente utilizate pentru subțierea sângelui (anticoagulante), de exemplu warfarină, deoarece veți avea nevoie de monitorizare suplimentară ale modificărilor INR (o măsură a subțierii sângelui) în timpul tratamentului cu acest medicament.
- un medicament care conține o sulfoniluree, deoarece poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie) atunci când se combină cu Bydureon.
- dacă folosiți insulină, medicul dumneavoastră vă va spune cum să reduceți doza de insulină și vă va recomanda să vă măsurați mai des concentrația de zahăr din sânge, pentru a evita hiperglicemia (concentrații crescute ale zahărului în sânge) și cetoacidoza diabetică (o complicație a diabetului zaharat, care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza deoarece există o cantitate mult prea mică de insulină).

Sarcina și alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament poate să dăuneze copilului nenăscut încă, prin urmare nu trebuie utilizat în sarcină și cu cel puțin trei luni înainte de o sarcină planificată.

Nu se știe dacă exenatida trece în lapte. Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă, alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să utilizați metode contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree, poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Hipoglicemia poate reduce capacitatea de concentrare. Vă rugăm să aveți în

vedere această problemă posibilă în toate situațiile în care v-ați putea expune riscului pe dumneavoastră sau pe alții (de exemplu: conducând mașina sau folosind un utilaj).

Informații importante privind unele componente ale Bydureon

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză fiind practic “fără sodiu”.

3. Cum să utilizați Bydureon

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să injectați acest medicament o dată pe săptămână, în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor.

Trebuie să injectați acest medicament în piele (injecție subcutanată), în zona stomacului (abdomen), în porțiunea superioară a piciorului (coapsă) sau în partea superioară posterioară a brațului. Nu injectați în venă sau mușchi.

În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă a corpului, asigurați-vă că alegeți un loc diferit pentru injecție în zona respectivă.

Nu amestecați niciodată insulina cu Bydureon în aceeași injecție. Dacă este nevoie să vă administrați ambele tratamente în același timp, utilizați două injecții separate. Puteți să le administrați pe ambele în aceeași zonă (de exemplu, la nivelul abdomenului), dar nu trebuie să faceți injecțiile una în apropierea celeilalte.

Controlați valorile zahărului din sânge cu regularitate, este important în mod deosebit dacă utilizați o sulfoniluree.

Urmați „Instrucțiunile pentru utilizator” din cutie pentru a vă injecta Bydureon

Medicul sau asistenta dumneavoastră de diabet trebuie să vă învețe cum să vă injectați acest medicament înainte de a-l utiliza prima oară.

Înainte de a începe, verificați că lichidul din seringă este limpede, fără particule. După omogenizare utilizați suspensia numai dacă amestecul este alb până la alb cenușiu și tulbure. Dacă observați pulbere uscată pe pereții sau la baza flaconului, medicamentul NU este amestecat bine. Agitați puternic până se omogenizează bine.

Trebuie să injectați acest medicament imediat după amestecarea pulberii și a solventului.

Utilizați un ac de injecție nou pentru fiecare injecție și îndepărtați-l cu grijă după fiecare utilizare, așa cum v-a sfătuit medicul dumneavoastră sau asistenta de diabet.

Dacă utilizați mai mult Bydureon decât trebuie

Dacă utilizați acest medicament mai mult decât trebuie, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical. Utilizarea în exces a acestui medicament poate provoca greață, vărsături, amețeli, sau simptome ale scăderii zahărului din sânge (vezi pct. 4).

Dacă uitați să utilizați Bydureon

Ar trebui să alegeți o zi în care să vă faceți întotdeauna injecția de Bydureon.

Dacă uitați să vă administrați o doză și mai sunt 3 zile sau mai mult până la următoarea doză planificată, atunci administrați-vă doza omisă cât mai curând posibil. Pentru următoarea injecție, puteți reveni la ziua de injectare aleasă inițial.

Dacă uitați să vă administrați o doză și au mai rămas 1 sau 2 zile până la următoarea doză planificată, săriți peste doza uitată și administrați-vă următoarea doză ca de obicei, în ziua planificată. De asemenea, puteți schimba ziua de administrare, atât timp cât v-ați administrat ultima doză cu 3 zile sau mai multe înainte.

Nu vă administrați două doze de Bydureon la distanță mai mică de 3 zile una de cealaltă.

Dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat toată doza de Bydureon

Dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat toată doza, nu vă injectați altă doză din acest medicament, administrați-vă doza săptămâna următoare, cum era planificat.

Dacă încetați să utilizați Bydureon

Dacă simțiți că ar trebui să opriți utilizarea acestui medicament, vă rugăm consultați mai întâi medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea acestui medicament aceasta poate afecta nivelul zahărului din sângele dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare în legătură cu acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice severe (anafilaxie) au fost raportate rar (pot afecta mai puțin de 1 utilizator din 1000).

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați simptome ca

- Umflarea feței, limbii sau gâtului (angioedem)
- Hipersensibilitate (erupții trecătoare pe piele, mâncărime și umflare a gâtului, feței, gurii sau faringelui)
- Dificultăți de înghițire
- Urticarie și dificultăți de respirație

Cazuri de inflamare a pancreasului (pancreatită) au fost raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 de persoane) la pacienții tratați cu acest medicament. Pancreatita poate fi o afecțiune medicală gravă, care poate pune viața în pericol.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut pancreatită, pietre la vezica biliară, alcoolism sau trigliceridele foarte crescute. Aceste afecțiuni medicale pot crește riscul de apariție a pancreatitei sau ca această boală să apară din nou, fie că utilizați sau nu acest medicament.
- **OPRIȚI** administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți **dureri severe și persistente** în zona stomacului, însoțite sau nu de vărsături, deoarece este posibil să aveți o inflamație a pancreasului (pancreatită).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- greață (greața apare cel mai frecvent când se începe tratamentul cu acest medicament, dar scade în timp la majoritatea pacienților)
- diaree
- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**.

Când acest medicament este administrat împreună cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**, pot să apară episoade de scădere a zahărului din sânge (hipoglicemie, în general ușoară până la moderată). Când utilizați acest medicament, s-ar putea să fie necesară reducerea dozei medicamentului cu sulfoniluree pe care îl luați. Semnele și simptomele hipoglicemiei (scăderii zahărului din sânge) pot să

includă dureri de cap, somnolență, slăbiciune, amețeală, confuzie, iritabilitate, senzație de foame, bătăi rapide ale inimii, transpirații și senzație de nervozitate. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați scăderea zahărului din sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu insulină
- amețeală
- durere de cap
- vărsături
- pierderea energiei și forței
- oboseală (fatigabilitate)
- constipație
- durere în zona stomacului
- balonare
- indigestie
- flatulență (eliminarea de gaze)
- arsuri în capul pieptului
- scăderea poftei de mâncare

Acest medicament poate reduce pofta de mâncare, cantitatea de mâncare pe care o ingerați și greutatea. Spuneți-i medicului dacă slăbiți prea repede (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) deoarece acest lucru ar putea cauza probleme, precum pietre la vezica biliară.

- reacții la locul injectării

Dacă aveți o reacție la locul de injectare (roșeață, erupții cutanate sau mâncărime) puteți să vă adresați medicului pentru a vă recomanda ceva care să vă amelioreze semnele și simptomele. Puteți vedea sau simți un mic nodul sub piele după injecție; ar trebui să treacă după 4 până la 8 săptămâni. Nu e nevoie să opriți tratamentul.

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- reducere a funcției renale
- deshidratare, uneori cu o reducere a funcției rinichilor
- obstrucție intestinală (blocaj în intestine)
- răgâieli
- gust neobișnuit în gură
- transpirații excesive
- căderea părului
- somnolență
- o întârziere a golirii stomacului
- vezică biliară inflamată
- pietre la nivelul vezicii biliare

Reacții adverse rare :

- senzație de nervozitate

Cu frecvență necunoscută (cu o frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În plus **alte reacții adverse** au fost raportate:

- sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit, din cauza valorilor mici ale numărului de trombocite.
- modificări în INR (o măsură a subțierii sângelui) au fost raportate când acest medicament a fost administrat împreună cu warfarina.
- reacții ale pielii la locul injectării după injectarea de exenatidă. Acestea includ: cavitate cu puroi (abces) și zonă umflată sau roșie a pielii, caldă și sensibilă (celulita).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bydureon

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, care este înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni la o temperatură de sub 30°C, înainte de utilizare.
Păstrați în ambalajul inițial pentru a fi protejat de lumină.
Aruncați orice dispozitiv Bydureon care a fost congelat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bydureon

- Substanța activă este exenatidă. Fiecare flacon conține exenatidă 2 mg.
- Celelate ingrediente sunt:
- În pulbere: poli D,L lactid co-glicolidă și zaharoză.
- În solvent: carmeloză de sodiu, clorură de sodiu, polisorbitat 20, fosfat dihidrogenat de sodiu, monohidrat, fosfat disodic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Bydureon și conținutul ambalajului:

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Pulberea este albă până la albă cenușie și solventul este limpede, incolor până la galben pal sau maro pal.

Fiecare dispozitiv cu doză unică constă într-un flacon conținând 2 mg de exenatidă pulbere, o seringă preumplută conținând 0,65 ml de solvent, un adaptor pentru flacon și două ace pentru injectare. Un ac este de rezervă.

Acest medicament se găsește în cutii cu 4 dispozitive unice de administrare sau 3 cutii cu 4 dispozitive cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 10 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut exenatidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bydureon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bydureon
3. Cum să utilizați Bydureon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bydureon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bydureon și pentru ce se utilizează

Bydureon conține substanța activă exenatidă. Este un medicament injectabil utilizat pentru a îmbunătăți controlul glicemiei la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2.

Acest medicament se utilizează în asociere cu alte medicamente antidiabetice: metformin, derivați de sulfoniluree, tiazolidindione (terapia în asociere cu tiazolidindione a fost studiată doar la pacienți adulți), inhibitori SGLT2 și/sau insulină cu acțiune prelungită. Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament ca medicament suplimentar care să ajute la controlul glicemiei. Continuați să urmați planul dumneavoastră de alimentație și exerciții fizice.

Aveți diabet zaharat din cauză că organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul zahărului din sânge sau pentru că organismul dumneavoastră nu poate să utilizeze insulina în mod corespunzător. Acest medicament ajută organismul dumneavoastră să crească producția de insulină când nivelul de zahăr din sânge este crescut.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bydureon

Nu utilizați Bydureon

- Dacă sunteți alergic la exenatidă sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Bydureon, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet, în legătură cu următoarele:

- Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree, deoarece se poate produce scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Controlați valorile zahărului din sânge cu

- regularitate. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta de diabet în cazul în care nu sunteți siguri dacă vreunul din celelalte medicamente pe care le luați conțin o sulfoniluree.
- Dacă aveți diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză diabetică, întrucât acest medicament nu trebuie utilizat.
 - Cum să injectați acest medicament. Acest medicament trebuie injectat în piele și nu în venă sau în mușchi.
 - Dacă aveți probleme grave cu golirea stomacului (incluzând o pareză gastrică) sau cu digestia alimentelor, utilizarea acestui medicament nu este recomandată. Substanța activă din acest medicament încetinește golirea stomacului, astfel că alimentele trec mai încet prin stomac.
 - Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată o inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct.4).
 - Dacă pierdeți rapid în greutate (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) vorbiți cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru poate ar putea cauza probleme, precum pietre la vezica biliară.
 - Dacă aveți o boală renală severă sau faceți dializă, întrucât utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Bydureon nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizat ca înlocuitor pentru aceasta.

Copii și adolescenți

Bydureon poate fi utilizat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu există date disponibile pentru utilizarea acestui medicament la copiii cu vârsta sub 10 ani.

Bydureon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special:

- alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, ca medicamente care acționează ca Bydureon (de exemplu: liraglutida sau alte medicamente care conțin exenatidă), întrucât administrarea acestor medicamente cu Bydureon nu este recomandată.
- medicamente utilizate pentru subțierea sângelui (anticoagulante), de exemplu warfarină, deoarece veți avea nevoie de monitorizare suplimentară ale modificărilor INR (o măsură a subțierii sângelui) în timpul tratamentului cu acest medicament.
- un medicament care conține o sulfoniluree, deoarece poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie) atunci când se combină cu Bydureon.
- dacă folosiți insulină, medicul dumneavoastră vă va spune cum să reduceți doza de insulină și vă va recomanda să vă măsurați mai des concentrația de zahăr din sânge, pentru a evita hiperglicemia (concentrații crescute ale zahărului în sânge) și cetoacidoza diabetică (o complicație a diabetului zaharat, care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza deoarece există o cantitate mult prea mică de insulină).

Sarcina și alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament poate să dăuneze copilului nenăscut încă, prin urmare nu trebuie utilizat în sarcină și cu cel puțin trei luni înainte de o sarcină planificată.

Nu se știe dacă exenatida trece în lapte. Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă, alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să utilizați metode contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree, poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Hipoglicemia poate reduce capacitatea de concentrare. Vă rugăm să aveți în

vedere această problemă posibilă în toate situațiile în care v-ați putea expune riscului pe dumneavoastră sau pe alții (de exemplu: conducând mașina sau folosind un utilaj).

Informații importante privind unele componente ale Bydureon

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză fiind practic “fără sodiu”.

3. Cum să utilizați Bydureon

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să injectați acest medicament o dată pe săptămână, în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor.

Trebuie să injectați acest medicament în piele (injecție subcutanată), în zona stomacului (abdomen), în porțiunea superioară a piciorului (coapsă) sau în partea superioară posterioară a brațului. Nu injectați în venă sau mușchi.

În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă a corpului, asigurați-vă că alegeți un loc diferit pentru injecție în zona respectivă.

Nu amestecați niciodată insulina cu Bydureon în aceeași injecție. Dacă este nevoie să vă administrați ambele tratamente în același timp, utilizați două injecții separate. Puteți să le administrați pe ambele în aceeași zonă (de exemplu, la nivelul abdomenului), dar nu trebuie să faceți injecțiile una în apropierea celeilalte.

Controlați valorile zahărului din sânge cu regularitate, este important în mod deosebit dacă utilizați o sulfoniluree.

Urmați “Instrucțiunile pentru utilizator” din cutie pentru a vă injecta Bydureon

Medicul sau asistenta dumneavoastră trebuie să vă învețe cum să vă injectați acest medicament înainte de a-l utiliza prima oară.

Scoateți din frigider un stilou injector (pen) și lăsați-l la temperatura camerei pentru cel puțin 15 minute.

Înainte de a începe, verificați că lichidul din stiloul injector (pen) este limpede, fără particule. După amestecarea lichidului cu pulberea, utilizați suspensia numai dacă amestecul este alb până la alb cenușiu și tulbure. Dacă observați pulbere uscată pe pereții sau la baza stiloului injector (pen-ului), medicamentul NU este amestecat bine. Loviți-l ușor, dar ferm până se omogenizează bine.

Trebuie să injectați acest medicament imediat după amestecarea pulberii și a solventului.

Utilizați un stilou injector (pen) nou pentru fiecare injecție. Aruncați seringă cu acul atașat, conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau asistenta de diabet.

Dacă utilizați mai mult Bydureon decât trebuie

Dacă utilizați acest medicament mai mult decât trebuie, vă rugăm să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical. Utilizarea în exces a acestui medicament poate provoca greață, vărsături, amețeli, sau simptome ale scăderii zahărului din sânge (vezi pct. 4).

Dacă uitați să utilizați Bydureon

Ar trebui să alegeți o zi în care să vă faceți întotdeauna injecția de Bydureon.

Dacă uitați să vă administrați o doză și mai sunt 3 zile sau mai mult până la următoarea doză planificată, atunci administrați-vă doza omisă cât mai curând posibil. Pentru următoarea injecție, puteți reveni la ziua de injecție aleasă inițial.

Dacă uitați să vă administrați o doză și au mai rămas 1 sau 2 zile până la următoarea doză planificată, săriți peste doza uitată și administrați-vă următoarea doză ca de obicei, în ziua planificată. De asemenea, puteți schimba ziua de administrare, atât timp cât v-ați administrat ultima doză cu 3 zile sau mai multe înainte.

Nu vă administrați două doze de Bydureon la distanță mai mică de 3 zile una de cealaltă.

Dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat toată doza de Bydureon

Dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat toată doza, nu vă injectați altă doză din acest medicament, administrați-vă doza săptămâna următoare, cum era planificat.

Dacă încetați să utilizați Bydureon

Dacă simțiți că ar trebui să opriți utilizarea acestui medicament, vă rugăm consultați mai întâi medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea acestui medicament aceasta poate afecta nivelul zahărului din sângele dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare în legătură cu acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice severe (anafilaxie) au fost raportate rar (pot afecta mai puțin de 1 utilizator din 1000).

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați simptome ca

- Umflarea feței, limbii sau gâtului (angioedem)
- Hipersensibilitate (erupții trecătoare pe piele, mâncărime și umflare a gâtului, feței, gurii sau faringelui)
- Dificultăți de înghițire
- Urticarie și dificultăți de respirație

Cazuri de inflamare a pancreasului (pancreatită) au fost raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) la pacienții tratați cu acest medicament. Pancreatita poate fi o afecțiune medicală gravă, care poate pune viața în pericol.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut pancreatită, pietre la vezica biliară, alcoolism sau trigliceridele foarte crescute. Aceste afecțiuni medicale pot crește riscul de apariție a pancreatitei sau ca această boală să apară din nou, fie că utilizați fie că nu utilizați acest medicament.
- **OPRIȚI** administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri **severe și persistente** în zona stomacului, însoțite sau nu de vărsături, deoarece este posibil să aveți o inflamație a pancreasului (pancreatită).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață (greața apare cel mai frecvent când se începe tratamentul cu acest medicament, dar scade în timp la majoritatea pacienților)
- diaree
- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**

Când acest medicament este administrat împreună cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**, pot să apară episoade de scădere a zahărului din sânge (hipoglicemie, în general ușoară până la moderată).

Când utilizați acest medicament, s-ar putea să fie necesară reducerea dozei medicamentului cu sulfoniluree pe care îl luați. Semnele și simptomele hipoglicemiei (scăderii zahărului din sânge) pot să includă dureri de cap, somnolență, slăbiciune, amețeală, confuzie, iritabilitate, senzație de foame, bătăi rapide ale inimii, transpirații și senzație de nervozitate. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați scăderea zahărului din sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu insulină
- amețeală
- durere de cap
- vărsături
- pierderea energiei și forței
- oboseală (fatigabilitate)
- constipație
- durere în zona stomacului
- balonare
- indigestie
- flatulență (eliminarea de gaze)
- arsuri în capul pieptului
- scăderea poftei de mâncare

Acest medicament poate reduce pofta de mâncare, cantitatea de mâncare pe care o ingerați și greutatea.

Spuneți-i medicului dacă slăbiți prea repede (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) deoarece acest lucru ar putea cauza probleme, precum pietre la vezica biliară.

- reacții la locul injectării

Dacă aveți o reacție la locul de injectare (roșeață, erupții cutanate sau mâncărime) puteți să vă adresați medicului pentru a vă recomanda ceva care să vă amelioreze semnele și simptomele. Puteți vedea sau simți un mic nodul sub piele după injecție; ar trebui să treacă după 4 până la 8 săptămâni. Nu e nevoie să opriți tratamentul.

Reacții adverse mai puțin frecvente :

- reducere a funcției renale
- deshidratare, uneori cu o reducere a funcției renale
- obstrucție intestinală (blocaj în intestine)
- râgâieli
- gust neobișnuit în gură
- transpirații excesive
- căderea părului
- somnolență
- o întârziere a golirii stomacului
- vezică biliară inflamată
- pietre la nivelul vezicii biliare

Reacții adverse rare :

- senzație de nervozitate

Cu frecvență necunoscută (cu frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În plus **alte reacții adverse** au fost raportate:

- sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit, din cauza valorilor mici ale numărului de trombocite.
- modificări în INR (o măsură a subțierii sângelui) au fost raportate când acest medicament a fost administrat împreună cu warfarina.
- reacții la locul de administrare a injecției. Au fost raportate reacții ale pielii la locul de administrare a injecției ca urmare a injectării de exenatidă. Acestea includ: cavitate cu puroi (abces) și zonă umflată roșie a pielii care este caldă și sensibilă (celulita).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bydureon

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, care este înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Stiloul injector (pen-ul) poate fi păstrat până la 4 săptămâni la o temperatură de sub 30°C, înainte de utilizare.

Păstrați în ambalajul inițial pentru a fi protejat de lumină.

Aruncați orice stilou injector (pen) Bydureon care a fost congelat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bydureon

- Substanța activă este exenatidă. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 2 mg de exenatidă. După obținerea suspensiei, doza care se administrează este de 2 mg/0,65 ml.
- Celelalte ingrediente sunt:
- În pulbere: poli D,L lactid co-glicolidă și zaharoză.
- În solvent: carmeloză de sodiu, clorură de sodiu, polisorbit 20, fosfat dihidrogenat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru preparate injectabile și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Bydureon și conținutul ambalajului:

Medicamentul este disponibil ca pulbere și solvent (lichid) pentru suspensie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. Pulberea (2 mg) dintr-una din camerele stiloului injector (pen-ului) este albă până la albă cenușie și solventul (0,65 ml) este limpede, incolor până la galben pal sau maro pal. Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu doză unică este furnizat în mod obișnuit cu un ac pentru injectare. De asemenea, în fiecare cutie se găsește încă un ac de rezervă.

Acest medicament este disponibil în cutii cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică sau în ambalaj cu multiple cutii conținând 12 (3 cutii cu câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, de administrare unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 10 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut exenatidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bydureon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bydureon
3. Cum să utilizați Bydureon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bydureon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bydureon și pentru ce se utilizează

Bydureon conține substanța activă exenatidă. Este un medicament injectabil utilizat pentru a îmbunătăți controlul glicemiei la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2.

Acest medicament se utilizează în asociere cu alte medicamente antidiabetice: metformin, derivați de sulfoniluree, tiazolidindione (terapia în asociere cu tiazolidindione a fost studiată doar la pacienți adulți), inhibitori SGLT2 și/sau insulină cu acțiune prelungită. Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament ca medicament suplimentar care să ajute la controlul glicemiei. Continuați să urmați planul dumneavoastră de alimentație și exerciții fizice.

Aveți diabet zaharat din cauză că organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul zahărului din sânge sau pentru că organismul dumneavoastră nu poate să utilizeze insulina în mod corespunzător. Acest medicament ajută organismul dumneavoastră să crească producția de insulină când nivelul de zahăr din sânge este crescut.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bydureon

Nu utilizați Bydureon

- Dacă sunteți alergic la exenatidă sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Bydureon, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet, în legătură cu următoarele:

- Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree, deoarece se poate produce scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Controlați valorile zahărului din sânge cu

regularitate. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta de diabet în cazul în care nu sunteți sigur dacă vreunul din celelalte medicamente pe care le luați conțin o sulfoniluree.

- Dacă aveți diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză diabetică, întrucât acest medicament nu trebuie utilizat.
- Cum să injectați acest medicament. Acest medicament trebuie injectat în piele și nu în venă sau în mușchi.
- Dacă aveți probleme grave cu golirea stomacului (incluzând o pareză gastrică) sau cu digestia alimentelor, utilizarea acestui medicament nu este recomandată. Substanța activă din acest medicament încetinește golirea stomacului, astfel că alimentele trec mai încet prin stomac.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată o inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct.4).
- Dacă pierdeți rapid în greutate (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) vorbiți cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru ar putea cauza probleme, precum pietre la vezica biliară.
- Dacă aveți o boală renală severă sau faceți dializă, întrucât utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Bydureon nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizat ca înlocuitor pentru aceasta.

Copii și adolescenți

Bydureon poate fi utilizat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu există date disponibile pentru utilizarea acestui medicament la copiii cu vârsta sub 10 ani.

Bydureon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau intenționați să luați orice alte medicamente, în special:

- alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, ca medicamente care acționează ca Bydureon (de exemplu: liraglutida sau alte medicamente care conțin exenatidă), întrucât administrarea acestor medicamente cu Bydureon nu este recomandată.
- medicamente utilizate pentru subțierea sângelui (anticoagulante), de exemplu warfarină, deoarece veți avea nevoie de monitorizare suplimentară a modificărilor INR (o măsură a subțierii sângelui) în timpul tratamentului cu acest medicament.
- un medicament care conține o sulfoniluree, deoarece poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie) atunci când se combină cu Bydureon.
- dacă folosiți insulină, medicul dumneavoastră vă va spune cum să reduceți doza de insulină și vă va recomanda să vă măsurați mai des concentrația de zahăr din sânge, pentru a evita hiperglicemia (concentrații crescute ale zahărului în sânge) și cetoacidoza diabetică (o complicație a diabetului zaharat, care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza deoarece există o cantitate mult prea mică de insulină).

Sarcina și alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament poate să dăuneze copilului nenăscut încă, prin urmare nu trebuie utilizat în sarcină și cu cel puțin 3 luni înainte de o sarcină planificată.

Nu se știe dacă exenatida trece în lapte. Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă, alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să utilizați metode contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree, poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Hipoglicemia poate reduce capacitatea de concentrare. Vă rugăm să aveți în

vedere această problemă posibilă în toate situațiile în care v-ați putea expune riscului pe dumneavoastră sau pe alții (de exemplu: conducând mașina sau folosind un utilaj).

3. Cum să utilizați Bydureon

BCise este numele dispozitivului tip stilou injector (pen) preumplut utilizat pentru a vă injecta medicamentul Bydureon.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să injectați acest medicament o dată pe săptămână, în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor.

Trebuie să injectați acest medicament în piele (injecție subcutanată), în zona stomacului (abdomen), în porțiunea superioară a piciorului (coapsă) sau în partea superioară posterioară a brațului. Nu injectați în venă sau mușchi.

În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă a corpului, asigurați-vă că alegeți un loc diferit pentru injecție în zona respectivă.

Controlați valorile zahărului din sânge cu regularitate, este important în mod deosebit dacă utilizați o sulfoniluree.

Urmați „Instrucțiunile pentru utilizator” din cutie pentru a vă injecta Bydureon BCise

Medicul sau asistenta dumneavoastră de diabet trebuie să vă învețe cum să vă injectați acest medicament înainte de a-l utiliza prima oară.

Scoateți un stilou injector (pen) de la frigider și păstrați-l în poziție orizontală cel puțin 15 minute. Amestecați suspensia agitând puternic timp de cel puțin 15 secunde. Utilizați suspensia doar dacă este amestecată bine iar amestecul este alb până la alb cenușiu și tulbure. Dacă observați medicament alb pe pereții sau la baza stiloului injector (pen-ului), medicamentul NU este amestecat bine. Agitați puternic din nou până când se amestecă.

Trebuie să injectați acest medicament imediat după amestecarea suspensiei.

Utilizați un stilou injector (pen) nou pentru fiecare injecție. Aruncați pen-ul cu acul atașat, conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau asistenta de diabet.

Dacă utilizați mai mult Bydureon decât trebuie

Dacă utilizați acest medicament mai mult decât trebuie, vă rugăm să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical. Utilizarea în exces a acestui medicament poate provoca greață, vărsături, amețeli, sau simptome ale scăderii zahărului din sânge (vezi pct. 4).

Dacă uitați să utilizați Bydureon

Ar trebui să alegeți o zi în care să vă faceți întotdeauna injecția de Bydureon.

Dacă uitați să vă administrați o doză și mai sunt 3 zile sau mai mult până la următoarea doză planificată, atunci administrați-vă doza omisă cât mai curând posibil. Pentru următoarea injecție, puteți reveni la ziua de injectare aleasă inițial. Dacă uitați să vă administrați o doză și au mai rămas 1 sau 2 zile până la următoarea doză planificată, săriți peste doza uitată și administrați-vă următoarea doză ca de obicei, în ziua planificată. De asemenea, puteți schimba ziua de administrare, atât timp cât v-ați administrat ultima doză cu 3 zile sau mai multe înainte.

Nu vă administrați două doze de Bydureon la distanță mai mică de 3 zile una de cealaltă.

Dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat toată doza de Bydureon

Dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat toată doza, nu vă injectați altă doză din acest medicament, administrați-vă doza săptămâna următoare, cum era planificat.

Dacă încetați să utilizați Bydureon

Dacă simțiți că ar trebui să opriți utilizarea acestui medicament, vă rugăm consultați mai întâi medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea acestui medicament aceasta poate afecta nivelul zahărului din sângele dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare în legătură cu acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice severe (anafilaxie) au fost raportate rar (pot afecta mai puțin de 1 utilizator din 1000).

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați simptome ca

- Umflarea feței, limbii sau gâtului (angioedem)
- Hipersensibilitate (erupții trecătoare pe piele, mâncărime și umflare a gâtului, feței, gurii sau faringelui)
- Dificultăți de înghițire
- Urticarie și dificultăți de respirație

Cazuri de inflamare a pancreasului (pancreatită) au fost raportate puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 de persoane) la pacienții tratați cu acest medicament. Pancreatita poate fi o afecțiune medicală gravă, care poate pune viața în pericol.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut pancreatită, pietre la vezica biliară, alcoolism sau trigliceridele foarte crescute. Aceste afecțiuni medicale pot crește riscul de apariție a pancreatitei sau ca această boală să apară din nou, fie că utilizați fie că nu utilizați acest medicament.
- **OPRIȚI** administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri **severe și persistente** în zona stomacului, însoțite sau nu de vărsături, deoarece este posibil să aveți o inflamație a pancreasului (pancreatită).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**

Când acest medicament este administrat împreună cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**, pot să apară episoade de scădere a zahărului din sânge (hipoglicemie, în general ușoară până la moderată).

Când utilizați acest medicament, s-ar putea să fie necesară reducerea dozei medicamentului cu sulfoniluree pe care îl luați. Semnele și simptomele hipoglicemiei (scăderii zahărului din sânge) pot să includă dureri de cap, somnolență, slăbiciune, amețeală, confuzie, iritabilitate, senzație de foame, bătăi rapide ale inimii, transpirații și senzație de nervozitate. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați scăderea zahărului din sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu insulină
- durere de cap
- amețeală

- greață (greața apare cel mai frecvent când se începe tratamentul cu acest medicament, dar scade în timp la majoritatea pacienților)
 - diaree
 - vărsături
 - constipație
 - indigestie
 - arsuri în capul pieptului
 - balonare
 - durere în zona stomacului
 - mâncărime și roșeață la locul injectării
 - oboseală (fatigabilitate)

Reacții adverse mai puțin frecvente :

- hipoglicemie (scăderea zahărului din sânge) atunci când se administrează cu un medicament care nu conține o **sulfoniluree**
- scăderea poftei de mâncare

Acest medicament poate reduce pofta de mâncare, cantitatea de mâncare pe care o ingerați și greutatea.

Spuneți-i medicului dacă slăbiți prea repede (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) deoarece acest lucru ar putea cauza probleme, precum pietre la vezica biliară.

- deshidratare
- gust neobișnuit în gură
- somnolență
- flatulență (eliminarea de gaze)
- râgâieli
- obstrucție intestinală (blocaj în intestine)
- urticarie
- transpirații excesive
- erupție trecătoare pe piele, mâncărimi
- căderea părului
- reducerea funcției renale
- reacții la locul de administrare a injecției

Dacă aveți o reacție la locul de injectare (roșeață, erupții cutanate sau mâncărime) puteți să vă adresați medicului pentru a vă recomanda ceva care să vă amelioreze semnele și simptomele. Puteți vedea sau simți un mic nodul sub piele după injecție; ar trebui să treacă după 4 până la 8 săptămâni. Nu e nevoie să opriți tratamentul.

- pierderea energiei și forței
- o întârziere a golirii stomacului
- pietre la nivelul vezicii biliare
- vezică biliară inflamată

Reacții adverse rare

- senzație de nervozitate

Cu frecvență necunoscută (cu frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În plus **alte reacții adverse** au fost raportate:

- sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit, din cauza valorilor mici ale numărului de trombocite.
- reacții la locul de administrare a injecției ca urmare a injectării de exenatidă. Acestea includ: cavitate cu puroi (abces) și zonă umflată roșie a pielii care este caldă și sensibilă (celulită).
- modificări în INR (o măsură a subțierii sângelui) au fost raportate când acest medicament a fost administrat împreună cu warfarina.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei de diabet. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bydureon

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, care este înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Bydureon BCise stilou injector (pen) trebuie păstrat astfel:

- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- Pen-ul poate fi păstrat până la 4 săptămâni la o temperatură de sub 30°C, înainte de utilizare.
- Păstrați în ambalajul inițial pentru a fi protejat de lumină.
- Pen-ul trebuie păstrat orizontal.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține pen-ul Bydureon BCise

- Substanța activă este exenatidă. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 2 mg de exenatidă.
- Celelalte ingrediente sunt: poli (D,L lactid co-glicolidă), zaharoză și trigliceride cu lanț mediu.

Cum arată Bydureon și conținutul ambalajului:

Suspensie injectabilă cu exenatidă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut (BCise).

Suspensie albă până la albă-cenușie, opacă.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut eliberează 2 mg exenatidă într-un volum de 0,85 ml.

Acest medicament este disponibil într-un ambalaj care conține 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise) și sub forma unui ambalaj multiplu conținând 12 (3 ambalaje a 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doză unică (BCise). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 10 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZATOR

Ghidul dumneavoastră pas cu pas

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Dacă aveți întrebări despre Bydureon

- Consultați secțiunea **Întrebări frecvente și răspunsuri**

Sfaturi utile

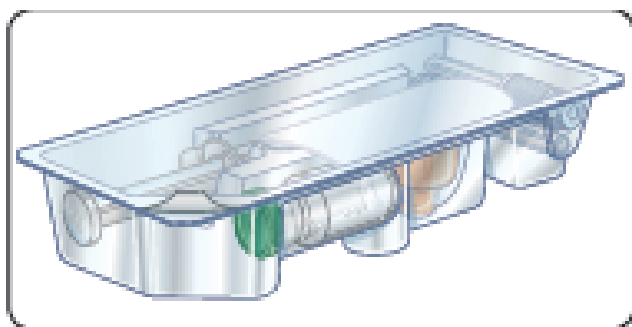
- Nu vă grăbiți.
- Urmăriți instrucțiunile pas cu pas.
- Aveți nevoie de timp suficient pentru a parcurge toți pașii fără întrerupere.
- Probabil că va dura mai puțin atunci când v-ați obișnuit deja cu administrarea injecțiilor.

IMPORTANT:

Citiți și parcurgeți fiecare pas din instrucțiuni cu atenție, de fiecare dată când vă administrați Bydureon. Nu săriți peste nicio etapă. Citiți de asemenea și *Prospectul* din cutie.

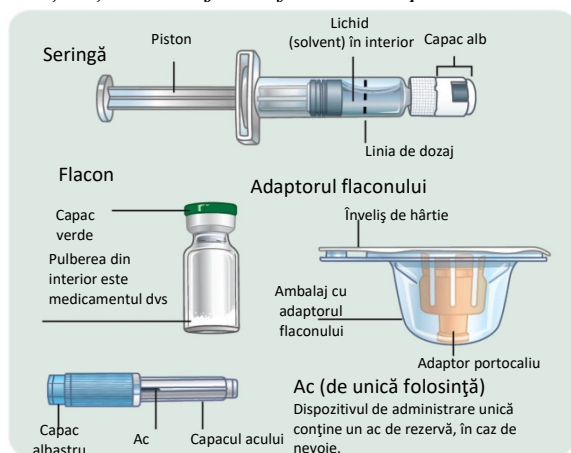
Ghidul componentelor

- **Dispozitiv cu doză unică**



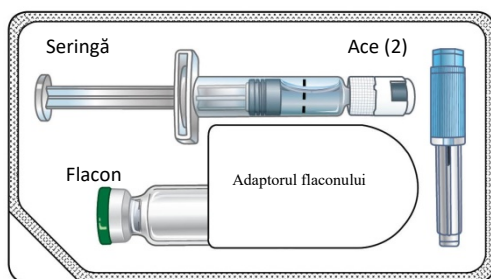
Desprindeți folia pentru a observa componentele dispozitivului

Mențineți ambalajul astfel deschis pe măsură ce parcurgeți fiecare etapă



Ghidul componentelor

Dispozitiv cu doză unică



Ce se găsește în cutie

Pentru administrarea dozei corecte, citiți fiecare secțiune pentru a parcurge fiecare pas în ordinea indicată.

Acest ghid este împărțit în secțiuni:

- 1 Informații preliminare
- 2 Asamblarea componentelor
- 3 Amestecarea medicamentului și umplerea seringii
- 4 Injectarea medicamentului

Întrebări frecvente și răspunsuri.

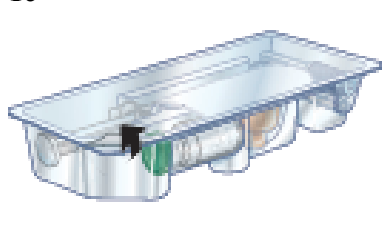
1. Informații preliminare

1a Scoateți dispozitivul cu doză unică din frigider.

Asigurați-vă că puteți arunca acele și seringile folosite în condiții de siguranță. Pregătiți-vă tot ce aveți nevoie pentru a arunca acele și seringile folosite în condiții de siguranță.

1b Spălați-vă pe mâini.

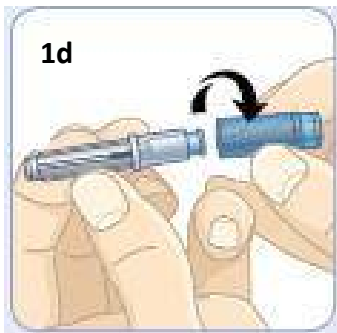
1c



Desprindeți învelișul pentru a deschide cutia.

Scoateți seringă. Lichidul din seringă trebuie să fie limpede, fără particule. În mod normal, pot fi prezente bule de aer.

Puneți acul, ambalajul cu adaptorul flaconului, flaconul și seringă pe o suprafață plană, curată.



1d
Luați acul și îndepărtați prin răsucire capacul albastru.

Puneți deoparte acul. Acul este acum pregătit. Îl veți folosi mai târziu.

Aveți și un ac de rezervă, dacă veți avea nevoie.



1e
Luați flaconul.

Loviți ușor flaconul de câteva ori de o suprafață dură pentru a detașa pulberea de pe pereții flaconului.



1f
Folosind degetul mare, îndepărtați capacul verde.

Puneți flaconul deoparte.

2. Asamblarea componentelor



Luăți ambalajul cu adaptorul flaconului și detașați învelișul din hârtie. Nu atingeți adaptorul portocaliu din interior.



Țineți într-o mână ambalajul cu adaptorul flaconului.

În cealaltă mână țineți flaconul.



Împingeți ferm partea de sus a flaconului în adaptorul portocaliu.

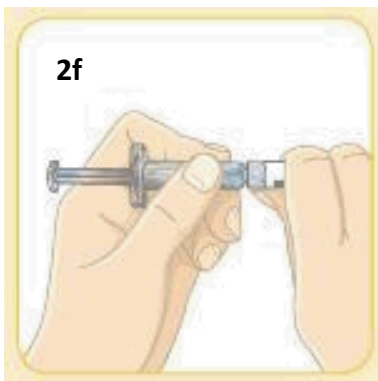


Scoateți din ambalaj flaconul cu adaptorul portocaliu astfel atașat.



Așa trebuie să arate acum flaconul.

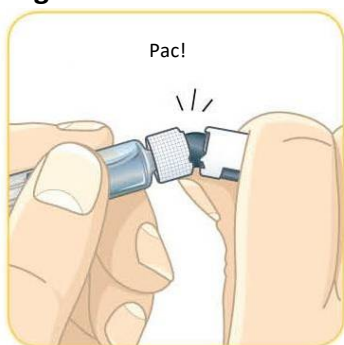
Puneți-l acum deoparte.



Luăți seringă.

Cu cealaltă mână, prindeți bine cele 2 pătrate gri de pe capacul alb.

2g



Rupeți capacul seringii.

Aveți grijă să nu împingeți pistonul.

Rupeți capacul seringii, așa cum ați rupe un băț.



2h

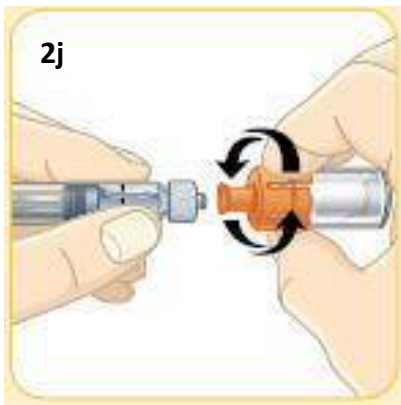
Așa arată capacul rupt al seringii.

Nu veți mai avea nevoie de capac, așa că îl puteți arunca.



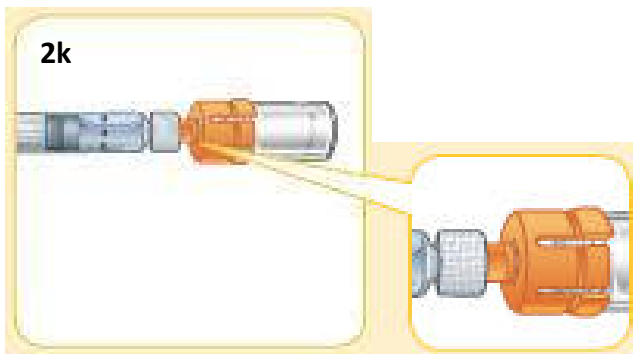
2i

Așa trebuie să arate acum siringa.



Acum, luați flaconul cu adaptorul portocaliu atașat.

Atașați prin răsucire adaptorul portocaliu la seringă până când se fixează. Țineți de adaptorul portocaliu în timp ce răsuciți. Nu strângeți mai mult decât este necesar. Aveți grijă să nu apăsați pistonul.

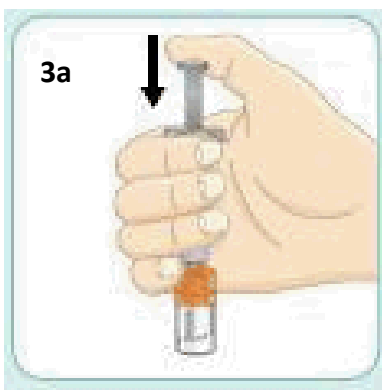


Așa trebuie să arate acum componentele asamblate.

3. Amestecarea medicamentului și umplerea seringii

IMPORTANT:

În următorii pași, veți amesteca medicamentul și veți umple seringă. **Injecțați medicamentul imediat după ce l-ați amestecat. Nu păstrați medicamentul astfel amestecat pentru a-l injecta ulterior.**



Cu degetul mare, apăsați pistonul până se oprește și mențineți-l astfel apăsat.

Veți simți că pistonul este ușor împins înapoi datorită presiunii.



Mențineți pistonul astfel apăsat cu degetul mare, și agitați puternic. Continuați să agitați până când lichidul și pulberea sunt bine amestecate.

Nu vă faceți griji că flaconul s-ar putea desprinde. Adaptorul portocaliu îl va menține atașat la seringă.

Agitați puternic așa cum ați agita o sticlă cu ulei și oțet pentru salată.



Când medicamentul este bine amestecat, va avea un aspect tulbure.



Dacă observați grunji de pulbere nedizolvată pe pereții sau baza flaconului, medicamentul NU este bine amestecat.

Agitați puternic din nou până când se amestecă.

Mențineți pistonul apăsat cu degetul mare în timp ce agitați.

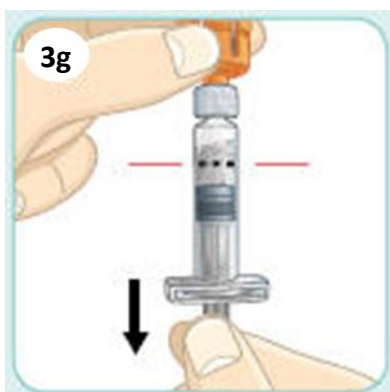


Acum, țineți flaconul astfel încât seringă să fie cu vârful în sus. Împingeți pistonul cu degetul mare până se oprește și mențineți-l astfel.



Loviți ușor flaconul cu cealaltă mână. Cu degetul mare, mențineți pistonul apăsat în această poziție.

Prin lovirea ușoară este facilitată scurgerea medicamentului de pe pereții flaconului. În mod normal pot fi prezente bule de aer.



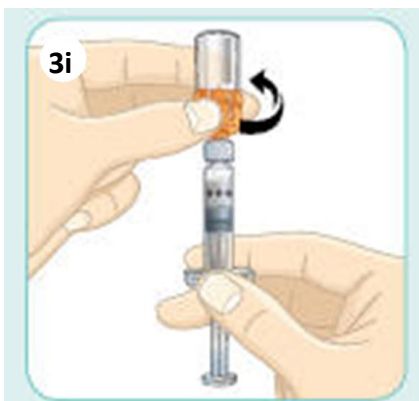
Trageți de piston până dincolo de linia neagră punctată de dozaj.

Astfel, medicamentul trece din flacon în seringă. Puteți observa bule de aer. Este normal.

Poate să rămână puțin lichid pe pereții flaconului. Este de asemeni normal.



Cu o mână, mențineți pistonul fixat, astfel încât să nu se miște.



Cu cealaltă mână, răsuciți adaptorul portocaliu pentru a-l îndepărta.

După îndepărtarea adaptorului, aveți grijă să nu apăsați pistonul.



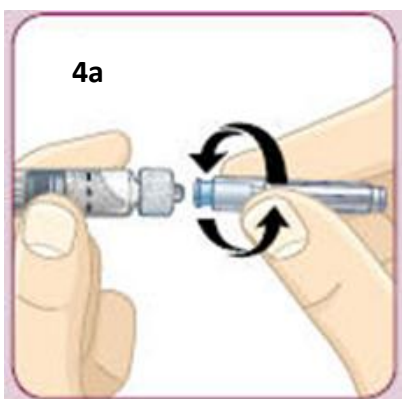
Așa trebuie să arate acum seringă.

4. Injectarea medicamentului

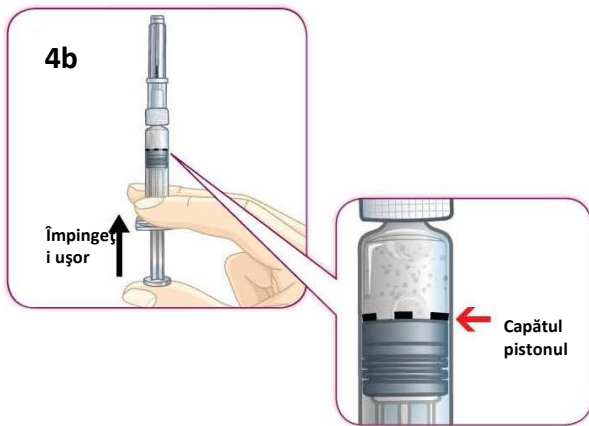
IMPORTANT:

Citiți următorii pași cu atenție și priviți imaginile.

Aceasta vă ajută să vă administrați doza corectă de medicament.



Atașați acul la seringă răsucindu-l până când se fixează. Nu îndepărtați capacul acului încă. Aveți grijă să nu apăsați pistonul.



Încet, apăsați pistonul astfel încât partea de sus a acestuia să ajungă la nivelul liniei negre punctate de dozaj. Apoi, luați degetul mare de pe piston.

Este important ca în acest moment să nu mai apăsați, altfel pierdeți din cantitatea de medicament și nu vă veți administra doza corectă.

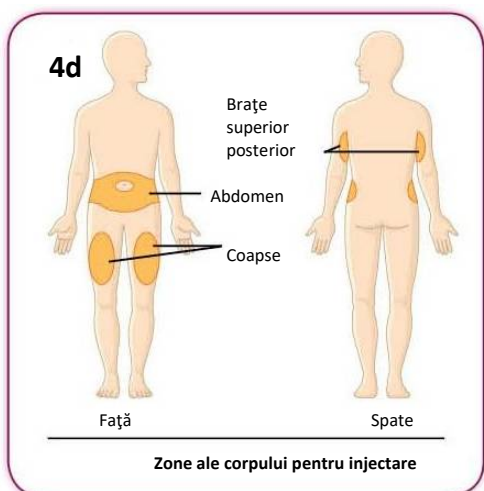


Partea de sus a pistonului trebuie să rămână aliniată la linia neagră de dozaj pe parcursul următorilor pași. Astfel, vă veți administra doza corectă de medicament.

IMPORTANT:

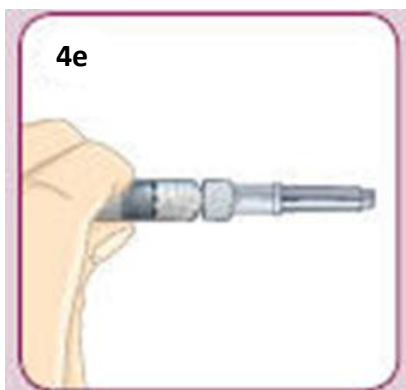
În mod normal, pot fi prezente bule de aer în amestec.

Bulele de aer nu vă afectează și nu influențează doza de medicament.

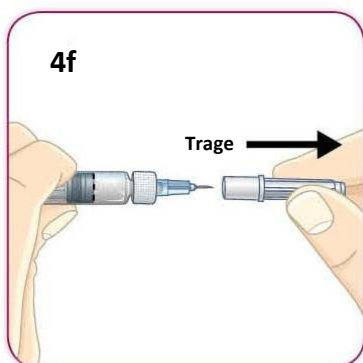


Vă puteți injecta fiecare doză de medicament în zona stomacului (abdomenului), coapse, sau partea superioară posterioară a brațelor.

În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă de injecție. Dar, aveți grijă să alegeți un alt loc de injecție în cadrul aceleiași zone.



Prindeți seringă la nivelul zonei din apropierea liniei negre punctate de dozaj.



Trageți capacul acului și îndepărtați-l.
Nu răsuciți.

Aveți grijă să nu apăsați pistonul.

Când îndepărtați capacul, puteți observa 1-2 picături de lichid. Este normal.



Asigurați-vă că folosiți tehnica de injectare recomandată de medicul dumneavoastră sau asistenta de diabet.

Amintiți-vă: trebuie să vă administrați injecția de **Bydureon** imediat după amestecarea medicamentului.

Introduceți acul în piele (subcutanat). Pentru administrarea dozei complete, apăsați pistonul cu degetul mare până se oprește.

Extrageți acul.

Consultați prospectul din cutie (punctul 3) dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat doza completă.

4h. Aruncați seringă cu acul atașat, conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau asistenta de diabet. NU încercați să reatașați capacul acului sau să refolosiți acul.

Nu trebuie să păstrați nicio componentă. Fiecare dispozitiv cu doză unică conține tot ce aveți nevoie pentru doza săptămânală de Bydureon.

Medicamentele nu trebuie aruncate în apă sau pe calea reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului înconjurător.

Când trebuie să vă administrați următoarea doză săptămânală, începeți de la pasul 1.

Întrebări frecvente și răspunsuri

Dacă aveți întrebări despre:

Vedeți numărul întrebării:

Cât de repede după amestecarea medicamentului trebuie să mă injectez	1
Amestecarea medicamentului	2
Bule de aer în seringă	3
Atașarea acului	4
Îndepărtarea capacului acului	5
Pistonul nu este aliniat la linia neagră punctată de dozaj	6
Nu puteți impinge pistonul atunci când vă injectați	7

Întrebări frecvente și răspunsuri

1. După ce prepar amestecul, cât timp pot să aștept înainte să îmi fac injecția?

Trebuie să vă administrați injecția de **Bydureon** imediat după amestecarea medicamentului. Dacă nu vă administrați imediat **Bydureon**, medicamentul va forma mici grunji în seringă. Acești grunji pot înfunda acul atunci când vă administrați injecția (vezi întrebarea 7).

2. Cum îmi dau seama dacă medicamentul este bine amestecat?

Când medicamentul este bine amestecat, are un aspect tulbure. Nu trebuie să existe pulbere uscată pe pereții sau la baza flaconului. Dacă observați pulbere uscată, agitați puternic continuând să apăsați pistonul cu degetul mare. (Această întrebare se referă la pașii indicați la secțiunile 3a - 3d).

3. Sunt gata să îmi fac injecția. Ce trebuie să fac dacă observ bule de aer în seringă?

Este normal să existe bule de aer în seringă. Bulele de aer nu vă afectează, și nu vă afectează doza. Bydureon se injectează în piele (subcutanat). Prezența bulelor de aer nu pune probleme la acest tip de injecții.

4. Ce trebuie să fac dacă nu reușesc să atașez acul?

În primul rând, asigurați-vă că ați îndepărtat capacul albastru. Apoi, atașați acul la seringă prin răsucire, până se fixează. Pentru a preveni pierderea medicamentului, nu apăsați pistonul în timp ce atașați acul. Pentru mai multe informații despre tehnica de injectare, discutați cu personalul medical. (Această întrebare este legată de pasul 4a.)

5. Ce trebuie să fac dacă nu pot îndepărta capacul acului?

Cu o mână, țineți seringă de zona aflată în apropierea liniei negre punctate de dozaj. Cu cealaltă mână, prindeți capacul acului. Trageți și îndepărtați capacul acului. Nu îl răsuciți. (Această întrebare este legată de pasul 4f)

6. Sunt la pasul 4c. Ce trebuie să fac dacă partea de sus a pistonului a trecut de linia neagră punctată de dozaj?

Linia neagră punctată de dozaj indică doza corectă. Dacă marginea superioară a pistonului a trecut de această linie, trebuie să continuați de la pasul 4d, și să vă faceți injecția. Înainte de următoarea injecție de peste o săptămână, revizuiți atent instrucțiunile pentru pașii 3a- 4h.

7. Când mă injectez, ce trebuie să fac dacă nu pot să împing pistonul până la capăt?

Aceasta înseamnă că acul s-a înfundat. Îndepărtați acul și înlocuiți-l cu cel de rezervă din cutie. Alegeți alt loc de injectare și faceți-vă injecția.

Revizuiți:

- Îndepărtarea capacului albastru al acului, vezi pasul 1d
- Atașarea acului, vezi pasul 4a
- Îndepărtarea capacului acului și administrarea injecției, vezi pașii 4e- 4g

Dacă încă nu reușiți să apăsați pistonul până la capăt, extrageți acul. Citiți în prospect (punctul 3) despre ce să faceți în cazul în care nu sunteți sigur că v-ați administrat o doză completă.

Pentru a preveni înfundarea acului, amestecați foarte bine medicamentul, și injectați-l imediat ce l-ați amestecat.

Bydureon necesită administrare doar o dată pe săptămână.

Notați-vă că v-ați administrat azi Bydureon, și încercuiți în calendar data următoarei injecții.

Unde pot afla mai multe despre Bydureon

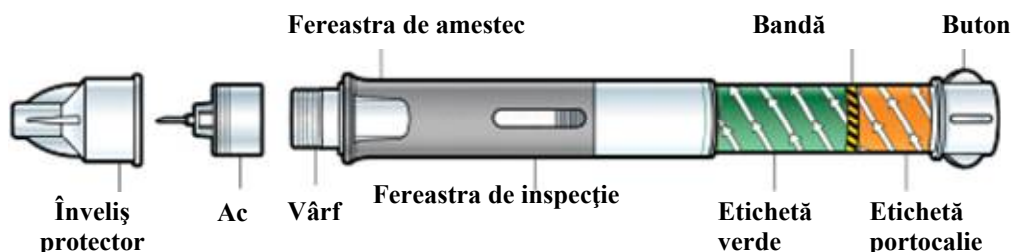
- **Vorbiți cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta de diabet**
- **Citiți cu atenție prospectul**

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZATOR

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de utilizare.

Bydureon 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut

Cum să utilizați stiloul injector Bydureon



Înainte de a utiliza acest stilou injector (pen), este recomandat să fiți instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta de diabet privind modul corect de utilizare.

În situația în care o persoană instruită nu poate ajuta la administrarea injectabilă a medicamentului, nu se recomandă utilizarea de către persoanele nevăzătoare sau cu deficit de vedere.

Pasul 1: Pregătirea pen-ului

A. Lăsați pen-ul să se încălzească.

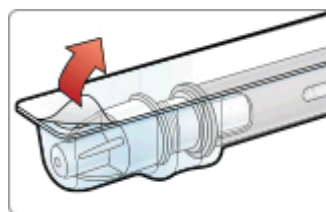
Scoateți un stilou injector (pen) din frigider și lăsați-l la temperatura camerei cel puțin 15 minute. **NU** utilizați stiloul injector (pen-ul) după data expirării.



Spălați-vă pe mâini cât timp pen-ul se încălzește.

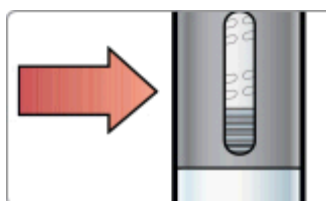
B. Deschideți tăvița

trăgând de colțul liber. Apoi scoateți pen-ul și acul. **NU** utilizați stiloul injector (pen-ul) sau acul dacă prezintă părți deteriorate sau lipsă.



C. Verificați lichidul

prin fereastra de inspecție. Trebuie să fie limpede și fără particule în suspensie. Este normal să vedeți în lichid câteva bule de aer.



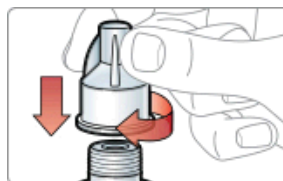
D. Detașați învelișul de hârtie

de pe capacul acului.



E. Atașați acul stiloului injector (pen-ului)

prin împingerea și răsucirea acului pe vârful stiloului injector (pen-ului) până când se fixează. **NU** îndepărtați încă învelișul protector al acului.

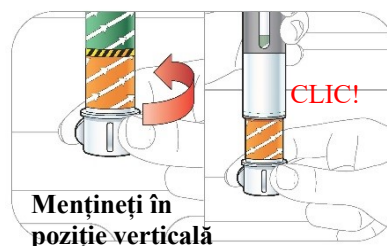


NU continuați decât dacă acul este atașat

Pasul 2: Amestecarea medicamentului

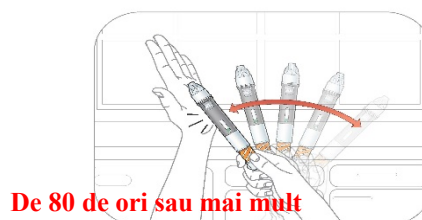
A. Combinați componentele medicamentului.

Cu stiloul injector (**pen-ul**) în poziție verticală cu învelișul protector al acului în sus, răsuciți încet butonul împotriva acelor de ceasornic. **OPRIȚI-VĂ** când auziți un sunet (clic) și observați dispariția etichetei verzi.



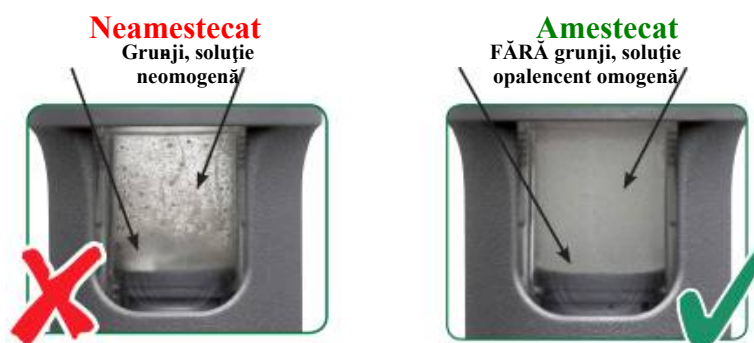
B. Loviți ușor dar ferm stiloul injector (pen-ul) pentru realizarea amestecului.

- Țineți stiloul injector (pen-ul) de la capătul etichetei portocalii și **loviți-l ușor dar ferm pe podul palmei**.
- **FĂRĂ** să răsuciți butonul, **ROTIȚI** stiloul la câteva loviri.
- Loviți stiloul preumplut ferm până la obținerea unei suspensii uniforme fără grunji.
- Este nevoie să loviți stiloul injector (pen-ul) de 80 de ori sau mai mult.



C. Verificați suspensia.

Țineți stiloul injector (pen-ul) în lumină și priviți prin ambele părți ale ferestrei de amestec. Soluția **NU** trebuie să aibă **GRUNJI** și să fie uniform opalescentă.



Pentru a vă administra toată doza, medicamentul trebuie bine amestecat.

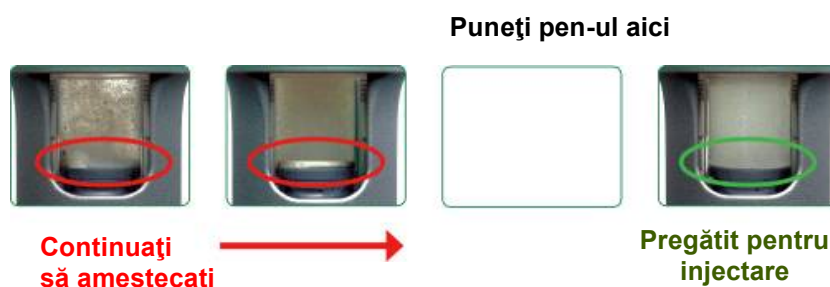
Dacă nu este bine amestecat, loviți mai mult și cu mai multă fermitate.



NU treceți mai departe decât dacă medicamentul este bine amestecat.

Pentru a vă administra toată doza, medicamentul trebuie bine amestecat. Dacă nu este bine amestecat, loviți mai mult și cu mai multă fermitate. Este normal dacă vedeți bule de aer în lichid, nu vă vor face rău.

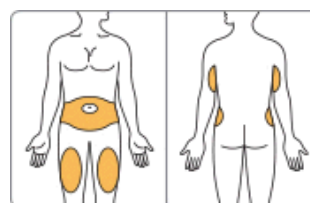
D. Așezând stiloul injector (pen-ul) pe această pagină, **comparați ambele laturi ale ferestrei de amestec cu imaginile de mai jos.** Priviți cu atenție **partea de jos a suprafeței.** Dacă **nu observați grunji**, atunci sunteți gata de injectare.



Pasul 3: Injectarea medicamentului

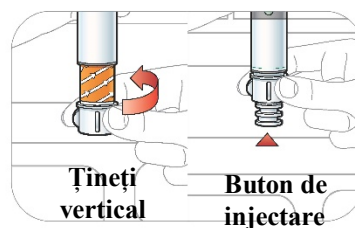
IMPORTANT Odată ce medicamentul a fost bine amestecat, trebuie să vă administrați injecția **imediat**. Nu puteți lăsa administrarea injecției pentru mai târziu.

A. Vă puteți injecta medicamentul, fie în zona stomacului (abdomenului), coapse sau pe partea posterioară a brațelor. În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă de injectare, dar aveți grijă să alegeți alt loc de injectare în cadrul aceleiași zone. **Curățați ușor zona** cu apă și săpun sau cu un tampon cu alcool.



B. Răsuciți butonul pentru a elibera butonul de injectare. Menținând **stiloul injector (pen-ul) în poziție verticală cu vârful în sus**, răsuciți

butonul împotriva acelor de ceasornic până la dispariția etichetei portocalii și este eliberat butonul de injectare. **NU** apăsați încă butonul de injectare.



- C. Îndepărtați învelișul protector al acului,** trăgându-l direct **NU** răsuciți. Puteți observa câteva picături de lichid pe vârful acului sau pe învelișul protector.



- D. Injectați medicamentul.** Introduceți acul în piele (subcutanat). Apăsați butonul de injectare cu degetul mare până auziți un sunet (clic). **Mențineți timp de 10 secunde** pentru a fi sigur că v-ați administrat doza completă.



- E. Îndepărtați corespunzător stiloul injector (pen-ul),** cu acul atașat, într-un recipient pentru obiecte ascuțite. **NU** încercați să reatașați învelișul protector al acului sau să reutilizați acul.



Întrebări frecvente și răspunsuri

1. Cum știu că medicamentul este amestecat bine?

Medicamentul este amestecat bine atunci când lichidul are un aspect opalescent pe ambele laturi ale ferestrei. Nu trebuie să vedeți grunji în lichid. Vă poate fi de ajutor să țineți stiloul (penul) în lumină și să priviți prin fereastra de amestec. Dacă vedeți grunji de orice dimensiune, țineți stiloul injector (penul) în podul palmei și loviți cu fermitate până se amestecă.

2. Am probleme cu amestecul injecției. Ce trebuie să fac?

Rețineți, scoateți stiloul injector (penul) din frigider cu cel puțin 15 minute înainte să vă pregătiți injecția. Aceasta va permite ca stiloul (penul) să se încălzească și să ajungă la temperatura camerei. Vă va fi mai ușor să amestecați medicamentul dacă stiloul este la temperatura camerei.

Asigurați-vă că țineți stiloul de capătul cu buton și etichetă portocalie. Aceasta vă va ajuta să apucați mai bine stiloul și să îl loviți ușor, dar mai ferm în palmă.

De asemenea, vă poate ajuta să loviți ușor în palmă ambele părți ale fereastrei de amestec. Dacă vedeți grunji, continuați să loviți ușor.

3. După ce amestec medicamentul, cât de mult trebuie să aștept înainte să îmi fac injecția?

Trebuie să vă administrați injecția imediat după preparare. Dacă nu vă administrați imediat injecția, în stiloul injector (pen) se vor forma mici grunji de medicament și nu veți mai putea să vă administrați întreaga doză.

4. Sunt gata să îmi fac injecția. Ce trebuie să fac dacă observ bule de aer în stilou?

Este normal să existe bule de aer în stilou. Medicamentul se injectează la nivelul pielii (subcutanat). Cu acest tip de injecție, bulele de aer nu vă afectează pe dumneavoastră sau doza administrată.

5. Ce trebuie să fac dacă nu pot să apăs butonul până la capăt atunci când fac injecția?

Verificați faptul că ați răsucit complet acul stiloului injector. De asemenea, asigurați-vă că ați răsucit butonul până când s-a oprit, eticheta portocalie a dispărut și apare butonul de injecție.

Dacă tot nu puteți să apăsați până la capăt butonul, aceasta înseamnă că acul este înfundat. Scoateți acul din piele și înlocuiți-l cu un ac de rezervă din cutie. Revedeți pașii despre cum să atașați acul. Apoi alegeți un loc diferit de injecție și finalizați administrarea injecției.

Dacă tot nu puteți apăsa butonul până la capăt, scoateți acul din piele. Folosiți un recipient pentru obiecte ascuțite și aruncați stiloul injector (penul) cu acul atașat.

6. Cum știu că mi-am administrat întreaga doză?

Pentru a fi sigur că v-ați administrat întreaga doză, apăsați butonul de injectare cu degetul mare până auziți un clic. După acest clic, mențineți acul în piele pentru 10 secunde. Aceasta va asigura un timp suficient pentru ca tot medicamentul din stilou (pen) să ajungă sub piele.

7. Cum îndeprtez stiloul injector (pen-ul) Bydureon?

Veți avea nevoie de un recipient pentru obiecte ascuțite suficient de larg ca să încapă stiloul injector (penul) cu tot cu acul atașat. Asigurați-vă că recipientul are capac. Puteți folosi un recipient pentru substanțe biologice periculoase, un alt recipient solid de plastic sau un recipient metalic. Recipientul nu este inclus în cutia cu medicamentul.

Întrebați farmacistul despre cât de sigur este să aruncați recipientul cu stilourile injectoare și acele folosite. Nu aruncați recipientul pe calea reziduurilor menajere.

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZATOR

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de utilizare.

Citiți de asemenea Prospectul din cutie

Bydureon 2 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită în stilou injector (pen) preumplut exenatidă

O dată pe săptămână

Numai pentru administrare subcutanată

Stilou injector (pen) preumplut cu doză unică

BCise este numele dispozitivului tip stilou injector (pen) preumplut utilizat pentru a vă injecta medicamentul Bydureon.



Înainte de a începe

Stiloul injector (pen-ul) Bydureon BCise:

- Este un dispozitiv cu doză unică, cu o doză fixă, care injectează automat medicamentul.
- Inițial, înainte de utilizare, este blocat. Nu deblocați pen-ul până când nu sunteți gata de injectare.
- Acul este ascuns. Nu îl vedeți înainte, în timpul sau după ce utilizați pen-ul.

- **Nu utilizați** stiloul injector (pen-ul) dacă există unele părți care par stricate sau avariate.
- Păstrați în poziție orizontală în frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.
- Stiloul injector Bydureon BCise **nu** trebuie utilizat de către pacienți nevăzători sau cu deficit de vedere, decât dacă altă persoană instruită pentru utilizarea acestui dispozitiv poate să ajute.
- Nu păstrați stiloul injector (pen-ul) și nici alte medicamente la îndemâna copiilor.

Înainte de utilizare

Medicul dumneavoastră sau asistenta de educație în diabet trebuie să vă instruiască privind modul de injectare a acestui medicament înainte de prima utilizare.

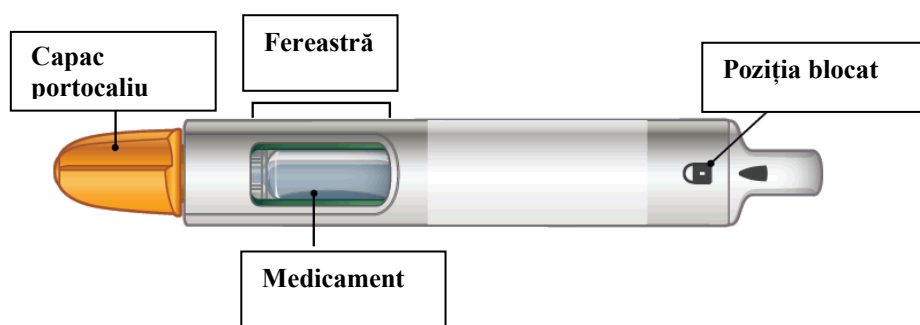


Figura A

Accesorii necesare pentru administrarea injecției:

- Bydureon BCise pen
- tampon cu alcool
- o suprafață curată, plată
- recipient pentru obiecte ascuțite (vezi instrucțiunile pentru „Aruncare” de la finalul acestor instrucțiuni)

PASUL 1: Pregătirea injecției

- A. Lăsați stiloul injector (pen-ul) să ajungă la temperatura camerei.** Scoateți 1 pen din frigider și așezați-l orizontal timp de 15 minute. Stiloul injector (pen-ul) Bydureon BCise poate fi păstrat la temperatura camerei până la 4 săptămâni.



Figura B

- B. Verificați data de expirare (EXP pe etichetă) tipărită pe eticheta stiloului injector (pen-ului).** Nu utilizați pen-ul după data de expirare.



Figura C

- C. Spălați-vă pe mâini.**

- D. Alegeți locul de injectare**

fie în zona stomacului, coapsă sau partea superioară posterioară a brațului, vezi Figura D.

În fiecare săptămână, puteți folosi aceeași zonă din corp, dar alegeți un loc diferit pentru injectare în zona respectivă a corpului.

Curățați zona cu tamponul cu alcool.

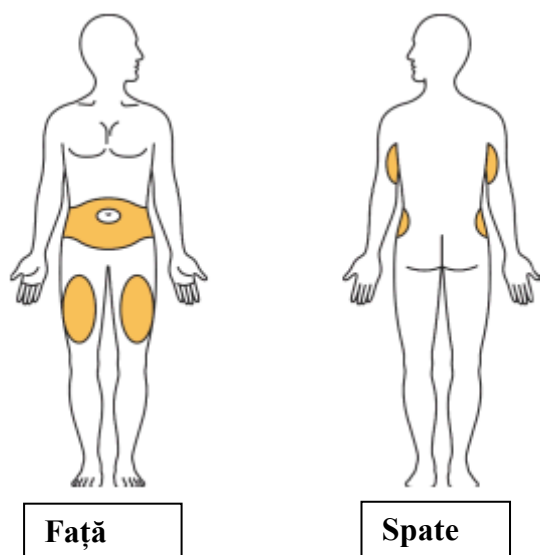


Figura D

PASUL 2: Amestecarea medicamentului

A. Observați fereastra.

Puteți vedea urme de medicament de culoare albă pe laturi, la bază sau în partea de sus. Aceasta înseamnă că medicamentul nu este amestecat omogen.

Observați



Figura E

B. Agitați puternic stiloul injector (pen-ul), cu mișcări sus-jos, până când medicamentul este amestecat omogen și nu mai vedeți urme de medicament de culoare albă pe laturi, la bază sau în partea de sus. Agitați cel puțin 15 secunde.

Agitați puternic

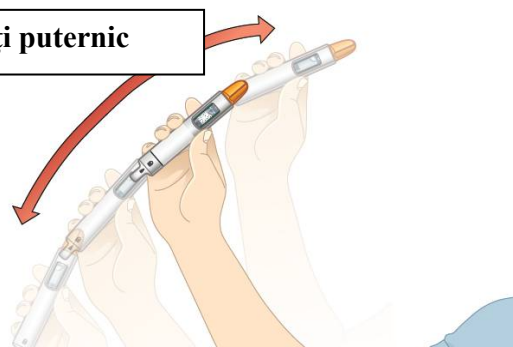
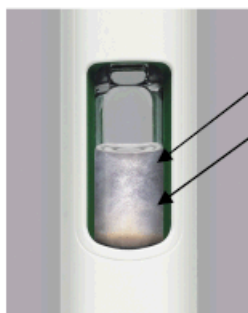


Figura F

C. Verificați amestecul.

Țineți stiloul injector (pen-ul) în sus în lumină și observați ambele părți, precum și baza ferestrei. Dacă nu este amestecat bine, repetați Pasul 2 și verificați din nou.

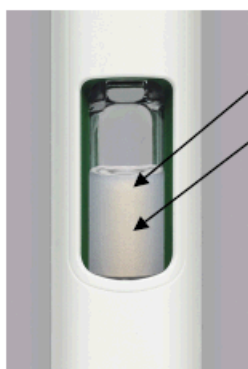


NU este amestecat bine

Amestec neomogen
Urme de medicament de culoare albă la bază sau în partea de sus sau pe laturi



Figura G



Amestecat bine

Amestec omogen
Turbure
Este OK să observați bule de aer.



Figura H



Nu treceți la pasul următor decât dacă medicamentul este amestecat bine. Pentru administrarea unei doze complete, medicamentul trebuie amestecat bine și să aibă un aspect turbure.

Dacă nu este amestecat bine, continuați să agitați puternic.

PASUL 3: Pregătirea stiloului injector (pen-ului)

Important: După ce medicamentul este complet amestecat, trebuie să finalizați **imediat** pașii de pregătire și să injectați toată doza. Nu păstrați medicament pe care să îl utilizați mai târziu.

Deblocați stiloul injector (pen-ul) numai atunci când sunteți gata de injectare.

A. Deblocați stiloul injector (pen-ul).

Țineți stiloul injector (pen-ul) drept în poziție verticală, cu capacul portocaliu spre tavan. Rotiți butonul din poziția Blocat în poziția Deblocat până auziți un sunet de clic.

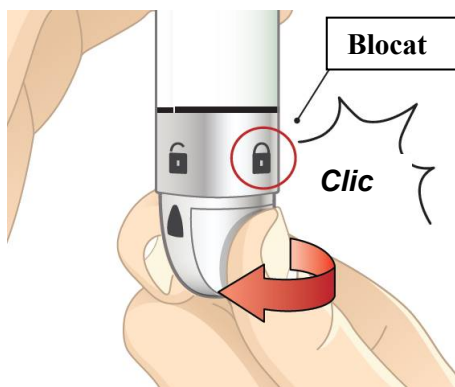


Figura I

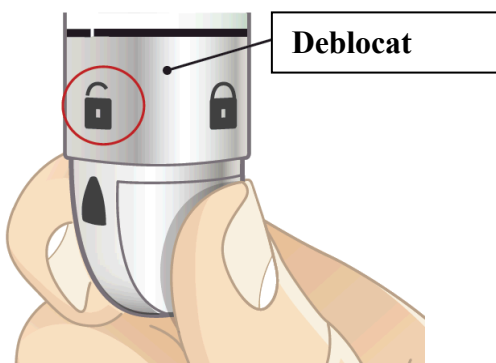


Figura J

B. Cât timp țineți stiloul injector (pen-ul) drept în poziție verticală, deșurubați cu putere capacul portocaliu.

- Este posibil să fie nevoie să rotiți capacul de câteva ori până se detașează (dacă auziți un sunet de clic înseamnă că rotiți în direcția greșită).
- Mențineți în continuare stiloul injector (pen-ul) vertical pentru a împiedica scurgerea accidentală de medicament.
- După îndepărtarea capacului se va ridica un paravan verde. Acest paravan verde ascunde acul. Este normal să observați câteva picături de lichid în interiorul capacului. **Nu** puneți capacul stiloului injector (pen-ului).

Aruncați capacul.

Țineți **vertical** & deșurubați **cu putere**



Figura K



Figura L

Capacul îndepărtat



Figura M

Apare scutul verde

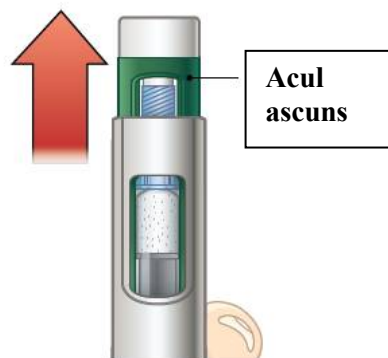


Figura N

PASUL 4: Injectarea dozei

A. Injectați și mențineți:

- Apăsăți stiloul injector (pen-ul) pe piele. Veți auzi un „clic” atunci când începe injectarea.
- Mențineți în continuare stiloul injector (pen-ul) pe piele timp de 15 secunde. Aceasta este pentru a fi sigur că ați administrat toată doza.

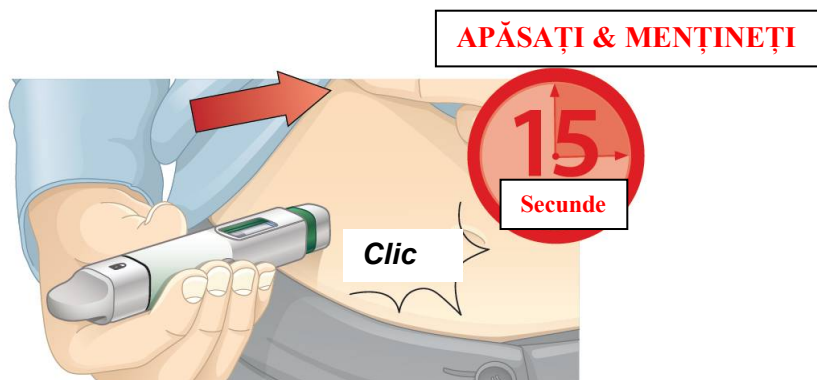


Figura O

B. Asigurați-vă că ați administrat toată doza.

După administrarea injecției, veți observa în fereastră o bară portocalie. După ce ridicați stiloul injector (pen-ul) de pe piele, paravanul verde se va deplasa înapoi și va acoperi acul. Vedeți în secțiunea Întrebări frecvente & răspunsuri ce să faceți dacă nu vedeți bara portocalie în fereastră după injectare.

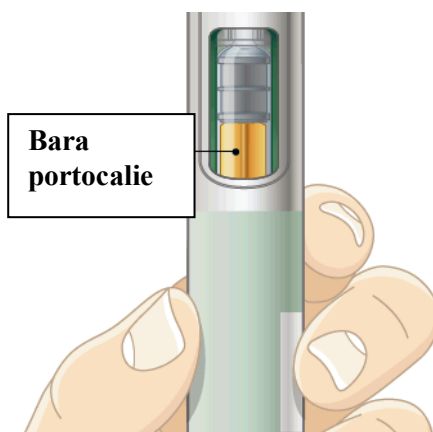


Figura P

C. Aruncarea.

Aruncați corespunzător stiloul injector (pen-ul) imediat după utilizare, așa cum ați fost instruit de medic, farmacist sau asistenta de educație în diabet.

Veți avea nevoie de un recipient pentru obiecte ascuțite care:

- este îndeajuns de mare pentru a cuprinde tot stiloul injector (pen-ul),
- are capac,
- nu are scurgeri,
- este etichetat corespunzător cu o avertizare privind produsele periculoase din interiorul recipientului.

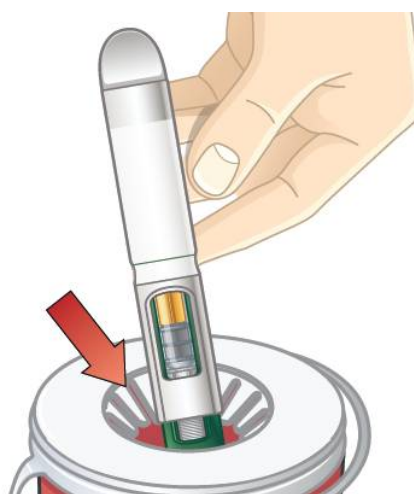


Figura Q

Puteți utiliza un recipient pentru deșeurile biologice, un alt recipient din plastic tare sau un recipient de

metal.

Întrebări frecvente și răspunsuri

1. Unde este acul?

Acul este atașat de stiloul injector (pen) și acoperit de capacul portocaliu. Atunci când deșurubați capacul portocaliu, paravanul verde ține acul acoperit până la injectare. Pentru mai multe informații, vă rugăm să vedeți Figura N din Pasul 3B din Instrucțiunile pentru utilizator.

2. Cum știu dacă medicamentul este amestecat complet?

După ce agitați stiloul injector (pen-ul), priviți ambele părți ale ferestrei. Nu trebuie să observați nicio urmă de culoare albă de medicament la bază, în partea de sus sau pe laturi. Dacă vedeți urme albe de medicament, acesta este neamestecat. Pentru amestecare, agitați puternic stiloul injector (pen-ul) până când nu mai apar urme albe de medicament la bază, în partea de sus sau pe laturi. Medicamentul trebuie să aibă un aspect complet omogen (vezi imaginile din Figura G și Figura H, Pasul 2C).

3. De ce este nevoie să țin stiloul injector (pen-ul) drept în poziție verticală în timp ce scot capacul portocaliu?

Menținerea stiloului injector (pen-ului) cu capacul portocaliu drept în sus împiedică scurgerea medicamentului. Este normal să observați câteva picături de medicament în interiorul capacului portocaliu după ce îl deșurubați.

4. De ce trebuie să injectez medicamentul imediat după ce îl amestec?

Dacă nu injectați medicamentul imediat după amestecare, medicamentul se poate separa și nu vă veți mai administra toată doza. Puteți amesteca din nou medicamentul dacă stiloul injector (pen-ul) este blocat. Totuși, după ce îl deblocați, trebuie să finalizați imediat pregătirea pașilor și să injectați pentru a administra toată doza. Nu puteți păstra medicament pentru a-l utiliza mai târziu.

5. Cum știu dacă mi-am administrat toată doza de medicament?

Pentru a fi sigur că v-ați administrat toată doza, apăsați și mențineți stiloul injector (pen-ul) pe piele. Veți simți că acul intră în piele. Mențineți acul în piele timp de 15 secunde. Acesta este un timp suficient pentru ca tot medicamentul să ajungă din pen sub piele. După îndepărtarea acului, observați bara portocalie din fereastră, care indică faptul că a fost administrată toată doza. Dacă bara portocalie nu apare, contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (vezi pct. 6 din Prospect pentru lista datelor de contact din fiecare țară).

6. De ce trebuie să păstrez pen-urile în poziție orizontală în frigider?

În cazul pen-urilor păstrate în poziție verticală (cu acul în sus sau în jos), amestecarea este mai dificilă. Medicamentul poate fi amestecat complet, dar va fi nevoie să agitați mai mult și timp mai îndelungat.

7. Cum arunc stiloul injector (pen-ul) Bydureon BCise?

Nu aruncați stiloul injector (pen-ul) în gunoiul menajer. Veți avea nevoie de un recipient rezistent la obiecte ascuțite care este îndeajuns de mare pentru a cuprinde tot stiloul injector (pen-ul). Asigurați-vă că recipientul are capac. Puteți utiliza un recipient pentru deșeuri biologice, un alt recipient de plastic tare sau un recipient de metal. În cutie nu este inclus un recipient.

Nu reciclați recipientul cu pen-urile utilizate. Întrebați farmacistul despre modul în care îl puteți arunca în condiții de siguranță. Nu aruncați recipientul în gunoiul menajer.

8. Ce se întâmplă dacă dispozitivul nu funcționează și nu îl pot debloca?

Recitiți Pasul 3 din Instrucțiunile pentru Utilizator pentru a confirma ordinea operațiilor, apoi contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (vezi pct. 6 din Prospect pentru lista datelor de contact din fiecare țară). Nu încercați să deblocați cu o forță excesivă sau cu ajutorul unor unelte.

9. Ce se întâmplă dacă dispozitivul nu funcționează și nu pot îndepărta capacul portocaliu?

Recitiți Pasul 3 din Instrucțiunile pentru Utilizator pentru a confirma ordinea operațiilor, confirmați și că butonul este complet deblocat, apoi contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (vezi pct. 6 din Prospect pentru lista datelor de contact din fiecare țară). Nu încercați să utilizați unelte sau să forțați scoaterea capacului.

10. De unde puteți afla mai multe informații despre stiloul injector Bydureon BCise

- **Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală în diabet**
- **Citiți cu atenție prospectul.**

Cum se păstrează Bydureon Bcise pen

- A se păstra în poziție orizontală, la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.
- Fiecare pen poate fi păstrat la temperatura camerei, care să nu depășească 30°C nu mai mult de 4 săptămâni în total, dacă este nevoie.
- A se păstra în ambalajul inițial pentru a fi protejat de lumină până când sunteți gata de pregătirea și administrarea dozei.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare. Data de expirare este înscrisă pe etichetă după EXP.
- Păstrați stiloul injector (pen-ul) curat și departe de scurgeri de lichide.