

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 2 mg екзенатид (exenatide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Прах: бял до почти бял прах

Разтворител: бистър, безцветен до бледожълт или до бледокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bydureon е показан при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително базален инсулин, когато прилаганото лечение, заедно с диета и упражнения, не постига адекватен гликемичен контрол.

За резултати от проучвания относно комбинации, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и за проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 2 mg екзенатид един път седмично.

Пациентите, които преминават от екзенатид с незабавно освобождаване (Byetta) към екзенатид с удължено освобождаване (Bydureon или Bydureon BCise), може да получат преходно повишение на концентрациите на глюкозата в кръвта, което в повечето случаи се подобрява в рамките на първите две седмици след започване на лечението. Пациентите, които преминават от един продукт с екзенатид с удължено освобождаване към друг продукт с екзенатид с удължено освобождаване (Bydureon или Bydureon BCise), може да го направят, без да очакват значим ефект върху концентрациите на глюкозата в кръвта.

Когато към съществуващото лечение с метформин и/или тиазолидиндион се добави екзенатид с удължено освобождаване, може да се продължи с установената доза метформин и/или тиазолидиндион. Когато се добавя към лечение със сулфониурейно производно, трябва да се има предвид намаляване на дозата на сулфониурейното производно, за да бъде намален рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4). Комбинирана терапия с тиазолидиндион е проучена само при възрастни пациенти.

Екзенатид с удължено освобождаване трябва да се прилага веднъж седмично в един и същи ден всяка седмица. Денят на седмичното прилагане може да се променя при необходимост, стига последната доза да е приложена поне три дни преди това. Екзенатид с удължено освобождаване може да се прилага по всяко време на деня, със или без храна.

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приложи при първа възможност, при условие че следващата обичайно планирана доза е след 3 или повече дни. След това, пациентите могат да се върнат към обичайната си схема на прилагане веднъж седмично.

Ако е пропусната доза и следващата обичайно планирана доза е след 1 или 2 дни, пациентът не трябва да прилага пропуснатата доза, а вместо това да приеме отново екзенатид с удължено освобождаване в следващия обичайно планиран ден за прилагане.

Употребата на екзенатид с удължено освобождаване не изисква допълнително самонаблюдение. Самонаблюдението на кръвната захар е необходимо, за да се коригира дозата на сулфонилурейното производно и инсулина, особено когато се започва терапия с екзенатид с удължено освобождаване и се намалява инсулинът. Препоръчва се инсулиновата доза да се намалява постепенно.

Ако се започва различно глюкозо-понижаващо лечение след спирането на екзенатид с удължено освобождаване, трябва да се има предвид продължителното освобождаване на лекарствения продукт (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата на базата на възрастта. Все пак, тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, трябва да се има предвид бъбречната функция на пациента (вж. *Бъбречно увреждане*) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Екзенатид с удължено освобождаване не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация [GFR] < 30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата за юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за деца под 10-годишна възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Подкожна употреба

Екзенатид с удължено освобождаване е предназначен за самостоятелно прилагане от пациента. Всеки комплект трябва да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Силно се препоръчва преди започване на лечение с екзенатид с удължено освобождаване, пациентите и болногледачите да бъдат обучени от техния здравен специалист. Приложенията в картонената опаковка „Указания за потребителя“, трябва да се следват внимателно.

Всяка доза трябва да се прилага в корема, бедрото или задната част на рамото като подкожна инжекция непосредствено след суспендирането на праха в разтворителя.

Когато се използва с инсулин, екзенатид с удължено освобождаване и инсулин трябва да се прилагат като две отделни инжекции.

За указания за суспендиране на лекарствения продукт преди прилагане, вижте точка 6.6 и „Указания за потребителя“.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Екзенатид с удължено освобождаване не е заместител на инсулин. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти след бързо прекратяване или намаляване на дозата инсулин (вж. точка 4.2).

Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага чрез интравенозно или интрамускулно инжектиране.

Бъбречно увреждане

При пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на диализа, еднократни дози екзенатид с незабавно освобождаване повишават честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани реакции, затова екзенатид с удължено освобождаване не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min}$).

Има нечести случаи на променена бъбречна функция с екзенатид, включително повишен серумен креатинин, бъбречно увреждане, влошена хронична бъбречна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност, понякога изискващи хемодиализа. Някои от тези събития са наблюдавани при пациенти, със симптоми, които могат да повлияят хидратацията, включително гадене, повръщане и/или диария, и/или прилагащи лекарствени продукти, за които е известно, че засягат бъбречната функция/хидратационния статус. Съпътстващите лекарствени продукти включват инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), ангиотензин-II антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства и диуретици. Наблюдавана е обратимост на променената бъбречна функция при поддържащо лечение и спиране на потенциално причиняващите я лекарствени продукти, включително екзенатид.

Тежко стомашно-чревно заболяване

Екзенатид с удължено освобождаване не е проучван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване, включително гастропареза. Употребата му се свързва често със стомашно-чревни нежелани реакции, включително гадене, повръщане и диария. Затова не се препоръчва употребата на екзенатид с удължено освобождаване при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване.

Остър панкреатит

Използването на GLP-1 рецепторни агонисти е свързано с риск от развитие на остър панкреатит. В клинични проучвания на екзенатид с удължено освобождаване, остър панкреатит възниква при 0,3% от пациентите. Има спонтанно съобщени случаи на остър панкреатит с екзенатид с удължено освобождаване. Наблюдавано е отзвучаване на панкреатита при поддържащо лечение, но са съобщавани много рядко случаи на некротизиращ или хеморагичен панкреатит, и/или смърт. Пациентите трябва да се информират за характерния симптом на острия панкреатит: персистираща, силна коремна болка. Ако има съмнение за панкреатит, екзенатид с удължено освобождаване и други лекарствени продукти с потенциален риск трябва да се спрат. Ако се потвърди остър панкреатит, лечението с екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Съпътстващо прилагани лекарствени продукти

Едновременното приложение на екзенатид с удължено освобождаване с производни на D-фенилаланина (меглитиниди), инхибитори на алфа-глюкозидазата, инхибитори на дипетидил пептидаза-4 или други GLP-1 рецепторни агонисти не е проучено. Едновременното приложение на екзенатид с удължено освобождаване и с незабавно освобождаване не е проучено и не се препоръчва.

Липса на ефикасност поради антилекарствени антитела (ADA) при педиатрични пациенти

Педиатричните пациенти вероятно са по-склонни към развитие на високи титри на ADA, отколкото възрастните (вж. точка 4.8). Пациентите с по-висок титър на антитела може да имат ослабен HbA_{1c} отговор.

Няма налични на пазара тестове за антилекарствени антитела, но ако таргетният гликемичен контрол не е постигнат, въпреки потвърденото спазване на лечението от страна на пациента, независимо от причината за липса на ефикасност лекарите трябва да обмислят алтернативна антидиабетна терапия.

Взаимодействие с варфарин

Има спонтанни съобщения на случаи на повишено INR (международно нормализирано съотношение), понякога свързано с кръвене при съпътстваща употреба на варфарин и екзенатид (вж. точка 4.5).

Хипогликемия

При клинични проучвания, когато екзенатид с удължено освобождаване се употребява в комбинация със сулфонилурейно производно, се увеличава рискът от хипогликемия. Освен това, при клиничните проучвания пациентите на комбинирано лечение със сулфонилурейно производно с леко бъбречно увреждане имат повишена честота на хипогликемия в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Трябва да се обмисля намаляване на дозата на сулфонилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия, свързана с употребата на сулфонилурейно производно.

Бърза загуба на тегло

При пациенти, лекувани с екзенатид, е съобщавана бърза загуба на тегло с > 1,5 kg на седмица. Загубата на тегло с такова темпо може да има вредни последствия. Пациенти с бърза загуба на тегло трябва да се проследяват за белези и симптоми на холелитиаза.

Прекратяване на лечението

След прекратяване на лечението, ефектът на екзенатид с удължено освобождаване може да продължи, тъй като плазмените нива на екзенатид намаляват за 10 седмици. С оглед на това, изборът на други лекарствени продукти и подборът на доза трябва да се обмислят съответно, тъй като нежеланите реакции може да продължат и ефикасността, поне частично, да се запази, докато нивата на екзенатид намалее.

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Съдържание на натрий: този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сулфонилурейни производни

Дозата на сулфонилурейното производно може да изисква коригиране, поради повишения риск от хипогликемия, свързан с лечението със сулфонилурейни производни (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Изпразване на стомаха

Резултатите от проучване, което използва парацетамол като маркер за стомашното изпразване, предполагат, че ефектът на екзенатид с удължено освобождаване да забавя стомашното изпразване е незначителен и не се очаква да причини клинично значимо намаление на скоростта и степента на абсорбция на едновременно прилаганите перорални лекарствени продукти. Затова не е необходимо коригиране на дозата на лекарствени продукти, чувствителни към забавеното изпразване на стомаха.

При прилагане на таблетки от 1 000 mg парацетамол със или без храна, след 14-седмично лечение с екзенатид с удължено освобождаване, не са наблюдавани значими промени в AUC на парацетамол в сравнение с контролния период. C_{max} на парацетамол намалява съответно с 16 % (на гладно) и 5 % (след хранене), а t_{max} се удължава от около 1 час в контролния период до 1,4 часа (на гладно) и 1,3 часа (след хранене).

Следните проучвания за взаимодействия са проведени с използването на 10 µg екзенатид с незабавно освобождаване, но не и с екзенатид с удължено освобождаване:

Варфарин

Наблюдавано е забавяне на t_{max} от около 2 часа, при прилагане на варфарин 35 минути след екзенатид с незабавно освобождаване. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху C_{max} или AUC. При едновременната употреба на варфарин и екзенатид с удължено освобождаване е имало спонтанни съобщения за повишаване на INR. При пациенти, получаващи варфарин и/или кумаринови производни, трябва да се проследява INR при започване на лечението с екзенатид с удължено освобождаване (вж. точка 4.4 и 4.8).

Инхибитори на хидроксиметилглутарил коензим А (HMG CoA) редуктазата

AUC и C_{max} на ловастатин намаляват съответно приблизително 40 % и 28 %, а t_{max} се забавя около 4 часа, при едновременното приложение на екзенатид с незабавно освобождаване с еднократна доза ловастатин (40 mg) в сравнение със самостоятелно приложение на ловастатин. При 30-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания с екзенатид с незабавно освобождаване, едновременното приложение на екзенатид и инхибитори на HMG CoA редуктазата не се свързва с последващи промени в липидните профили (вж. точка 5.1). Въпреки че, не са необходими предварително определени корекции на дозата, липидните профили трябва да се проследяват при необходимост.

Дигоксин и лизиноприл

При проучвания за взаимодействия по отношение на ефектите на екзенатид с незабавно освобождаване върху дигоксин и лизиноприл няма клинично значими ефекти върху C_{max} или AUC, обаче е наблюдавано забавяне в t_{max} от около 2 часа.

Етинилестрадиол и левоноргестрел

Приложението на комбиниран перорален контрацептив (30 µg етинилестрадиол плюс 150 µg левоноргестрел) един час преди екзенатид с незабавно освобождаване не променя AUC, C_{max} или C_{min} нито на етинил естрадиол, нито на левоноргестрел. Приложението на перорален контрацептив 35 минути след екзенатид не повлиява AUC, но води до намаление на C_{max} на етинилестрадиол с 45 % и на C_{max} на левоноргестрел с 27-41 %, и до забавяне на t_{max} с 2-4 часа, поради забавено изпразване на стомаха. Намалението на C_{max} е с ограничено клинично значение и не изисква коригиране на дозата на пероралните контрацептиви.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия с екзенатид са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Поради дългия период на очистване на екзенатид с удължено освобождаване, жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция, докато се лекуват с екзенатид с удължено освобождаване. Този лекарствен продукт трябва да се спре поне 3 месеца преди планирана бременност.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на екзенатид с удължено освобождаване при бременни жени. Експериментални проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Екзенатид с удължено освобождаване трябва да се използва по време на бременност и се препоръчва употребата на инсулин.

Кърмене

Не е известно, дали екзенатид се излъчва в кърмата. Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Екзенатид с удължено освобождаване повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При употребата на екзенатид с удължено освобождаване в комбинация със сулфонилурейно производно, пациентите трябва да се съветват да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при възрастни са свързани главно със стомашно-чревни прояви (гадене, което е най-често съобщаваната реакция, която се свързва със започване на лечението и отшумява с времето, и диария). Освен това, са наблюдавани реакции на мястото на инжектиране (сърбеж, нодули, еритем), хипогликемия (при сулфонилурейно производно) и главоболие. Повечето нежелани лекарствени реакции, свързани с екзенатид с удължено освобождаване, са леки до умерени по интензитета.

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Честотите на нежеланите лекарствени реакции на екзенатид с удължено освобождаване, идентифицирани в клинични проучвания и от спонтанни съобщения при възрастни (които не са наблюдавани в клинични проучвания, с неизвестна честота) са обобщени в таблица 1 по-долу.

В клиничните изпитвания с екзенатид с удължено освобождаване при възрастни фоновата терапия включва диета и упражнения, метформин, сулфонилурейно производно, тиазолидиндион, комбинация от перорални глюкозо-понижаващи лекарствени продукти или базален инсулин.

Реакциите са изброени по-долу според предпочитаната MedDRA терминология по системо-органни класове и абсолютна честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции на екзенатид с удължено освобождаване от клиничните проучвания и от спонтанни съобщения при възрастни

Системо-органен клас/термини за нежелани реакции	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система						
Лекарство-индуцирана тромбоцитопения						X ⁴
Хепатобилиарни нарушения						
Холецистит			X ⁶			
Холелитиаза			X ⁶			
Нарушения на имунната система						
Анафилактична реакция				X ¹		
Нарушения на метаболизма и храненето						
Хипогликемия (при употреба със сулфонилурейно производно)	X ¹					
Хипогликемия (при употреба с инсулин)		X ^{2,3}				
Намален апетит		X ¹				
Дехидратация			X ¹			
Нарушения на нервната система						
Главоболие		X ¹				
Замайване		X ¹				
Дисгеузия			X ¹			
Сомнолентност			X ¹			
Стомашно-чревни нарушения						
Интестинална обструкция			X ¹			
Остър панкреатит (вж. точка 4.4)			X ¹			
Гадене	X ¹					
Повръщане		X ¹				
Диария	X ¹					
Диспепсия		X ¹				
Болка в корема		X ¹				
Гастроезофагеална рефлуксна болест		X ¹				
Раздуване на корема		X ¹				
Оригване			X ¹			
Констипация		X ¹				
Флатуленция		X ¹				
Забавено изпразване на стомаха			X ⁵			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан						
Макулозен и папулозен обрив						X ⁴

Сърбеж и/или уртикария		X ¹				
Ангионевротичен едем						X ⁴
Абсцеси и целулит на мястото на инжектиране						X ⁴
Хиперхидроза			X ¹			
Алоpecia			X ¹			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						
Променена бъбречна функция, включително остра бъбречна недостатъчност, влошена хронична бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишен серумен креатинин (вж. точка 4.4).			X ¹			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						
Сърбеж на мястото на инжектиране		X ¹				
Отпадналост		X ¹				
Еритем на мястото на инжектиране		X ¹				
Обрив на мястото на инжектиране			X ¹			
Астения		X ¹				
Нервност				X ¹		
Изследвания						
Повишаване на международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.4).						X ⁴

¹ Честота, въз основа на дванадесет приключили дългосрочни клинични проучвания за ефикасност и безопасност с екзенатид с удължено освобождаване, n=2 868 общо (пациенти на сулфонилурейно производно n=1 002).

² Въз основа на хипогликемични събития, които: 1. Водят до загуба на съзнание, гърчове или кома, които отзвучават след приложение на глюкагон или глюкоза. ИЛИ 2. Налагат помощ от трети лица за отзвучаването, поради нарушено съзнание или поведение, и имат стойности на глюкозата <54 mg/dl (3 mmol/l). ИЛИ 3. Водят до симптоми, съвместими с хипогликемия, със стойности на глюкозата <54 mg/dl (3 mmol/l) преди лечението.

³ Честота, съобщена от 28-седмичния контролиран период на лечение в проучването с екзенатид с удължено освобождаване, като допълваща терапия към инсулин гларжин (N=231).

⁴ Честота, въз основа на данни от спонтанни съобщения (с неизвестна причина).

⁵ Честота въз основа на шестнадесет приключили клинични проучвания за ефикасност и безопасност с екзенатид с удължено освобождаване, n = 4 086 общо.

⁶ Честота въз основа на приключили клинични проучвания за ефикасност и безопасност (n = 3 560 общо) с BYDUREON, включва проучванията DURATION 7 и DURATION 8.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Лекарство-индуцирана тромбоцитопения

Съобщава се за лекарство-индуцирана тромбоцитопения (ЛИТ) с екзенатид-зависими антитромбоцитни антитела при възрастни в постмаркетинговите условия. ЛИТ е имуномедирана реакция, която се причинява от лекарство-зависими антитела срещу тромбоцитите. Тези антитела причиняват разрушаване на тромбоцитите в присъствието на сенсibiliзиращо лекарство.

Хипогликемия

Честотата на хипогликемия се увеличава, когато екзенатид с удължено освобождаване се употребява при възрастни в комбинация със сулфонилурейно производно (24,0 % спрямо 5,4 %) (вж. точка 4.4). За да се намали рискът от хипогликемия, свързан с употребата на сулфонилурейно производно, може да се обмисли намаление на дозата на сулфонилурейното производно (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Екзенатид с удължено освобождаване се свързва със значително по-ниска честота на епизоди на хипогликемия, отколкото базален инсулин при пациенти, лекувани също с метформин (3 % спрямо 19 %), и при пациенти, получаващи лечение също с метформин плюс сулфонилурейно производно (20 % спрямо 42 %).

В 12 проучвания повечето епизоди (99,9 % $n = 649$) на хипогликемия са незначителни и отзвучават след перорално приложение на въглехидрати. Съобщено е за един пациент с тежка хипогликемия, който е имал ниска стойност на кръвната захар (2,2 mmol/l) и е потърсил подпомагане с перорално лечение с въглехидрати, при което събитието е отзвучавало.

Когато екзенатид с удължено освобождаване се добавя към базален инсулин, не се налага коригиране на началната доза инсулин. Екзенатид с удължено освобождаване в комбинация с базален инсулин не показва клинично значими разлики в честотата на хипогликемични епизоди, в сравнение с инсулин. Липсват епизоди на тежка хипогликемия в групата с екзенатид с удължено освобождаване и инсулин.

Гадене

Гаденето е най-често съобщаваната нежелана реакция при възрастни. При пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, обикновено 20 % съобщават поне един епизод на гадене в сравнение с 34 % при пациентите, получаващи екзенатид с незабавно освобождаване. Повечето епизоди на гадене са леки до умерени. С продължаване на лечението при повечето пациенти, които в началото изпитват гадене, честотата намалява.

При 30-седмично контролирано проучване честотата на прекъсване, поради нежелани събития, е 6 % при пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, 5 % при пациентите на лечение с екзенатид с незабавно освобождаване. Най-чести нежелани събития, водещи до прекъсване във всяка група на лечение, са гадене и повръщане. Прекъсването на лечението, поради гадене или повръщане, се среща при <1 % от пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, и 1 % от пациентите, лекувани с екзенатид с незабавно освобождаване.

Реакции на мястото на приложение

Реакции на мястото на инжектиране при възрастни се наблюдават по-често при пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, спрямо пациентите, лекувани със сравнителен продукт, (16 % спрямо диапазон от 2-7 %), по време на 6-месечната контролирана фаза на проучванията. Обикновено тези реакции на мястото на инжектиране са леки и обичайно не водят до прекратяване на проучванията. Пациентите може да се лекуват, за да се облекчат симптомите, докато продължава лечението. За следващите инжекции трябва да се използва различно място за инжектиране всяка седмица. В постмаркетинговия опит, са докладвани случаи на абсцеси и целулит на мястото на инжектиране.

При клинични проучвания много често са наблюдавани малки подкожни възелчета на мястото на инжектиране, в съответствие с известните свойства на лекарствените форми, съдържащи полимерни микросфери (D, L-лактид ко-гликолид). Повечето единични възелчета са безсимптомни, не пречат на участието в проучването и се разнасят за 4 до 8 седмици.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на протеинните и пептидни лекарствени продукти, след лечение с екзенатид с удължено освобождаване пациентите могат да развият анти-екзенатид антитела. При повечето пациенти, които образуват антитела, титрите на антителата намаляват с времето.

Наличието на антитела (високи или ниски титри) не е прогностично за гликемичния контрол на отделния пациент.

При клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване при възрастни приблизително 45 % от пациентите имат нисък титър на антитела към екзенатид в края на проучването. Общо процентът на пациентите, които са позитивни за антитела, е съизмерим сред клиничните проучвания. Общо, нивото на гликемичен контрол (HbA_{1c}) е сравнимо с това, наблюдавано при пациентите без титри на антитела. При проучвания от фаза 3 средно 12 % от пациентите имат по-висок титър на антитела. В съответствие с това, гликемичният отговор на екзенатид с удължено освобождаване липсва в края на контролирания период на проучванията; 2,6 % от пациентите не показват подобрене на глюкозата с по-висок титър на антитела, докато 1,6 % не показват подобрене, докато са негативни за антитела.

Пациентите, които развиват антитела към екзенатид, имат по-голяма склонност към развитие на реакции на мястото на инжектиране (например, зачервяване на кожата и сърбеж), но иначе имат сходна честота и видове на нежеланите събития, като пациентите без анти-екзенатид антитела.

За възрастните пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, честотата на потенциални имуногенни реакции на мястото на инжектиране (най-често сърбеж със или без еритем) по време на 30-седмичното и на двете 26-седмични проучвания, е 9 %. Тези реакции по-рядко се наблюдават при пациенти, негативни за антитела (4 %), в сравнение с пациентите, позитивни за антитела (13 %), с по-висока честота при тези пациенти, които имат по-висок титър на антитела.

Изследването на позитивни за антитела проби не показва значима кръстосана реактивност с подобни ендогенни пептиди (глюкагон или GLP-1).

Бърза загуба на тегло

При 30-седмично проучване при възрастни, приблизително 3 % ($n = 4/148$) от пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, претърпяват поне един времеви период на бърза загуба на тегло (регистрирана загуба на телесно тегло между две последователни посещения по време на проучването повече от 1,5 kg/седмица).

Повишена сърдечна честота

Средно повишаване на сърдечната честота с 2,6 удара в минута (bpm) от изходната стойност (74 bpm) се наблюдава в обединени данни от клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване при възрастни. Петнадесет процента от пациентите на лечение с екзенатид с удължено освобождаване са с повишение на сърдечната честота с ≥ 10 bpm; приблизително 5 % до 10 % от участниците в групите на друго лечение са със средно повишение на сърдечната честота с ≥ 10 bpm.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на екзенатид в клинични проучвания при юноши и деца на възраст 10 години или повече (вж. точка 5.1) е подобен на наблюдавания в проучванията при възрастни.

В педиатричното проучване не са наблюдавани сериозни хипогликемични събития..

По време на 24-седмичния период на двойнослепо лечение един пациент (1,7%) в групата, получаваща екзенатид с удължено освобождаване, и един пациент (4,3%) в групата, получаваща плацебо, са имали лека хипогликемия (определена като неволямо хипогликемично събитие, което е било със симптоми, съответстващи на хипогликемия, и стойност на глюкозата под 3 mmol/l [54 mg/dl] преди лечението на епизода). И двамата пациенти са получавали инсулин като основна терапия.

От изследователя са съобщени други събития на хипогликемия, епизоди, които не отговарят нито на главните, нито на второстепенните критерии, при 8 пациенти (13,6%) и 1 пациент (4,3%) в групите, получаващи съответно екзенатид с удължено освобождаване и плацебо. От тях, 6 пациенти в групата, получаваща екзенатид с удължено освобождаване, и 1 пациент в групата, получаваща плацебо, са получавали инсулин като основна терапия.

В педиатричното проучването, максималният титър на антитела, получен във всеки момент по време на проучването, е нисък (<625) за приблизително 29,3% от пациентите и висок (≥ 625) за приблизително 63,8% от пациентите. Процентът на пациентите с положителни титри на антитела достига пикови стойности приблизително на седмица 12. Тъй като проучването продължава до седмица 52, процентът на пациентите с високи титри намалява (30,4%), а процентът на пациентите с ниски титри (41,3%) се увеличава. Пациентите с по-висок титър на антитела може да имат ослабен HbA_{1c} отговор (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектите на предозиране с екзенатид (на базата на клинични проучвания с екзенатид с незабавно освобождаване) включват тежко гадене, тежко повръщане и бързо спадане на концентрациите на глюкоза в кръвта. В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение в съответствие с клиничните признаци и симптоми на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, аналози на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ01.

Механизъм на действие

Екзенатид е агонист на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) рецептора, който проявява няколко антихипергликемични действия на глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1). Аминокиселинната последователност на екзенатид отчасти съвпада с тази на човешкия GLP-1. Доказано е, че екзенатид се свързва със и активира известния човешки GLP-1 рецептор *in vitro*, неговият механизъм на действие се осъществява чрез цикличния АМФ и/или други вътреклетъчни сигнални пътища.

Екзенатид повишава, глюкозо-зависимо, секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса. Когато концентрациите на глюкозата в кръвта намалее, секрецията на инсулин спада. Когато екзенатид се използва в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, не се наблюдава повишение в честотата на хипогликемия в сравнение с плацебо в комбинация с метформин

и/или тиазолидиндион, което може да се дължи на този зависим от глюкозата инсулиноотропен механизъм (вж. точка 4.4).

Екзенатид потиска секрецията на глюкагон, за която се знае, че е неадекватно увеличена при пациенти с диабет тип 2. По-ниските концентрации на глюкагон водят до намалено производство на глюкоза от черния дроб. Екзенатид обаче, не намалява нормалния глюкагонов отговор и други хормонални отговори към хипогликемия.

Екзенатид забавя стомашното изпразване и по този начин намалява скоростта, с която доставената с храната глюкоза навлиза в циркулацията.

Доказано е, че прилагането на екзенатид намалява приема на храна, в резултат на понижен апетит и повишено чувство за засищане.

Фармакодинамични ефекти

Екзенатид подобрява гликемичния контрол чрез трайни ефекти на понижаване на концентрациите, както на постпрандиалната глюкоза, така и на глюкозата на гладно при пациенти с диабет тип 2. За разлика от естествения GLP-1, екзенатид с удължено освобождаване притежава фармакокинетичен и фармакодинамичен профил при хора, подходящ за прилагане един път седмично.

Фармакодинамично проучване с екзенатид показва при пациенти с диабет тип 2 (n=13) възстановяване на първата фаза на секреция на инсулин и подобряване на втората фаза на секреция на инсулин като отговор на интравенозен болус на глюкоза.

Клинична ефикасност и безопасност

Резултатите от дългосрочни клинични проучвания на екзенатид с удължено освобождаване са представени долу. Тези проучвания включват 1 356 възрастни пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, 52 % мъже и 48 % жени; 230 пациенти (17 %) са на възраст ≥ 65 години.

Освен това едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за изхода по отношение на сърдечносъдовата система (EXSCEL) включва 14 752 възрастни пациенти с диабет тип 2 и всяко ниво на сърдечносъдов риск; екзенатид с удължено освобождаване е добавен към текущите обичайни грижи.

Гликемичен контрол

При две проучвания при възрастни екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично е сравняван с екзенатид с незабавно освобождаване 5 μ g два пъти дневно за 4 седмици, последвано от екзенатид с незабавно освобождаване 10 μ g два пъти дневно. Едното проучване е с продължителност 24 седмици (n = 252), а другото – 30 седмици (n = 295), последвано от отворено продължение, в което всички пациенти са лекувани с екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично за още 7 години (n = 258). При двете проучвания е доказано намаление в HbA_{1c} в двете групи на лечение още на първото измерване на HbA_{1c} след лечението (Седмица 4 или 6).

Екзенатид с удължено освобождаване води до статистически значимо намаляване на HbA_{1c} в сравнение с пациентите, приемащи екзенатид с незабавно освобождаване (таблица 2).

При пациентите на екзенатид с удължено освобождаване и на екзенатид с незабавно освобождаване е наблюдаван клинично значим ефект върху HbA_{1c}, независимо от фоновото антидиабетно лечение в двете проучвания.

Клинично и статистически значимо повече пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, в сравнение с тези, лекувани с екзенатид с незабавно освобождаване, постигат намаление на HbA_{1c} ≤ 7 % или < 7 % в двете проучвания (съответно $p < 0,05$ и $p \leq 0,0001$).

Пациентите, получаващи както екзенатид с удължено освобождаване, така и екзенатид с незабавно освобождаване, постигат намаление в теглото в сравнение с изходното, макар разликата в двете групи на лечение да не е значима.

В неконтролираното разширено проучване, оценяваните пациенти, превключени от екзенатид с незабавно освобождаване на екзенатид с удължено освобождаване на Седмица 30 ($n = 121$), постигат същото подобрене в HbA_{1c} -2,0 % на Седмица 52, в сравнение с изходното ниво, както пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване.

При всички пациенти завършили неконтролираното разширено проучване с продължение от 7 години ($n = 122$ от 258 пациенти, включени във фазата на продължение), HbA_{1c} постепенно се увеличава във времето след Седмица 52, но все още е намален в сравнение с изходното ниво след 7 години (-1,5 %). При тези пациенти загубата на тегло се поддържа над 7 години.

Таблица 2: Резултати от две проучвания на екзенатид с удължено освобождаване спрямо екзенатид с незабавно освобождаване в комбинация само с диета и упражнения, метформин и/или сулфонилурейно производно и метформин и/или тиазолидиндион (intent-to-treat пациенти)

24-седмично проучване	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Екзенатид с незабавно освобождаване 10 µg
N	129	123
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,4
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-1,6 ($\pm 0,1$)**	-0,9 ($\pm 0,1$)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Пациенти (%), постигнали $HbA_{1c} < 7\%$	58	30
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm SE$)	-1,4 ($\pm 0,2$)	-0,3 ($\pm 0,2$)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	97	94
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-2,3 ($\pm 0,4$)	-1,4 ($\pm 0,4$)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-седмично проучване		
N	148	147
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-1,9 ($\pm 0,1$)*	-1,5 ($\pm 0,1$)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Пациенти (%), постигнали $HbA_{1c} \leq 7\%$	73	57
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm SE$)	-2,3 ($\pm 0,2$)	-1,4 ($\pm 0,2$)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	102	102
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-3,7 ($\pm 0,5$)	-3,6 ($\pm 0,5$)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$

Проведено е проучване с 26-седмична продължителност при възрастни, в което 2 mg екзенатид с удължено освобождаване се сравнява с инсулин гларжин веднъж дневно. Сравнено с лечението с инсулин гларжин, екзенатид с удължено освобождаване показва по-голяма

редукция в HbA_{1c}, сигнификантно понижава средното телесно тегло и се свързва с по-малко събития на хипогликемия (таблица 3).

Таблица 3: Резултати от едно 26-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо инсулин гларжин в комбинация само с метформин или метформин и сулфонилурейно производно (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Инсулин гларжин ¹
N	233	223
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	91	91
Промяна от изходното ниво (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, *p< 0,05

¹ Инсулин гларжин е дозиран към прицелни концентрации на глюкозата от 4,0 до 5,5 mmol/l (72 до 100 mg/dl). Средната доза на инсулин гларжин в началото на лечението е 10,1 IU/дневно, покачваща се до 31,1 IU/дневно за пациентите, лекувани с инсулин гларжин.

Резултатите на 156 седмица са в съответствие с резултатите представени в междинния доклад на 26 седмица. Лечението с екзенатид с удължено освобождаване подобрява значимо и устойчиво гликемичния контрол и контрола на телесното тегло, в сравнение с лечението с инсулин гларжин. Данните за безопасност на 156 седмица са в съответствие с данните докладвани на 26 седмица.

В 26-седмично двойносляпо проучване екзенатид с удължено освобождаване е сравняван с максималните дневни дози на ситаглиптин и пиоглитазон при възрастни пациенти, които употребяват също метформин. Всичките групи на лечение показват значимо намаление на HbA_{1c} в сравнение с изходното ниво. Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство, както пред ситаглиптин, така и пред пиоглитазон относно промяната на HbA_{1c} от изходното ниво.

Екзенатид с удължено освобождаване показва значимо по-голямо намаление на теглото в сравнение със ситаглиптин. Пациентите, лекувани с пиоглитазон, наддават на тегло (таблица 4).

Таблица 4: Резултати от едно 26-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо ситаглиптин и спрямо пиоглитазон в комбинация с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Ситаглиптин 100 mg	Пиоглитазон 45 mg
N	160	166	165
Средно HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,6	8,5	8,5
Промяна от изходното ниво ($\pm$ SE)	-1,6 ($\pm$ 0,1)*	-0,9 ($\pm$ 0,1)*	-1,2 ($\pm$ 0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо ситаглиптин (95 % CI)	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо пиоглитазон (95 % CI)	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} $\leq$ 7 %	62	36	49
Промяна в глюкоза в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm$SE)	-1,8 ($\pm$ 0,2)*	-0,9 ($\pm$ 0,2)*	-1,5 ($\pm$ 0,2)*
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	89	87	88
Промяна от изходното ниво ($\pm$ SE)	-2,3 ($\pm$ 0,3)*	-0,8 ($\pm$ 0,3)*	+2,8 ($\pm$ 0,3)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо ситаглиптин (95 % CI)	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо пиоглитазон (95 % CI)	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, *p < 0,05; **p < 0,0001

В едно 28-седмично, двойносляпо проучване при възрастни, комбинацията на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин се сравнява със самостоятелно приложени екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин при пациенти, които използват също метформин.

Във всички групи на лечение се наблюдава понижаване на HbA_{1c}, в сравнение с изходно ниво. Групата на лечение с екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин показва по-голямо понижаване на HbA_{1c} от изходните стойности, в сравнение със самостоятелно приложени екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин (таблица 5).

Комбинацията на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин показва значимо по-голямо понижаване на теглото, в сравнение със самостоятелното приложение на който и да е от двата лекарствени продукта (таблица 5).

Таблица 5: Резултати от едно 28-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин, спрямо екзенатид с удължено освобождаване самостоятелно и дапаглифлозин самостоятелно, в комбинация с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + Дапаглифлозин 10 mg QD	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + Плацебо QD	Дапаглифлозин 10 mg QD + Плацебо QW
N	228	227	230
Средно HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	9,3	9,3	9,3
Промяна спрямо изходно ниво ($\pm$ SE) ^a	-2,0 ($\pm$ 0,1)	-1,6 ($\pm$ 0,1)	-1,4 ($\pm$ 0,1)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт(95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} <7 %	45	27	19
Средна промяна на глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm$SE)^a спрямо изходно ниво	-3,7 ($\pm$ 0,2)	-2,5 ($\pm$ 0,2)	-2,7 ($\pm$ 0,2)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Средна промяна на глюкозата в плазмата 2 часа постпрандиално (mmol/l) ($\pm$SE)^a спрямо изходно ниво	-4,9 ($\pm$ 0,2)	-3,3 ($\pm$ 0,2)	-3,4 ($\pm$ 0,2)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	92	89	91
Промяна спрямо изходно ниво ($\pm$ SE) ^a	-3,6 ($\pm$ 0,3)	-1,6 ($\pm$ 0,3)	-2,2 ($\pm$ 0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

активен лекарствен продукт (95 % CI)			
---	--	--	--

QW=веднъж седмично, QD=веднъж дневно, SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, N=брой пациенти.

^a Коригираните най-малки средни квадрати (LS Means) и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействие на лечение, регион, изходен HbA_{1c} с трати (< 9,0 % или ≥ 9,0 %), седмица, и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариати.

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

Всички P-стойности са коригирани p-стойности за многостранност.

Анализите изключват измерванията след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на проучвания лекарствен продукт.

В едно 28-седмично двойносляпо проучване при възрастни, екзенатид с удължено освобождаване, добавен към инсулин гларжин самостоятелно или с метформин, е сравняван с плацебо, добавено към инсулин гларжин самостоятелно или с метформин. Инсулин гларжин е дозиран с оглед на поддържане на стойности на плазмена глюкоза на гладно от 4,0 до 5,5 mmol/l (72 до 99 mg/dl). Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на понижението на HbA_{1c} от изходното ниво до седмица 28 (таблица 6).

Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на понижаване на телесното тегло на седмица 28 (таблица 6).

Таблица 6: Резултати от едно 28-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо в комбинация с инсулин гларжин самостоятелно или с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg + Инсулин гларжин ^a	Плацебо + Инсулин гларжин ^a
N	230	228
Средни стойности на HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,5
Промяна спрямо изходното ниво (± SE) ^б	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между лечението (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7%^в	33*	7
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	94	94
Промяна спрямо изходно ниво (± SE) ^б	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходното ниво между лечението (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Промяна спрямо изходно ниво на 2-часова постпрандиална плазмена глюкоза (mmol/l) (± SE)^{б,г}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходното ниво между лечението (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=брой пациенти във всяка група на лечение, SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, *p-стойност < 0,001 (коригирана за многостранност).

^a. Промяната в най-малките средни квадрати (LS Means) на средната дневна доза инсулин е 1,6 единици в групата с екзенатид с удължено освобождаване и 3,5 единици в плацебо групата.

- б. Коригираните най-малки средни квадрати и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействието на лечение, регион, изходен HbA1c със страти (< 9,0% или ≥ 9,0%), изходна употреба на сулфониурейно производно (SU) със страти („да“ спрямо „не“), седмица и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариати. Абсолютната промяна на постпрандиалната плазмена глюкоза на 2-рия час на седмица 28 е моделирана по подобен начин, като е използван ANCOVA.
- в. Всички пациенти с липсващи данни за крайната точка се считат за нереспондери.
- г. След тест за толерантност със стандартно хранене.

Анализите изключват измервания след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на изследвания лекарствен продукт.

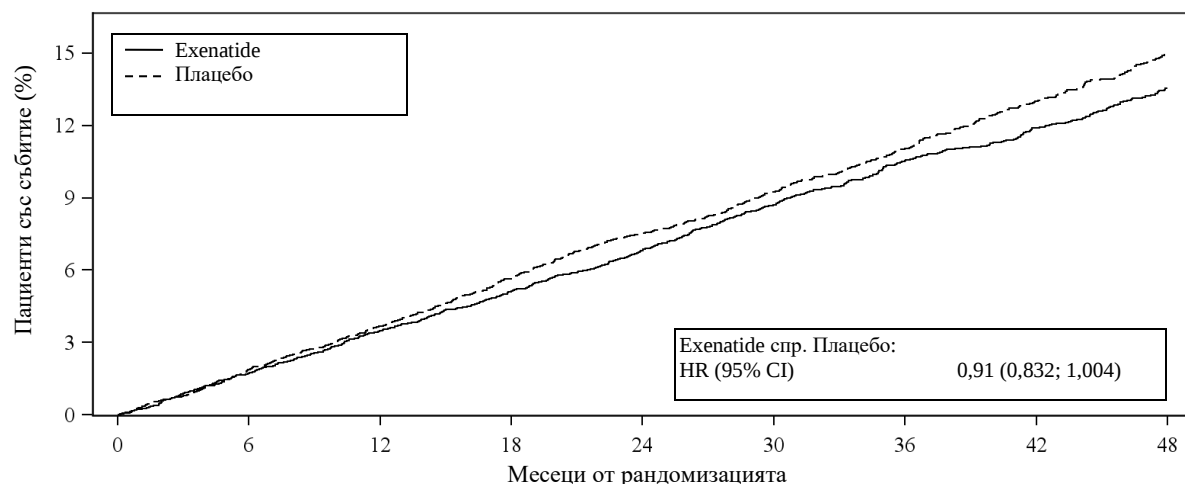
Сърдечносъдова оценка

EXSCEL е прагматично проучване за изхода по отношение на сърдечносъдовата (СС) система при възрастни пациенти с диабет тип 2 и всяко ниво на СС риск. Общо 14 752 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 на 2 mg екзенатид с удължено освобождаване веднъж седмично или плацебо, добавени към текущите обичайни грижи, които може да включват инхибитори на SGLT2. Пациентите са проследявани съгласно обичайна клинична практика за период с медиана 38,7 месеца при медиана на продължителност на лечението 27,8 месеца. Жизненият статус в края на проучването е известен съответно за 98,9 % и 98,8 % от пациентите в групата на екзенатид с удължено освобождаване и плацебо групата. Средната възраст при включване в проучването е 62 години (с 8,5% от пациентите ≥ 75 години). Приблизително 62% от пациентите са от мъжки пол. Средният ИТМ е 32,7 kg/m² и средната продължителност на диабета е 13,1 години. Средният HbA_{1c} е 8,1%. Приблизително 49,3% имат лека степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 60 до ≤ 89 ml/min/1,73 m²) и 21,6% имат умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Общо 26,9% от пациентите не са имали предходни СС събития, 73,1% са имали поне едно предходно СС събитие.

Първичната крайна точка за безопасност (не по-малка ефикасност) и ефикасност (превъзходство) в EXSCEL е времето до първата поява на потвърдено голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова (СС) смърт, нелетален миокарден инфаркт (МИ) или нелетален инсулт. Смъртност по всякаква причина е първоначално оценената вторична крайна точка.

Екзенатид с удължено освобождаване не повишава сърдечносъдовия риск при пациенти със захаран диабет тип 2 сравнено с плацебо, когато се добави към текущите обичайни грижи (HR:0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; P < 0,001 за не по-малка ефикасност), вижте Фигура 1. В предварително определен подгрупов анализ в EXSCEL HR за MACE е 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) при пациенти с изходна стойност на eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² и 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) при пациенти с изходна стойност на eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Резултатите от първичната съставна крайна точка и вторичната сърдечносъдова крайна точка са показани на Фигура 2.

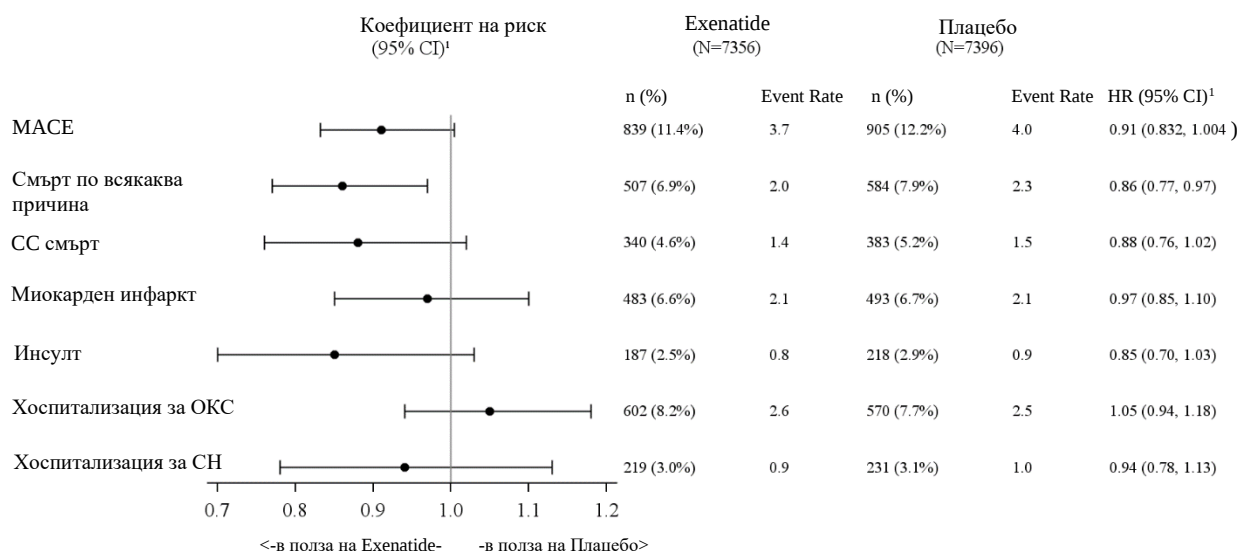
Фигура 1: Време до първото потвърдено MACE (intent-to-treat пациенти)



Брой в риск		Месеци от рандомизацията							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Exenatide	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Плацебо	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=коэффициент на риск, CI=доверителен интервал

Фигура 2: Диаграма на Форест: Анализ на първична и вторична крайна точка (intent-to-treat пациенти)



ОКС=остър коронарен синдром; CI=доверителен интервал; СС=сърдечносъдова; СН=сърдечна недостатъчност; HR=коэффициент на риск; MACE=голямо нежелано сърдечносъдово събитие; n=брой на пациентите със събитие; N=брой на пациентите в група на лечение

¹ HR (активно вещество/плацебо) и CI са въз основа на регресионен модел Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предходно СС събитие, с група за лечение само като обяснителна променлива.

Необходимостта от допълнително антихипергликемично лечение е намалена с 33% в групата на екзенатид с удължено освобождаване (честота, коригирана за експозиция, 10,5 на 100 пациентогодини) сравнено с групата на плацебо (честота, коригирана за експозиция, 15,7 на 100 пациентогодини). В хода на изпитването се наблюдава намаление в HbA_{1c}, с обща разлика в лечението -0,53% (екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо).

Телесно тегло

Наблюдавано е намаление на телесното тегло в сравнение с изходното във всички проучвания на екзенатид с удължено освобождаване. В контролираните проучвания с 4 сравнителни

продукта, това намаление на телесното тегло е наблюдавано при пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, независимо от появата на гадене, макар редукцията да е по-голяма в групата с гадене (средно намаление от $-2,9$ kg до $-5,2$ kg с гадене спрямо $-2,2$ kg до $-2,9$ kg без гадене).

В контролираните проучвания с 4 сравнителни продукта, делът на пациентите, които едновременно имат редукция на теглото и на HbA_{1c} е в диапазона от 70 до 79 % (делът на пациентите, които имат редукция на HbA_{1c} е в диапазона от 88 до 96 %).

Плазмена/серумна глюкоза

Лечението с екзенатид с удължено освобождаване води до сигнификантно намаление на плазмените/серумни концентрации на глюкозата на гладно, тези намаления се наблюдават още на 4-та седмица. В плацебо-контролираното проучване с инсулин гларжин, промяната от изходното ниво до седмица 28 на плазмената глюкоза на гладно е $-0,7$ mmol/l за групата с екзенатид с удължено освобождаване и $-0,1$ mmol/l за плацебо групата. Наблюдавано е също допълнително намаление на концентрациите постпрандиално. Подобренито на плазмените концентрации на глюкозата на гладно е продължително през 52-те седмици.

Функция на бета-клетките

Клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване показват подобрене на функцията на бета-клетките, използвайки критерии като хомеостазен модел за оценка (НОМА-B). Продължителността на ефекта върху функцията на бета-клетките се запазва за 52 седмици.

Артериално налягане

Наблюдавано е намаление на систолното кръвно налягане в контролираните проучвания с екзенатид с удължено освобождаване ($2,9$ mmHg до $4,7$ mmHg) с 4 продукта за сравнение. В 30-седмично сравнително проучване с екзенатид с незабавно освобождаване, както екзенатид с удължено освобождаване, така и екзенатид с незабавно освобождаване значимо намаляват систолното кръвно налягане от изходното ($4,7 \pm 1,1$ mmHg и $3,4 \pm 1,1$ mmHg, съответно); разликата между двете терапии не е сигнификантна. Подобренито в кръвното налягане е запазено за 52 седмици.

В плацебо-контролираното проучване с инсулин гларжин, промяната от изходното ниво до седмица 28 на систоличното артериално налягане е $-2,6$ mmHg за групата с екзенатид с удължено освобождаване и $-0,7$ mmHg за плацебо групата.

На седмица 28, комбинираното лечение с екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин води до значима средна промяна на понижение с $-4,3 \pm 0,8$ mmHg на систолното кръвно налягане, в сравнение със самостоятелното приложение на екзенатид с удължено освобождаване с $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) или със самостоятелно приложение на дапаглифлозин с $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Липиди на гладно

Екзенатид с удължено освобождаване не показва негативни ефекти върху липидните параметри.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично или плацебо са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи при юноши и деца на възраст 10 и повече години с диабет тип 2, лекувани с диета и физически упражнения самостоятелно или в комбинация с установена доза перорални антидиабетни средства и/или инсулин. Екзенатид с удължено освобождаване превъзхожда плацебо в намаляването на HbA_{1c} след 24 седмици (Таблица 7).

Таблица 7: Резултати от едно 24-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо при юноши и деца на възраст 10 и повече години (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW	Плацебо QW
Intent-to-Treat популация (N)	58	24
Средно HbA _{1c} (%)		
Изходно ниво	8,11	8,22
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Средна стойност на глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l)		
Изходно ниво	9,24	9,08
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ⁶	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	100,33	96,96
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ⁶	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

CI=доверителен интервал, N=брой пациенти, QW=веднъж седмично, SE=стандартна грешка.

*p=0,012

^a Коригираната средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS Means) и разликата в групите на лечение в промяната от изходните стойности при всяка визита са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ група на лечение, регион, визита, група на лечение по взаимодействието „лечение по визити“, изходен HbA_{1c} и изходен HbA_{1c} по взаимодействието „стойности по визити“ като фиксирани ефекти, използвайки неструктурирана ковариационна матрица.

⁶ Коригираната най-малка стойност по метода на най-малките квадрати (LS Means) и разликата в групите на лечение в промяната от изходните стойности при всяка визита са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ група на лечение, регион, визита, група на лечение по взаимодействието „лечение по визити“, изходен HbA_{1c} при скрининга (< 9,0% или ≥ 9,0%), и изходно взаимодействие на лечение като фиксирани ефекти, използвайки неструктурирана ковариационна матрица.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбционните свойства на екзенатид отразяват свойствата на удължено освобождаване на лекарствената форма на екзенатид с удължено освобождаване. Веднъж абсорбиран в циркулацията, екзенатид се разпределя и елиминира в съгласие с неговите известни системни фармакокинетични свойства (както е описано в този раздел).

Абсорбция

След седмично прилагане на 2 mg екзенатид с удължено освобождаване, средните концентрации на екзенатид превишават минималните ефективни концентрации (~50 pg/ml) за 2 седмици с постепенно повишение на средната плазмена концентрация на екзенатид за период от 6 до 7 седмици. Впоследствие се поддържат концентрации на екзенатид от приблизително 151-265 pg/ml, което показва, че е постигнато стационарно състояние. Концентрациите на екзенатид в стационарно състояние се поддържат по време на едно-седмичния интервал между дозите, с минимален пик на най-ниското отклонение от тази средна терапевтична концентрация.

Разпределение

Средният обем на разпределение на екзенатид след подкожно приложение на еднократна доза екзенатид е 28 l.

Биотрансформация и елиминиране

Неклинични проучвания показват, че екзенатид се елиминира главно чрез гломерулна филтрация с последващо протеолитично разграждане. Средният клирънс на екзенатид е 9 l/час. Тези фармакокинетични характеристики на екзенатид са независими от дозата. Приблизително 10 седмици след прекъсване на лечението с екзенатид с удължено освобождаване, средните плазмени концентрации на екзенатид падат под минималните установими концентрации.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с бъбречно увреждане, които прилагат 2 mg екзенатид с удължено освобождаване, показва че може да има повишение в системната експозиция приблизително 74 % и 23 % (средна прогноза при всяка група), съответно при пациенти с умерено (N = 10) и леко (N = 56) бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална (N = 84) бъбречна функция.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна недостатъчност не е провеждано фармакокинетично проучване. Екзенатид се елиминира главно през бъбреците, следователно не се очаква чернодробната дисфункция да повлияе на концентрацията на екзенатид в кръвта.

Пол, раса и телесно тегло

Полът, расата и телесното тегло нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на екзенатид.

Старческа възраст

Данните при хора в старческа възраст са ограничени, но не предполагат значителни промени в експозицията на екзенатид с увеличаване на възрастта до около 75 години.

Във фармакокинетично проучване на екзенатид с незабавно освобождаване при пациенти с диабет тип 2, прилагането на екзенатид (10 µg) води до средно увеличение на AUC на екзенатид с 36 % при 15 пациенти в старческа възраст от 75 до 85 години, в сравнение с 15 пациенти на възраст от 45 до 65 години, вероятно свързано с намалената бъбречна функция при групата на по-възрастните пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен анализ при юноши и деца с нисък титър на антилекарствени антитела (ADA) на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2 показва, че приложението на екзенатид с удължено освобождаване (2 mg) води до експозиция, подобна на тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение или генотоксичност, проведени с екзенатид с незабавно освобождаване или с екзенатид с удължено освобождаване.

Тироидни тумори са наблюдавани при плъхове и мишки при прилагане на дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист. В 2-годишно проучване при плъхове за канцерогенност с екзенатид с удължено освобождаване се наблюдава повишена честота на С-клетъчни аденоми и С-клетъчни карциноми при дози ≥ 2 -пъти системната експозиция при хора, базирана на AUC. Клиничното значение на тези находки понастоящем не е известно.

Експериментални проучвания при животни с екзенатид не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета; високи дози екзенатид причиняват ефекти върху скелета и намаляват растежа на фетуса и новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)
захароза

Разтворител

кармелоза натрий
натриев хлорид
полисорбат 20
натриев дихидрогенфосфат монохидрат
динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След суспендиране

Суспензията трябва да се инжектира незабавно след смесване на праха и разтворителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Комплектът може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.
Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.
За условията на съхранение след смесване на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прахът е опакован в 3 ml флакон (стъкло тип I), запечатан с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче.

Разтворителят е опакован в 1,5 ml предварително напълнена спринцовка (стъкло тип 1), запечатана с бромбутилова гумена запушалка и гумено бутало.

Всеки еднодозов комплект съдържа един флакон с 2 mg екзенатид, една предварително напълнена спринцовка с 0,65 ml разтворител, един конектор за флакон и две инжекционни игли (едната е резервна).

Опаковка с 4 еднодозови комплекта и групова опаковка, състояща се от 12 (3 опаковки по 4) еднодозови комплекта. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентът трябва да бъде инструктиран да изхвърля безопасно спринцовката, с все още прикрепената игла, след всяка инжекция. Не е нужно пациентът да запазва части от еднодозовия комплект.

Разтворителят трябва да се провери визуално преди употреба. Разтворителят трябва да се използва само, ако е бистър и не съдържа видими частици. След суспендирането, сместа трябва да се използва само, ако е бяла до почти бяла и мътна.

Екзенатид с удължено освобождаване трябва да се инжектира незабавно след суспендирането на праха в разтворителя.

Екзенатид с удължено освобождаване, който е замразяван, не трябва да се използва.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2011 г.

Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е на предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg екзенатид (exenatide). След суспендиране всяка писалка доставя доза от 2 mg в 0,65 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Прах: бял до почти бял прах.

Разтворител: бистър, безцветен до бледожълт или до бледокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bydureon е показан при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол в комбинация с други глюкозо-понижаващи лекарствени продукти, включително базален инсулин, когато прилаганото лечение, заедно с диета и упражнения, не постига адекватен гликемичен контрол.

За резултати от проучвания относно комбинации, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и за проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 2 mg екзенатид един път седмично.

Пациентите, които преминават от екзенатид с незабавно освобождаване (Byetta) към екзенатид с удължено освобождаване (Bydureon или Bydureon BCise), може да получат преходно повишение на концентрациите на глюкозата в кръвта, което в повечето случаи се подобрява в рамките на първите две седмици след започване на лечението. Пациентите, които преминават от един продукт с екзенатид с удължено освобождаване към друг продукт с екзенатид с удължено освобождаване (Bydureon или Bydureon BCise), може да го направят, без да очакват значим ефект върху концентрациите на глюкозата в кръвта.

Когато към съществуващото лечение с метформин и/или тиазолидиндион се добави екзенатид с удължено освобождаване, може да се продължи с установената доза метформин и/или тиазолидиндион. Когато се добавя към лечение със сулфонилурейно производно, трябва да се има предвид намаляване на дозата на сулфонилурейното производно, за да бъде намален рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4). Комбинирана терапия с тиазолидиндион е проучена само при възрастни пациенти.

Екзенатид с удължено освобождаване трябва да се прилага веднъж седмично в един и същи ден всяка седмица. Денят на седмичното прилагане може да се променя при необходимост, стига

последната доза да е приложена поне три дни преди това. Екзенатид с удължено освобождаване може да се прилага по всяко време на деня, със или без храна.

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приложи при първа възможност, при условие че следващата обичайно планирана доза е след 3 или повече дни. След това, пациентите могат да се върнат към обичайната си схема на прилагане веднъж седмично.

Ако е пропусната доза и следващата обичайно планирана доза е след 1 или 2 дни, пациентът не трябва да прилага пропусната доза, а вместо това да приеме отново екзенатид с удължено освобождаване в следващия обичайно планиран ден за прилагане.

Употребата на екзенатид с удължено освобождаване не изисква допълнително самонаблюдение. Самонаблюдението на кръвната захар е необходимо, за да се коригира дозата на сулфонилурейното производно и инсулина, особено когато се започва терапия с екзенатид с удължено освобождаване и се намалява инсулинът. Препоръчва се инсулиновата доза да се намалява постепенно.

Ако се започва различно глюкозо-понижаващо лечение след спирането на екзенатид с удължено освобождаване, трябва да се има предвид продължителното освобождаване на лекарствения продукт (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата на базата на възрастта. Все пак, тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, трябва да се има предвид бъбречната функция на пациента (вж. *Бъбречно увреждане*) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Екзенатид с удължено освобождаване не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация [GFR] < 30ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата за юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за деца под 10-годишна възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Подкожна употреба

Екзенатид с удължено освобождаване е предназначен за самостоятелно прилагане от пациента. Всяка писалка може да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Силно се препоръчва преди започване на лечение с екзенатид с удължено освобождаване, пациентите и болногледачите да бъдат обучени от техния здравен специалист. Приложенията в картонената опаковка „Указания за потребителя“, трябва да се следват внимателно.

Всяка доза трябва да се прилага в корема, бедрото или задната част на рамото като подкожна инжекция непосредствено след суспендирането на праха в разтворителя.

Когато се използва с инсулин, екзенатид с удължено освобождаване и инсулин трябва да се прилагат като две отделни инжекции.

За указания за суспендиране на лекарствения продукт преди прилагане, вижте точка 6.6 и „Указания за потребителя”.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Екзенатид с удължено освобождаване не е заместител на инсулин. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти след бързо прекратяване или намаляване на дозата инсулин (вж. точка 4.2).

Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага чрез интравенозно или интрамускулно инжектиране.

Бъбречно увреждане

При пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на диализа, еднократни дози екзенатид с незабавно освобождаване повишават честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани реакции; затова, екзенатид с удължено освобождаване не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или тежко бъбречно увреждане (GFR < 30ml/min).

Има нечести случаи на променена бъбречна функция с екзенатид, включително повишен серумен креатинин, бъбречно увреждане, влошена хронична бъбречна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност, понякога изискващи хемодиализа. Някои от тези събития са наблюдавани при пациенти, със симптоми, които могат да повлияят хидратацията, включително гадене, повръщане и/или диария, и/или прилагащи лекарствени продукти, за които е известно, че засягат бъбречната функция/хидратационния статус. Съпътстващите лекарствени продукти включват инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), ангиотензин-II антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства и диуретици. Наблюдавана е обратимост на променената бъбречна функция при поддържащо лечение и спиране на потенциално причиняващите я лекарствени продукти, включително екзенатид.

Тежко стомашно-чревно заболяване

Екзенатид с удължено освобождаване не е проучван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване, включително гастропареза. Употребата му се свързва често със стомашно-чревни нежелани реакции, включително гадене, повръщане и диария. Затова не се препоръчва употребата на екзенатид с удължено освобождаване при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване.

Остър панкреатит

Използването на GLP-1 рецепторни агонисти е свързано с риск от развитие на остър панкреатит. В клинични проучвания на екзенатид с удължено освобождаване, остър панкреатит се наблюдава при 0,3% от пациентите. Има спонтанно съобщени случаи на остър панкреатит с екзенатид с удължено освобождаване. Наблюдавано е отзвучаване на панкреатита при поддържащо лечение, но са съобщавани много рядко случаи на некротизиращ или хеморагичен панкреатит, и/или смърт. Пациентите трябва да се информират за характерния симптом на острия панкреатит: персистираща, силна коремна болка. Ако има съмнение за панкреатит, екзенатид с удължено освобождаване и други лекарствени продукти с потенциален риск трябва да се спрат. Ако се потвърди остър панкреатит, лечението с екзенатид с удължено

освобождаване не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Съпътстващо прилагани лекарствени продукти

Едновременното приложение на екзенатид с удължено освобождаване с производни на D-фенилаланина (меглитиниди), инхибитори на алфа-глюкозидазата, инхибитори на дипетидил пептидаза-4 или други GLP-1 рецепторни агонисти не е проучено. Едновременното приложение на екзенатид с удължено освобождаване и с незабавно освобождаване не е проучено и не се препоръчва.

Липса на ефикасност поради антилекарствени антитела (ADA) при педиатрични пациенти

Педиатричните пациенти вероятно са по-склонни към развитие на високи титри на ADA, отколкото възрастните (вж. точка 4.8). Пациентите с по-висок титър на антитела може да имат ослабен HbA_{1c} отговор.

Няма налични на пазара тестове за антилекарствени антитела, но ако таргетният гликемичен контрол не е постигнат, въпреки потвърденото спазване на лечението от страна на пациента, независимо от причината за липса на ефикасност лекарите трябва да обмислят алтернативна антидиабетна терапия.

Взаимодействие с варфарин

Има спонтанни съобщения на случаи на повишено INR (международно нормализирано съотношение), понякога свързано с кървене при съпътстваща употреба на варфарин и екзенатид (вж. точка 4.5).

Хипогликемия

При клинични проучвания, когато екзенатид с удължено освобождаване се употребява в комбинация със сулфонилурейно производно, се увеличава рискът от хипогликемия. Освен това, при клиничните проучвания пациентите на комбинирано лечение със сулфонилурейно производно с леко бъбречно увреждане имат повишена честота на хипогликемия в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Трябва да се обмисля намаляване на дозата на сулфонилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия, свързана с употребата на сулфонилурейно производно.

Бърза загуба на тегло

При пациенти, лекувани с екзенатид, е съобщавана бърза загуба на тегло с > 1,5 kg на седмица. Загубата на тегло с такова темпо може да има вредни последствия. Пациенти с бърза загуба на тегло трябва да се проследяват за белези и симптоми на холелитиаза.

Прекратяване на лечението

След прекратяване на лечението, ефектът на екзенатид с удължено освобождаване може да продължи, тъй като плазмените нива на екзенатид намаляват за 10 седмици. С оглед на това, изборът на други лекарствени продукти и подборът на доза трябва да се обмислят съответно, тъй като нежеланите реакции може да продължат и ефикасността, поне частично, да се запази, докато нивата на екзенатид намаляят.

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Съдържание на натрий: този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сулфонилурейни производни

Дозата на сулфонилурейното производно може да изисква коригиране, поради повишения риск от хипогликемия, свързан с лечението със сулфонилурейни производни (вж. точки 4.2 и 4.4).

Изпразване на стомаха

Резултатите от проучване, което използва парацетамол като маркер за стомашното изпразване, предполагат, че ефектът на екзенатид с удължено освобождаване да забавя стомашното изпразване е незначителен и не се очаква да причини клинично значимо намаление на скоростта и степента на абсорбция на едновременно прилаганите перорални лекарствени продукти. Затова не е необходимо коригиране на дозата на лекарствени продукти, чувствителни към забавеното изпразване на стомаха.

При прилагане на таблетки от 1 000 mg парацетамол със или без храна, след 14-седмично лечение с екзенатид с удължено освобождаване, не са наблюдавани значими промени в AUC на парацетамол в сравнение с контролния период. C_{max} на парацетамол намалява съответно с 16 % (на гладно) и 5 % (след хранене), а t_{max} се удължава от около 1 час в контролния период до 1,4 часа (на гладно) и 1,3 часа (след хранене).

Следните проучвания за взаимодействия са проведени с използването на 10 µg екзенатид с незабавно освобождаване, но не и с екзенатид с удължено освобождаване:

Варфарин

Наблюдавано е забавяне на t_{max} от около 2 часа, при прилагане на варфарин 35 минути след екзенатид с незабавно освобождаване. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху C_{max} или AUC. Има спонтанни съобщения за повишаване на INR при едновременната употреба на варфарин и екзенатид с удължено освобождаване. При пациенти, получаващи варфарин и/или кумаринови производни, трябва да се проследява INR при започване на лечението с екзенатид с удължено освобождаване (вж. точки 4.4 и 4.8).

Инхибитори на хидроксиметилглутарил коензим А (HMG CoA) редуктазата

AUC и C_{max} на ловастатин намаляват съответно приблизително 40 % и 28 %, а t_{max} се забавя около 4 часа, при едновременното приложение на екзенатид с незабавно освобождаване с еднократна доза ловастатин (40 mg) в сравнение със самостоятелно приложение на ловастатин. При 30-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания с екзенатид с незабавно освобождаване, едновременното приложение на екзенатид и инхибитори на HMG CoA редуктазата не се свързва с последващи промени в липидните профили (вж. точка 5.1). Въпреки че, не са необходими предварително определени корекции на дозата, липидните профили трябва да се проследяват при необходимост.

Дигоксин и лизиноприл

При проучвания за взаимодействия по отношение на ефектите на екзенатид с незабавно освобождаване върху дигоксин и лизиноприл няма клинично значими ефекти върху C_{max} или AUC, обаче е наблюдавано забавяне в t_{max} от около 2 часа.

Етинилестрадиол и левоноргестрел

Приложението на комбиниран перорален контрацептив (30 µg етинилестрадиол плюс 150 µg левоноргестрел) един час преди екзенатид с незабавно освобождаване не променя AUC, C_{max} или C_{min} нито на етинил естрадиол, нито на левоноргестрел. Приложението на перорален контрацептив 35 минути след екзенатид не повлиява AUC, но води до намаление на C_{max} на етинилестрадиол с 45 % и на C_{max} на левоноргестрел с 27-41 %, и до забавяне на t_{max} с 2-4 часа, поради забавено изпразване на стомаха. Намалението на C_{max} е с ограничено клинично значение и не изисква коригиране на дозата на пероралните контрацептиви.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Поради дългия период на очистване на екзенатид с удължено освобождаване, жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция, докато се лекуват с екзенатид с удължено освобождаване. Този лекарствен продукт трябва да се спре поне 3 месеца преди планирана бременност.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на екзенатид с удължено освобождаване при бременни жени. Експериментални проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се използва по време на бременност и се препоръчва употребата на инсулин.

Кърмене

Не е известно, дали екзенатид се излъчва в кърмата. Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Екзенатид с удължено освобождаване повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При употребата на екзенатид с удължено освобождаване в комбинация със сулфонилурейно производно, пациентите трябва да се съветват да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при възрастни са свързани главно със стомашно-чревни прояви (гадене, което е най-често съобщаваната реакция, която се свързва със започване на лечението и отшумява с времето, и диария). Освен това, са наблюдавани реакции на мястото на инжектиране (сърбеж, нодули, еритем), хипогликемия (при сулфонилурейно производно) и главоболие. Повечето нежелани лекарствени реакции, свързани с екзенатид с удължено освобождаване, са леки до умерени по интензитета.

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Честотите на нежеланите лекарствени реакции на екзенатид с удължено освобождаване, идентифицирани в клинични проучвания и от спонтанни съобщения при възрастни (които не са наблюдавани в клинични проучвания, с неизвестна честота) са обобщени в таблица 1 по-долу.

В клиничните изпитвания с екзенатид с удължено освобождаване при възрастни, фоновата терапия включва диета и упражнения, метформин, сулфонилурейно производно, тиазолидиндион, комбинация от перорални глюкозо-понижаващи лекарствени продукти или базален инсулин.

Реакциите са изброени по-долу според предпочитаната MedDRA терминология по системно-органни класове и абсолютна честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции на екзенатид с удължено освобождаване от клиничните проучвания и от спонтанни съобщения при възрастни

Системо-органен клас/термини за нежелани реакции	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система						
Лекарство-индуцирана тромбоцитопения						X ⁴
Хепатобилиарни нарушения						
Холецистит			X ⁶			
Холелитиаза			X ⁶			
Нарушения на имунната система						
Анафилактична реакция				X ¹		
Нарушения на метаболизма и храненето						
Хипогликемия (при употреба със сулфонилурейно производно)	X ¹					
Хипогликемия (при употреба с инсулин)		X ^{2,3}				
Намален апетит		X ¹				
Дехидратация			X ¹			
Нарушения на нервната система						
Главоболие		X ¹				
Замайване		X ¹				
Дисгеузия			X ¹			
Сомнолентност			X ¹			
Стомашно-чревни нарушения						
Интестинална обструкция			X ¹			
Остър панкреатит (вж. точка 4.4)			X ¹			
Гадене	X ¹					
Повръщане		X ¹				
Диария	X ¹					
Диспепсия		X ¹				
Болка в корема		X ¹				
Гастроезофагеална рефлуксна болест		X ¹				
Раздуване на корема		X ¹				
Оригване			X ¹			
Констипация		X ¹				
Флатуленция		X ¹				
Забавено изпразване на стомаха			X ⁵			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан						
Макулозен и папулозен обрив						X ⁴

Сърбеж и/или уртикария		X ¹				
Ангионевротичен едем						X ⁴
Абсцеси и целулит на мястото на инжектиране						X ⁴
Хиперхидроза			X ¹			
Алоpecia			X ¹			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						
Променена бъбречна функция, включително остра бъбречна недостатъчност, влошена хронична бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишен серумен креатинин (вж. точка 4.4).			X ¹			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						
Сърбеж на мястото на инжектиране		X ¹				
Отпадналост		X ¹				
Еритем на мястото на инжектиране		X ¹				
Обрив на мястото на инжектиране			X ¹			
Астения		X ¹				
Нервност				X ¹		
Изследвания						
Повишаване на международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.4).						X ⁴

¹ Честота, въз основа на дванадесет приключили дългосрочни клинични проучвания за ефикасност и безопасност с екзенатид с удължено освобождаване, n = 2 868 общо (пациенти на сулфонилурейно производно n=1 002).

² Въз основа на хипогликемични събития, които: 1. Водят до загуба на съзнание, гърчове или кома, които отзвучават след приложение на глюкагон или глюкоза. ИЛИ 2. Налагат помощ от трети лица за отзвучаването поради нарушено съзнание или поведение, и имат стойности на глюкозата <54 mg/dl (3 mmol/l). ИЛИ 3. Водят до симптоми, съвместими с хипогликемия, със стойности на глюкозата <54 mg/dl (3 mmol/l) преди лечението.

³ Честота, съобщена от 28-седмичния контролиран период на лечение в проучването с екзенатид с удължено освобождаване, като допълваща терапия към инсулин гларжин (N=231).

⁴ Честота, въз основа на данни от спонтанни съобщения (с неизвестна причина).

⁵ Честота въз основа на шестнадесет приключили клинични проучвания за ефикасност и безопасност с екзенатид с удължено освобождаване, n = 4 086 общо.

⁶ Честота въз основа на приключили клинични проучвания за ефикасност и безопасност (n = 3 560 общо) с BYDUREON, включва проучванията DURATION 7 и DURATION 8.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Лекарство-индуцирана тромбоцитопения

Съобщава се за лекарство-индуцирана тромбоцитопения (ЛИТ) с екзенатид-зависими антитромбоцитни антитела при възрастни в постмаркетинговите условия. ЛИТ е имуномедирана реакция, която се причинява от лекарство-зависими антитела срещу тромбоцитите. Тези антитела причиняват разрушаване на тромбоцитите в присъствието на сенсibiliзиращо лекарство.

Хипогликемия

Честотата на хипогликемия се увеличава, когато екзенатид с удължено освобождаване се употребява при възрастни в комбинация със сулфонилурейно производно (24,0 % спрямо 5,4 %) (вж. точка 4.4). За да се намали рискът от хипогликемия, свързан с употребата на сулфонилурейно производно, може да се обмисли намаление на дозата на сулфонилурейното производно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Екзенатид с удължено освобождаване се свързва със значително по-ниска честота на епизоди на хипогликемия, отколкото базален инсулин при пациенти, лекувани също с метформин (3 % спрямо 19 %), и при пациенти, получаващи лечение също с метформин плюс сулфонилурейно производно (20 % спрямо 42 %).

В 12 проучвания с екзенатид с удължено освобождаване повечето епизоди (99,9 % $n = 649$) на хипогликемия са незначителни и отзвучават след перорално приложение на въглехидрати. Съобщено е за един пациент с тежка хипогликемия, който е имал ниска стойност на кръвната захар (2,2 mmol/l) и е потърсил подпомагане с перорално лечение с въглехидрати, при което събитието е отзвучавало.

Когато екзенатид с удължено освобождаване се добавя към базален инсулин, не се налага коригиране на началната доза инсулин. Екзенатид с удължено освобождаване в комбинация с базален инсулин не показва клинично значими разлики в честотата на хипогликемични епизоди, в сравнение с инсулин. Липсват епизоди на тежка хипогликемия в групата с екзенатид с удължено освобождаване и инсулин.

Гадене

Гаденето е най-често съобщаваната нежелана реакция при възрастни. При пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, обикновено 20 % съобщават поне един епизод на гадене в сравнение с 34 % при пациентите, получаващи екзенатид с незабавно освобождаване. Повечето епизоди на гадене са леки до умерени. С продължаване на лечението при повечето пациенти, които в началото изпитват гадене, честотата намалява.

При 30-седмично контролирано проучване честотата на прекъсване, поради нежелани събития, е 6 % при пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, 5 % при пациентите на лечение с екзенатид с незабавно освобождаване. Най-чести нежелани събития, водещи до прекъсване във всяка група на лечение, са гадене и повръщане. Прекъсването на лечението, поради гадене или повръщане, се среща при <1 % от пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, и 1 % от пациентите, лекувани с екзенатид с незабавно освобождаване.

Реакции на мястото на приложение

Реакции на мястото на инжектиране при възрастни се наблюдават по-често при пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, спрямо пациентите, лекувани със сравнителен продукт, (16 % спрямо диапазон от 2-7 %), по време на 6-месечната контролирана фаза на проучванията. Обикновено тези реакции на мястото на инжектиране са леки и обичайно не водят до прекратяване на проучванията. Пациентите може да се лекуват, за да се облекчат симптомите, докато продължава лечението. За следващите инжекции трябва да се използва различно място за инжектиране всяка седмица. В постмаркетинговия опит, са докладвани случаи на абсцеси и целулит на мястото на инжектиране.

При клинични проучвания много често са наблюдавани малки подкожни възелчета на мястото на инжектиране, в съответствие с известните свойства на лекарствените форми, съдържащи полимерни микросфери (D, L-лактид ко-гликолид). Повечето единични възелчета са безсимптомни, не пречат на участието в проучването и се разнасят за 4 до 8 седмици.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на протеинните и пептидни лекарствени продукти, след лечение с екзенатид с удължено освобождаване пациентите могат да развият анти-екзенатид антитела. При повечето пациенти, които образуват антитела, титрите на антителата намаляват с времето.

Наличието на антитела (високи или ниски титри) не е прогностично за гликемичния контрол на отделния пациент.

При клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване при възрастни приблизително 45 % от пациентите имат нисък титър на антитела към екзенатид в края на проучването. Общо, процентът на пациентите, които са позитивни за антитела, е съизмерим сред клиничните проучвания. Общо, нивото на гликемичен контрол (HbA_{1c}) е сравнимо с това, наблюдавано при пациентите без титри на антитела. При проучвания от фаза 3 средно 12 % от пациентите имат по-висок титър на антитела. В съответствие с това, гликемичният отговор на екзенатид с удължено освобождаване липсва в края на контролирания период на проучванията; 2,6 % от пациентите не показват подобрене на глюкозата с по-висок титър на антитела, докато 1,6 % не показват подобрене, докато са негативни за антитела.

Пациентите, които развиват антитела към екзенатид, имат по-голяма склонност към развитие на реакции на мястото на инжектиране (например, зачервяване на кожата и сърбеж), но иначе имат сходна честота и видове на нежеланите събития, като пациентите без анти-екзенатид антитела.

За възрастните пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, честотата на потенциални имуногенни реакции на мястото на инжектиране (най-често сърбеж със или без еритем) по време на 30-седмичното и на двете 26-седмични проучвания, е 9 %. Тези реакции по-рядко се наблюдават при пациенти, негативни за антитела (4 %), в сравнение с пациентите, позитивни за антитела (13 %), с по-висока честота при тези пациенти, които имат по-висок титър на антитела.

Изследването на позитивни за антитела проби не показва значима кръстосана реактивност с подобни ендогенни пептиди (глюкагон или GLP-1).

Бърза загуба на тегло

При 30-седмично проучване при възрастни, приблизително 3 % ($n = 4/148$) от пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, претърпяват поне един времеви период на бърза загуба на тегло (регистрирана загуба на телесно тегло между две последователни посещения по време на проучването повече от 1,5 kg/седмица).

Повишена сърдечна честота

Средно повишаване на сърдечната честота с 2,6 удара в минута (bpm) от изходната стойност (74 bpm) се наблюдава в обединени данни от клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване при възрастни. Петнадесет процента от пациентите на лечение с екзенатид с удължено освобождаване са с повишение на сърдечната честота с ≥ 10 bpm; приблизително 5 % до 10 % от участниците в групите на друго лечение са със средно повишение на сърдечната честота с ≥ 10 bpm.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на екзенатид в клинични проучвания при юноши и деца на възраст 10 години или повече (вж. точка 5.1) е подобен на наблюдавания в проучванията при възрастни.

В педиатричното проучване не са наблюдавани сериозни хипогликемични събития.

По време на 24-седмичния период на двойнослепо лечение един пациент (1,7%) в групата, получаваща екзенатид с удължено освобождаване, и един пациент (4,3%) в групата, получаваща плацебо, са имали лека хипогликемия (определена като неговлямо хипогликемично събитие, което е било със симптоми, съответстващи на хипогликемия, и стойност на глюкозата под 3 mmol/l [54 mg/dl] преди лечението на епизода). И двамата пациенти са получавали инсулин като основна терапия.

От изследователя са съобщени други събития на хипогликемия, епизоди, които не отговарят нито на главните, нито на второстепенните критерии, при 8 пациенти (13,6%) и 1 пациент (4,3%) в групите, получаващи съответно екзенатид с удължено освобождаване и плацебо. От тях, 6 пациенти в групата, получаваща екзенатид с удължено освобождаване, и 1 пациент в групата, получаваща плацебо, са получавали инсулин като основна терапия.

В педиатричното проучване, максималният титър на антитела, получен във всеки момент по време на проучването, е нисък (<625) за приблизително 29,3% от пациентите и висок (≥ 625) за приблизително 63,8% от пациентите. Процентът на пациентите с положителни титри на антитела достига пикови стойности приблизително на седмица 12. Тъй като проучването продължава до седмица 52, процентът на пациентите с високи титри намалява (30,4%), а процентът на пациентите с ниски титри (41,3%) се увеличава. Пациентите с по-висок титър на антитела може да имат ослабен HbA_{1c} отговор (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектите на предозиране с екзенатид (на базата на клинични проучвания с екзенатид с незабавно освобождаване) включват тежко гадене, тежко повръщане и бързо спадане на концентрациите на глюкоза в кръвта. В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение в съответствие с клиничните признаци и симптоми на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, аналози на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ01.

Механизъм на действие

Екзенатид е агонист на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) рецептора, който проявява няколко антихипергликемични действия на глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1). Аминокиселинната последователност на екзенатид отчасти съвпада с тази на човешкия GLP-1. Доказано е, че екзенатид се свързва със и активира известния човешки GLP-1 рецептор *in vitro*, неговият механизъм на действие се осъществява чрез цикличния АМФ и/или други вътреклетъчни сигнални пътища.

Екзенатид повишава, глюкозо-зависимо, секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса. Когато концентрациите на глюкозата в кръвта намаляят, секрецията на инсулин спада. Когато екзенатид се използва в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, не се наблюдава повишение в честотата на хипогликемия в сравнение с плацебо в комбинация с метформин

и/или тиазолидиндион, което може да се дължи на този зависим от глюкозата инсулиноотропен механизъм (вж. точка 4.4).

Екзенатид потиска секрецията на глюкагон, за която се знае, че е неадекватно увеличена при пациенти с диабет тип 2. По-ниските концентрации на глюкагон водят до намалено производство на глюкоза от черния дроб. Екзенатид обаче, не намалява нормалния глюкагонов отговор и други хормонални отговори към хипогликемия.

Екзенатид забавя стомашното изпразване и по този начин намалява скоростта, с която доставената с храната глюкоза навлиза в циркулацията.

Доказано е, че прилагането на екзенатид намалява приема на храна, в резултат на понижен апетит и повишено чувство за засищане.

Фармакодинамични ефекти

Екзенатид подобрява гликемичния контрол чрез трайни ефекти на понижаване на концентрациите както на постпрандиалната глюкоза, така и на глюкозата на гладно при пациенти с диабет тип 2. За разлика от естествения GLP-1, екзенатид с удължено освобождаване притежава фармакокинетичен и фармакодинамичен профил при хора, подходящ за прилагане един път седмично.

Фармакодинамично проучване с екзенатид показва при пациенти с диабет тип 2 (n=13) възстановяване на първата фаза на секреция на инсулин и подобряване на втората фаза на секреция на инсулин като отговор на интравенозен болус на глюкоза.

Клинична ефикасност и безопасност

Резултатите от дългосрочни клинични проучвания на екзенатид с удължено освобождаване са представени долу. Тези проучвания включват 1 356 възрастни пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, 52 % мъже и 48 % жени, 230 пациенти (17%) са на възраст ≥ 65 години.

Освен това едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за изхода по отношение на сърдечносъдовата система (EXSCEL) включва 14 752 възрастни пациенти с диабет тип 2 и всяко ниво на сърдечносъдов риск; екзенатид с удължено освобождаване е добавен към текущите обичайни грижи.

Гликемичен контрол

В две проучвания при възрастни екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично е сравняван с екзенатид с незабавно освобождаване 5 μ g два пъти дневно за 4 седмици, последвано от екзенатид с незабавно освобождаване 10 μ g два пъти дневно. Едното проучване е с продължителност 24 седмици (n = 252), а другото – 30 седмици (n = 295), последвано от отворено продължение, в което всички пациенти са лекувани с екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично за още 7 години (n = 258). При двете проучвания е доказано намаление в HbA_{1c} в двете групи на лечение още на първото измерване на HbA_{1c} след лечението (Седмица 4 или 6).

Екзенатид с удължено освобождаване води до статистически значимо намаляване на HbA_{1c} в сравнение с пациентите, приемащи екзенатид с незабавно освобождаване (таблица 2).

При пациентите на екзенатид с удължено освобождаване и на екзенатид с незабавно освобождаване е наблюдаван клинично значим ефект върху HbA_{1c}, независимо от фоновото антидиабетно лечение в двете проучвания.

Клинично и статистически значимо повече пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, в сравнение с тези, лекувани с екзенатид с незабавно освобождаване, постигат намаление на HbA_{1c} ≤ 7 % или < 7 % в двете проучвания (съответно $p < 0,05$ и $p < 0,0001$).

Пациентите, получаващи както екзенатид с удължено освобождаване, така и екзенатид с незабавно освобождаване, постигат намаление в теглото в сравнение с изходното, макар разликата в двете групи на лечение да не е значима.

В продължението на неконтролирано разширено проучване, оценяваните пациенти, превключени от екзенатид с незабавно освобождаване на екзенатид с удължено освобождаване на Седмица 30 ($n = 121$), постигат същото подобрение в HbA_{1c} -2,0 % на Седмица 52, в сравнение с изходното ниво, както пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване. При всички пациенти завършили неконтролираното проучване с продължение от 7 години ($n = 122$ от 258 пациенти, включени във фазата на продължение), HbA_{1c} постепенно се е увеличавало във времето след Седмица 52, но все още е намален в сравнение с изходното ниво след 7 години (-1,5 %). При тези пациенти загубата на тегло се поддържа над 7 години.

Таблица 2: Резултати от две проучвания на екзенатид с удължено освобождаване спрямо екзенатид с незабавно освобождаване в комбинация само с диета и упражнения, метформин и/или сулфонилурейно производно и метформин и/или тиазолидиндион (intent-to-treat пациенти)

24-седмично проучване	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Екзенатид с незабавно освобождаване 10 µg
N	129	123
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,4
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-1,6 ($\pm 0,1$)**	-0,9 ($\pm 0,1$)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Пациенти (%), постигнали $HbA_{1c} < 7\%$	58	30
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm SE$)	-1,4 ($\pm 0,2$)	-0,3 ($\pm 0,2$)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	97	94
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-2,3 ($\pm 0,4$)	-1,4 ($\pm 0,4$)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-седмично проучване		
N	148	147
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-1,9 ($\pm 0,1$)*	-1,5 ($\pm 0,1$)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Пациенти (%), постигнали $HbA_{1c} \leq 7\%$	73	57
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm SE$)	-2,3 ($\pm 0,2$)	-1,4 ($\pm 0,2$)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	102	102
Промяна от изходното ниво ($\pm SE$)	-3,7 ($\pm 0,5$)	-3,6 ($\pm 0,5$)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$

Проведено е проучване с 26-седмична продължителност при възрастни, в което екзенатид с удължено освобождаване 2 mg се сравнява с инсулин гларжин веднъж дневно. Сравнено с лечението с инсулин гларжин, екзенатид с удължено освобождаване показва по-голяма

редукция в HbA_{1c}, сигнификантно понижава средното телесно тегло и се свързва с по-малко събития на хипогликемия (таблица 3).

Таблица 3: Резултати от едно 26-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо инсулин гларжин в комбинация само с метформин или метформин и сулфонилурейно производно (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Инсулин гларжин ¹
N	233	223
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	91	91
Промяна от изходното ниво (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE= стандартна грешка, CI= доверителен интервал, *p< 0,05

¹ Инсулин гларжин е дозиран към прицелни концентрации на глюкозата от 4,0 до 5,5 mmol/l (72 до 100 mg/dl). Средната доза на инсулин гларжин в началото на лечението е 10,1 IU/дневно, покачваща се до 31,1 IU/дневно за пациентите, лекувани с инсулин гларжин.

Резултатите на 156 седмица са в съответствие с резултатите представени в междинния доклад на 26 седмица. Лечението с екзенатид с удължено освобождаване подобрява значимо и устойчиво гликемичния контрол и контрола на телесното тегло, в сравнение с лечението с инсулин гларжин. Данните за безопасност на 156 седмица са в съответствие с данните докладвани на 26 седмица.

В 26-седмично двойносляпо проучване екзенатид с удължено освобождаване е сравняван с максималните дневни дози на ситаглиптин и пиоглитазон при възрастни пациенти, които употребяват също метформин. Всичките групи на лечение показват значимо намаление на HbA_{1c} в сравнение с изходното ниво. Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство, както пред ситаглиптин, така и пред пиоглитазон относно промяната на HbA_{1c} от изходното ниво.

Екзенатид с удължено освобождаване показва значимо по-голямо намаление на теглото в сравнение със ситаглиптин. Пациентите, лекувани с пиоглитазон, наддават на тегло (таблица 4).

Таблица 4: Резултати от едно 26-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо ситаглиптин и спрямо пиоглитазон в комбинация с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Ситаглиптин 100 mg	Пиоглитазон 45 mg
N	160	166	165
Средно HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,6	8,5	8,5
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо ситаглиптин (95 % CI)	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо пиоглитазон (95 % CI)	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Промяна в глюкоза в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)*	-0,9 (±0,2)*	-1,5 (±0,2)*
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	89	87	88
Промяна от изходното ниво(±SE)	-2,3 (±0,3)*	-0,8 (±0,3)*	+2,8 (±0,3)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо ситаглиптин (95 % CI)	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо пиоглитазон (95 % CI)	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, *p < 0,05; **p < 0,0001

В едно 28-седмично, двойносляпо проучване при възрастни, комбинацията на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин се сравнява със самостоятелно приложени екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин при пациенти, които използват също метформин. Във всички групи на лечение се наблюдава понижение на HbA_{1c}, в сравнение с изходно ниво. Групата на лечение с екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин показва по-голямо понижение на HbA_{1c} от изходните стойности, в сравнение със самостоятелно приложени екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин (таблица 5).

Комбинацията на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин показва значимо по-голямо понижаване на теглото, в сравнение със самостоятелното приложение на който и да е от двата лекарствени продукта (таблица 5).

Таблица 5: Резултати от едно 28-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин спрямо екзенатид с удължено освобождаване самостоятелно и дапаглифлозин самостоятелно, в комбинация с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + Дапаглифлозин 10 mg QD	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + Плацебо QD	Дапаглифлозин 10 mg QD + Плацебо QW
N	228	227	230
Средно HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	9,3	9,3	9,3
Промяна спрямо изходно ниво ($\pm$ SE) ^a	-2,0 ($\pm$ 0,1)	-1,6 ($\pm$ 0,1)	-1,4 ($\pm$ 0,1)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} <7 %	45	27	19
Средна промяна на глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm$SE)^a спрямо изходно ниво	-3,7 ($\pm$0,2)	-2,5 ($\pm$0,2)	-2,7 ($\pm$0,2)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Средна промяна на глюкозата в плазмата 2 часа постпрандиално (mmol/l) ($\pm$SE)^a спрямо изходно ниво	-4,9 ($\pm$0,2)	-3,3 ($\pm$0,2)	-3,4 ($\pm$0,2)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	92	89	91
Промяна спрямо изходно ниво ($\pm$ SE) ^a	-3,6 ($\pm$ 0,3)	-1,6 ($\pm$ 0,3)	-2,2 ($\pm$ 0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

активен лекарствен продукт (95 % CI)			
---	--	--	--

QW=веднъж седмично, QD=веднъж дневно, SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, N=брой пациенти.

^a Коригираните най-малки средни квадрати (LS Means) и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействие на лечение, регион, изходен HbA_{1c} със страти (< 9,0 % или ≥ 9,0 %), седмица, и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариати.

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

Всички p-стойности са коригирани p-стойности за многостранност.

Анализите изключват измерванията след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на проучвания лекарствен продукт.

В едно 28-седмично двойнослепо проучване при възрастни, екзенатид с удължено освобождаване, добавен към инсулин гларжин самостоятелно или с метформин, е сравняван с плацебо, добавено към инсулин гларжин самостоятелно или с метформин. Инсулин гларжин е дозиран с оглед на поддържане на стойности на плазмена глюкоза на гладно от 4,0 до 5,5 mmol/l (72 до 99 mg/dl). Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на понижението на HbA_{1c} от изходното ниво до седмица 28 (таблица 6).

Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на понижаване на телесното тегло на седмица 28 (таблица 6).

Таблица 6: Резултати от едно 28-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо в комбинация с инсулин гларжин самостоятелно или с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg + Инсулин гларжин ^a	Плацебо + Инсулин гларжин ^a
N	230	228
Средни стойности на HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,5
Промяна спрямо изходното ниво (± SE) ^б	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между леченията (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7%^б	33*	7
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	94	94
Промяна спрямо изходно ниво (± SE) ^б	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходното ниво между леченията (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Промяна спрямо изходно ниво на 2-часова постпрандиална плазмена глюкоза (mmol/l) (± SE)^{б,г}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между леченията (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=брой пациенти във всяка група на лечение, SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, *p-стойност < 0,001 (коригирана за многостранност).

^a. Промяната в най-малките средни квадрати (LS Means) на средната дневна доза инсулин е 1,6 единици в групата с екзенатид с удължено освобождаване и 3,5 единици в плацебо групата.

- б. Коригираните най-малки средни квадрати и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействието на лечение, регион, изходен HbA1c със страти (< 9,0% или ≥ 9,0%), изходна употреба на сулфониурейно производно (SU) със страти („да“ спрямо „не“), седмица и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариати. Абсолютната промяна на постпрандиалната плазмена глюкоза на 2-рия час на седмица 28 е моделирана по подобен начин, като е използван ANCOVA.
- в. Всички пациенти с липсващи данни за крайната точка се считат за нереспондери.
- г. След тест за толерантност със стандартно хранене.

Анализите изключват измервания след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на изследваното лекарство.

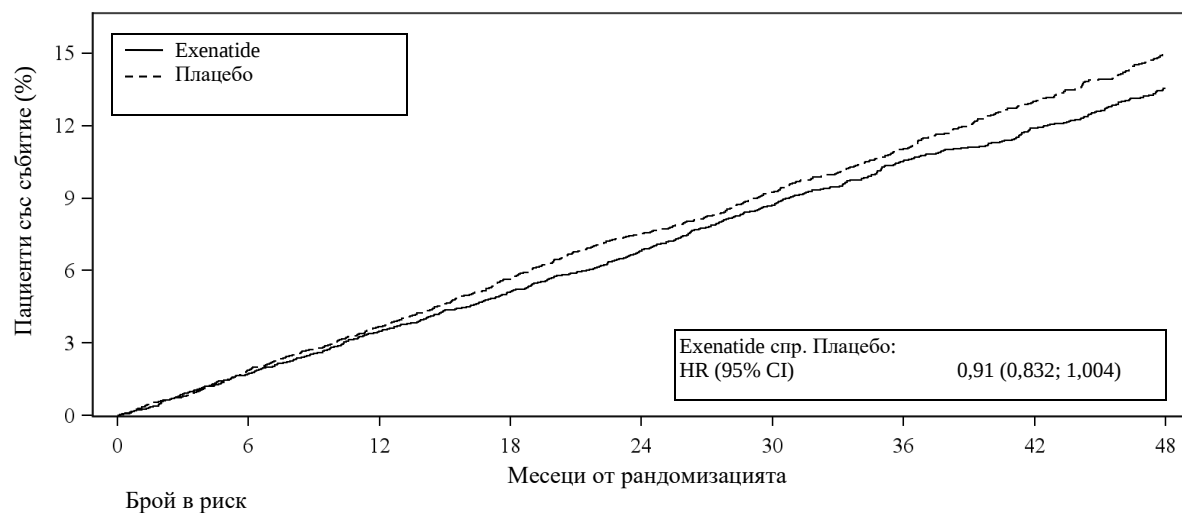
Сърдечносъдова оценка

EXSCEL е прагматично проучване за изхода по отношение на сърдечносъдовата (СС) система при възрастни пациенти с диабет тип 2 и всяко ниво на СС риск. Общо 14 752 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 на 2 mg екзенатид с удължено освобождаване веднъж седмично или плацебо, добавени към текущите обичайни грижи, които може да включват инхибитори на SGLT2. Пациентите са проследявани съгласно обичайна клинична практика за период с медиана 38,7 месеца при медиана на продължителност на лечението 27,8 месеца. Жизненият статус в края на проучването е известен съответно за 98,9 % и 98,8 % от пациентите в групата на екзенатид с удължено освобождаване и плацебо групата. Средната възраст при включване в проучването е 62 години (с 8,5% от пациентите ≥ 75 години). Приблизително 62% от пациентите са от мъжки пол. Средният ИТМ е 32,7 kg/m² и средната продължителност на диабета е 13,1 години. Средният HbA_{1c} е 8,1%. Приблизително 49,3% имат лека степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 60 до ≤ 89 ml/min/1,73 m²) и 21,6% имат умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Общо 26,9% от пациентите не са имали предходни СС събития, 73,1% са имали поне едно предходно СС събитие.

Първичната крайна точка за безопасност (не по-малка ефикасност) и ефикасност (превъзходство) в EXSCEL е времето до първата поява на потвърдено голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова (СС) смърт, нелетален миокарден инфаркт (МИ) или нелетален инсулт. Смъртност по всякаква причина е първоначално оценената вторична крайна точка.

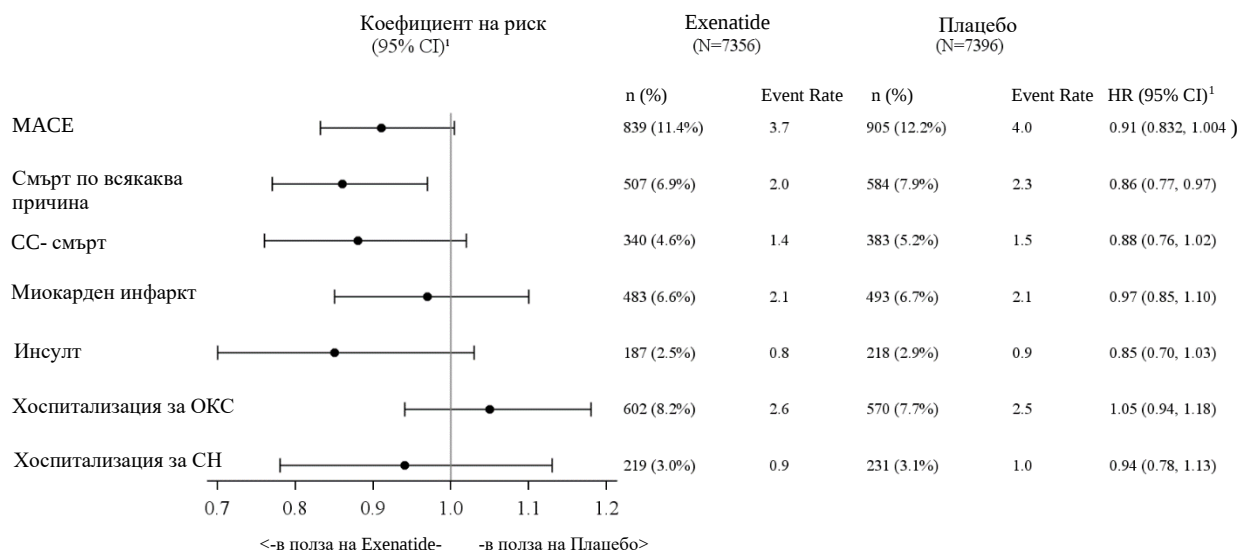
Екзенатид с удължено освобождаване не повишава сърдечносъдовия риск при пациенти със захаран диабет тип 2 сравнено с плацебо, когато се добави към текущите обичайни грижи (HR:0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; P < 0,001 за не по-малка ефикасност), вижте Фигура 1. В предварително определен подгрупов анализ в EXSCEL HR за MACE е 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) при пациенти с изходна стойност на eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² и 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) при пациенти с изходна стойност на eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Резултатите от първичната съставна крайна точка и вторичната сърдечносъдова крайна точка са показани на Фигура 2.

Фигура 1: Време до първото потвърдено MACE (intent-to-treat пациенти)



HR=коэффициент на риск, CI=доверителен интервал

Фигура 2: Диаграма на Форест: Анализ на първична и вторична крайна точка (intent-to-treat пациенти)



ОКС=остър коронарен синдром; CI=доверителен интервал; СС=сърдечносъдова; СН=сърдечна недостатъчност; HR=коэффициент на риск; MACE=голямо нежелано сърдечносъдово събитие; n=брой на пациентите със събитие; N=брой на пациентите в група на лечение

¹ HR (активно вещество/плацебо) и CI са въз основа на регресионен модел Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предходно СС събитие, с група за лечение само като обяснителна променлива.

Необходимостта от допълнително антихипергликемично лечение е намалена с 33% в групата на екзенатид с удължено освобождаване (честота, коригирана за експозиция, 10,5 на 100 пациентогодини) сравнено с групата на плацебо (честота, коригирана за експозиция, 15,7 на 100 пациентогодини). В хода на изпитването се наблюдава намаление в HbA_{1c}, с обща разлика в лечението -0,53% (екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо).

Телесно тегло

Наблюдавано е намаление на телесното тегло в сравнение с изходното във всички проучвания на екзенатид с удължено освобождаване. В контролираните проучвания с 4 сравнителни продукта, това намаление на телесното тегло е наблюдавано при пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, независимо от появата на гадене, макар редуцията да е

по-голяма в групата с гадене (средно намаление от – 2,9 kg до- 5,2 kg с гадене спрямо – 2,2 kg до – 2,9 kg без гадене).

В контролираните проучвания с 4 сравнителни продукта, делът на пациентите, които едновременно имат редукция на теглото и на HbA_{1c} е в диапазона от 70 до 79 % (делът на пациентите, които имат редукция на HbA_{1c} е в диапазона от 88 до 96 %).

Плазмена/серумна глюкоза

Лечението с екзенатид с удължено освобождаване води до сигнификантно намаление на плазмените/серумни концентрации на глюкозата на гладно, тези намаления се наблюдават още на 4-та седмица. В плацебо-контролираното проучване с инсулин гларжин, промяната от изходното ниво до седмица 28 на плазмената глюкоза на гладно е -0,7 mmol/l за групата с екзенатид с удължено освобождаване и -0,1 mmol/l за плацебо групата. Наблюдавано е също допълнително намаление на концентрациите постпрандиално. Подобрението на плазмените концентрации на глюкозата на гладно е продължително през 52-те седмици.

Функция на бета-клетките

Клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване показват подобрене на функцията на бета-клетките, използвайки критерии като хомеостазен модел за оценка (НОМА-B). Продължителността на ефекта върху функцията на бета-клетките се запазва за 52 седмици.

Артериално налягане

Наблюдавано е намаление на систолното кръвно налягане в контролираните проучвания с екзенатид с удължено освобождаване (2,9 mmHg до 4,7 mmHg) с 4 продукта за сравнение. В 30-седмично сравнително проучване с екзенатид с незабавно освобождаване както екзенатид с удължено освобождаване, така и екзенатид с незабавно освобождаване значимо намаляват систолното кръвно налягане от изходното (4,7±1,1 mmHg и 3,4±1,1 mmHg, съответно); разликата между двете терапии не е сигнификантна. Подобрението в кръвното налягане е запазено за 52 седмици.

В плацебо-контролираното проучване с инсулин гларжин, промяната от изходното ниво до седмица 28 на систоличното артериално налягане е -2,6 mmHg за групата с екзенатид с удължено освобождаване и -0,7 mmHg за плацебо групата.

На седмица 28, комбинираното лечение с екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин води до значимо по-голямо понижение с -4,3±0,8 mmHg на систолното кръвно налягане, в сравнение със самостоятелното приложение на екзенатид с удължено освобождаване с -1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$) или със самостоятелното приложение на дапаглифлозин с -1,8±0,8 mmHg ($p < 0,05$).

Липиди на гладно

Екзенатид с удължено освобождаване не показва негативни ефекти върху липидните параметри.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично или плацебо са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи при юноши и деца на възраст 10 и повече години с диабет тип 2, лекувани с диета и физически упражнения самостоятелно или в комбинация с установена доза перорални антидиабетни средства и/или инсулин. Екзенатид с удължено освобождаване превъзхожда плацебо в намаляването на HbA_{1c} след 24 седмици (Таблица 7).

Таблица 7: Резултати от едно 24-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо при юноши и деца на възраст 10 и повече години (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW	Плацебо QW
Intent-to-Treat популация (N)	58	24
Средно HbA _{1c} (%)		
Изходно ниво	8,11	8,22
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Средна стойност на глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l)		
Изходно ниво	9,24	9,08
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	100,33	96,96
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

CI=доверителен интервал, N=брой пациенти, QW=веднъж седмично, SE=стандартна грешка.

*p=0,012

^a Коригираната средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS Means) и разликата в групите на лечение в промяната от изходните стойности при всяка визита са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ група на лечение, регион, визита, група на лечение по взаимодействието „лечение по визити“, изходен HbA_{1c} и изходен HbA_{1c} по взаимодействието „стойности по визити“ като фиксирани ефекти, използвайки неструктурирана ковариационна матрица.

^b Коригираната най-малка стойност по метода на най-малките квадрати (LS Means) и разликата в групите на лечение в промяната от изходните стойности при всяка визита са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ група на лечение, регион, визита, група на лечение по взаимодействието „лечение по визити“, изходен HbA_{1c} при скрининга (< 9,0% или ≥ 9,0%), и изходно взаимодействие на лечение като фиксирани ефекти, използвайки неструктурирана ковариационна матрица.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбционните свойства на екзенатид отразяват свойствата на удължено освобождаване на лекарствената форма на екзенатид с удължено освобождаване. Веднъж абсорбиран в

циркулацията, екзенатид се разпределя и елиминира в съгласие с неговите известни системни фармакокинетични свойства (както е описано в този раздел).

Абсорбция

След седмично прилагане на 2 mg екзенатид с удължено освобождаване, средните концентрации на екзенатид превишават минималните ефективни концентрации (~ 50 pg/ml) за 2 седмици с постепенно повишение на средната плазмена концентрация на екзенатид за период от 6 до 7 седмици. Впоследствие се поддържат концентрации на екзенатид от приблизително 151-265 pg/ml, което показва, че е постигнато стационарно състояние. Концентрациите на екзенатид в стационарно състояние се поддържат по време на едно-седмичния интервал между дозите, с минимален пик на най-ниското отклонение от тази средна терапевтична концентрация.

Разпределение

Средният обем на разпределение на екзенатид след подкожно приложение на еднократна доза екзенатид е 28 l.

Биотрансформация и елиминиране

Неклинични проучвания показват, че екзенатид се елиминира главно чрез гломерулна филтрация с последващо протеолитично разграждане. Средният клирънс на екзенатид е 9 l/час. Тези фармакокинетични характеристики на екзенатид са независими от дозата. Приблизително 10 седмици след прекъсване на лечението с екзенатид с удължено освобождаване, средните плазмени концентрации на екзенатид падат под минималните установими концентрации.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с бъбречно увреждане, които прилагат 2 mg екзенатид с удължено освобождаване, сочи че може да има повишение в системната експозиция приблизително 74 % и 23 % (средна прогноза при всяка група), съответно при пациенти с умерено (N = 10) и леко (N = 56) бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална (N = 84) бъбречна функция.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна недостатъчност не е провеждано фармакокинетично проучване. Екзенатид се елиминира главно през бъбреците, следователно не се очаква чернодробната дисфункция да повлияе на концентрацията на екзенатид в кръвта.

Пол, раса и телесно тегло

Полът, расата и телесното тегло нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на екзенатид.

Старческа възраст

Данните при хора в старческа възраст са ограничени, но не предполагат значителни промени в експозицията на екзенатид с увеличаване на възрастта до около 75 години.

Във фармакокинетично проучване на екзенатид с незабавно освобождаване при пациенти с диабет тип 2, прилагането на екзенатид (10 µg) води до средно увеличение на AUC на екзенатид с 36 % при 15 пациенти в старческа възраст от 75 до 85 години, в сравнение с 15 пациенти на възраст от 45 до 65 години, вероятно свързано с намалената бъбречна функция при групата на по-възрастните пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен анализ при юноши и деца с нисък титър на антилекарствени антитела (ADA) на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2 показва, че приложението на екзенатид с удължено освобождаване (2 mg) води до експозиция, подобна на тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение или генотоксичност, проведени с екзенатид с незабавно освобождаване или с екзенатид с удължено освобождаване.

Тироидни тумори са наблюдавани при плъхове и мишки при прилагане на дългодействащи GLP-1 рецепторни агонисти. В 2-годишно проучване при плъхове за канцерогенност с екзенатид с удължено освобождаване се наблюдава повишена честота на С-клетъчни аденоми и С-клетъчни карциноми при дози ≥ 2 пъти системната експозиция при хора, базирана на AUC. Клиничното значение на тези находки понастоящем не е известно.

Експериментални проучвания при животни с екзенатид не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета; високи дози екзенатид причиняват ефекти върху скелета и намаляват растежа на фетуса и новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)
захароза

Разтворител

кармелоза натрий
натриев хлорид
полисорбат 20
натриев дихидрогенфосфат монохидрат
динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
вода за инжекции
натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След суспендиране

Суспензията трябва да се инжектира незабавно след смесване на праха и разтворителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).
Да не се замразява.

Писалките може да се съхраняват до 4 седмици под 30 °C преди употреба. В края на този период писалките трябва да се използват или да се изхвърлят.

Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след смесване на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка писалка с двойна камера съдържа екзенатид прах и разтворител в патрон от стъкло тип 1, запечатан от единия край със запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка, а от другия край с бутало от хлоробутилова гума. Двете камери са разделени с второ бутало от хлоробутилова гума. Всяка писалка се доставя с една игла. Всяка картонена опаковка съдържа също и една резервна игла. Използвайте само предоставените с писалката игли.

Опаковка с 4 еднодозови предварително напълнени писалки и групова опаковка, съдържаща 12 (3 опаковки по 4) еднодозови предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената писалка е само за еднократна употреба

Писалката трябва да се извади от хладилника за най-малко 15 минути преди инжектирането. Прахът от едната камера трябва да се смеси с разтворителя от другата камера на предварително напълнената писалка. Разтворителят трябва да се провери визуално преди употреба. Разтворителят трябва да се използва само, ако е бистър и не съдържа видими частици. След суспендиране, сместа трябва да се използва само, ако е бяла до почти бяла и мътна. Моля, вижте листовката и Указанията за потребителя за допълнителна информация относно суспензията и приложението.

Използвайте само специалните игли за писалката.

Екзенатид с удължено освобождаване трябва да се инжектира подкожно незабавно след смесването на праха и разтворителя.

Екзенатид с удължено освобождаване, който е замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да бъде инструктиран, след всяко инжектиране, да изхвърля писалката с все още прикрепената игла по безопасен начин.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/003-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2011 г.

Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е на предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка доставя доза от 2 mg екзенатид (exenatide) в 0,85 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка (BCise)

Бяла до почти бяла мътна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bydureon е показан при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол в комбинация с други глюкозо-понижаващи лекарствени продукти, включително базален инсулин, когато прилаганото лечение, заедно с диета и упражнения, не постига адекватен гликемичен контрол.

За резултати от проучвания относно комбинации, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и за проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 2 mg екзенатид един път седмично.

Пациентите, които преминават от екзенатид с незабавно освобождаване (Byetta) към екзенатид с удължено освобождаване (Bydureon или Bydureon BCise), може да получат преходно повишение на концентрациите на глюкозата в кръвта, което в повечето случаи се подобрява в рамките на първите две седмици след започване на лечението. Пациентите, които преминават от един продукт с екзенатид с удължено освобождаване към друг продукт с екзенатид с удължено освобождаване (Bydureon или Bydureon BCise), може да го направят, без да очакват значим ефект върху концентрациите на глюкозата в кръвта.

Когато към съществуващото лечение с метформин и/или тиазолидиндион се добави екзенатид с удължено освобождаване, може да се продължи с установената доза метформин и/или тиазолидиндион. Когато се добавя към лечение със сулфонилурейно производно, трябва да се има предвид намаляване на дозата на сулфонилурейното производно, за да бъде намален рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4). Комбинирана терапия с тиазолидиндион е проучена само при възрастни пациенти.

Екзенатид с удължено освобождаване трябва да се прилага веднъж седмично в един и същи ден всяка седмица. Денят на седмичното прилагане може да се променя при необходимост, стига последната доза да е приложена поне три дни преди това. Екзенатид с удължено освобождаване може да се прилага по всяко време на деня, със или без храна.

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приложи при първа възможност, при условие че следващата обичайно планирана доза е след 3 или повече дни. След това, пациентите могат да се върнат към обичайната си схема на прилагане веднъж седмично.

Ако е пропусната доза и следващата обичайно планирана доза е след 1 или 2 дни, пациентът не трябва да прилага пропусната доза, а вместо това да приеме отново екзенатид с удължено освобождаване в следващия обичайно планиран ден на прилагане.

Употребата на този лекарствен продукт не изисква допълнително самонаблюдение. Самонаблюдението на кръвната захар е необходимо, за да се коригира дозата на сулфонилурейното производно и инсулина, особено когато се започва терапия с екзенатид с удължено освобождаване и се намалява инсулинът. Препоръчва се инсулиновата доза да се намалява постепенно.

Ако се започва различно глюкозо-понижаващо лечение след спирането на екзенатид с удължено освобождаване, трябва да се има предвид продължителното освобождаване на лекарствения продукт (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата на базата на възрастта. Все пак, тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, трябва да се има предвид бъбречната функция на пациента (вж. *Бъбречно увреждане*) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Екзенатид с удължено освобождаване не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация [GFR] < 30ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата за юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за деца под 10-годишна възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Подкожна употреба

Екзенатид с удължено освобождаване е предназначен за самостоятелно прилагане от пациента. Всяка писалка може да се използва само от един човек и е за еднократна употреба.

Силно се препоръчва преди започване на лечение с екзенатид с удължено освобождаване, пациентите и болногледачите да бъдат обучени от техния здравен специалист. Приложенията в картонената опаковка „Указания за потребителя“, трябва да се следват внимателно.

Всяка доза трябва да се прилага в корема, бедрото или задната част на рамото като подкожна инжекция непосредствено след пълното размесване на лекарствения продукт.

Когато се използва с инсулин, екзенатид с удължено освобождаване и инсулин трябва да се прилагат като две отделни инжекции.

За указания за суспендиране на лекарствения продукт преди прилагане, вижте точка 6.6 и „Указания за потребителя“.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Екзенатид с удължено освобождаване не е заместител на инсулин. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти след бързо прекратяване или намаляване на дозата инсулин (вж. точка 4.2).

Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага чрез интравенозно или интрамускулно инжектиране.

Бъбречно увреждане

При пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на диализа, еднократни дози екзенатид с незабавно освобождаване повишават честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани реакции; затова, екзенатид с удължено освобождаване не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или тежко бъбречно увреждане (GFR < 30ml/min).

Има нечести случаи на променена бъбречна функция с екзенатид, включително повишен серумен креатинин, бъбречно увреждане, влошена хронична бъбречна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност, понякога изискващи хемодиализа. Някои от тези събития са наблюдавани при пациенти, със симптоми, които могат да повлияят хидратацията, включително гадене, повръщане и/или диария, и/или прилагащи лекарствени продукти, за които е известно, че засягат бъбречната функция/хидратационния статус. Съпътстващите лекарствени продукти включват инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, ангиотензин-II антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства и диуретици. Наблюдавана е обратимост на променената бъбречна функция при поддържащо лечение и спиране на потенциално причиняващите я лекарствени продукти, включително екзенатид.

Тежко стомашно-чревно заболяване

Екзенатид с удължено освобождаване не е проучван при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване, включително гастропареза. Употребата му се свързва често със стомашно-чревни нежелани реакции, включително гадене, повръщане и диария. Затова не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване.

Остър панкреатит

Използването на GLP-1 рецепторни агонисти е свързано с риск от развитие на остър панкреатит. В клинични проучвания на Bydureon BCise, остър панкреатит се наблюдава при 0,4% от пациентите. Има спонтанно съобщени случаи на остър панкреатит с екзенатид с удължено освобождаване. Наблюдавано е отзвучаване на панкреатита при поддържащо лечение, но са съобщавани много рядко случаи на некротизиращ или хеморагичен панкреатит, и/или смърт. Пациентите трябва да се информират за характерния симптом на острия панкреатит: персистираща, силна коремна болка. Ако има съмнение за панкреатит, употребата на този лекарствен продукт трябва да се спре. Ако се потвърди остър панкреатит, лечението не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Съпътстващо прилагани лекарствени продукти

Едновременното приложение на екзенатид с удължено освобождаване с производни на D-фенилаланина (меглитиниди), инхибитори на алфа-глюкозидазата, инхибитори на дипетидил пептидаза-4 или други GLP-1 рецепторни агонисти не е проучено. Едновременното приложение на екзенатид с удължено освобождаване и с незабавно освобождаване не е проучено и не се препоръчва.

Липса на ефикасност поради антилекарствени антитела (ADA) при педиатрични пациенти

Педиатричните пациенти вероятно са по-склонни към развитие на високи титри на ADA, отколкото възрастните (вж. точка 4.8). Пациентите с по-висок титър на антитела може да имат ослабен HbA_{1c} отговор.

Няма налични на пазара тестове за антилекарствени антитела, но ако таргетният гликемичен контрол не е постигнат, въпреки потвърденото спазване на лечението от страна на пациента, независимо от причината за липса на ефикасност, лекарите трябва да обмислят алтернативна антидиабетна терапия.

Взаимодействие с варфарин

Има спонтанни съобщения на случаи на повишено INR (международно нормализирано съотношение), понякога свързано с кръвене при съпътстваща употреба на варфарин и екзенатид (вж. точка 4.5).

Хипогликемия

При клинични проучвания, когато екзенатид с удължено освобождаване се употребява в комбинация със сулфонилурейно производно, се увеличава рискът от хипогликемия. Освен това, при клиничните проучвания пациентите на комбинирано лечение със сулфонилурейно производно с леко бъбречно увреждане имат повишена честота на хипогликемия в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Трябва да се обмисля намаляване на дозата на сулфонилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия, свързана с употребата на сулфонилурейно производно.

Бърза загуба на тегло

При пациенти, лекувани с екзенатид, е съобщавана бърза загуба на тегло с >1,5 kg на седмица. Загубата на тегло с такова темпо може да има вредни последствия. Пациенти с бърза загуба на тегло трябва да се проследяват за белези и симптоми на холелитиаза.

Прекратяване на лечението

След прекратяване на лечението, ефектът на екзенатид с удължено освобождаване може да продължи, тъй като плазмените нива на екзенатид намаляват за 10 седмици. С оглед на това, изборът на други лекарствени продукти и подборът на доза трябва да се обмислят съответно, тъй като нежеланите реакции може да продължат и ефикасността, поне частично, да се запази, докато нивата на екзенатид намалее.

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сулфонилурейни производни

Дозата на сулфонилурейното производно може да изисква коригиране, поради повишения риск от хипогликемия, свързан с лечението със сулфонилурейни производни (вж. точки 4.2 и 4.4).

Изпразване на стомаха

Резултатите от проучване, което използва парацетамол като маркер за стомашното изпразване, предполагат, че ефектът на екзенатид с удължено освобождаване да забавя стомашното изпразване е незначителен и не се очаква да причини клинично значимо намаление на скоростта и степента на абсорбция на едновременно прилаганите перорални лекарствени продукти. Затова не е необходимо коригиране на дозата на лекарствени продукти, чувствителни към забавеното изпразване на стомаха.

При прилагане на таблетки от 1 000 mg парацетамол със или без храна, след 14-седмично лечение с екзенатид с удължено освобождаване, не са наблюдавани значими промени в AUC на парацетамол в сравнение с контролния период. C_{max} на парацетамол намалява съответно с 16 % (на гладно) и 5 % (след хранене), а t_{max} се удължава от около 1 час в контролния период до 1,4 часа (на гладно) и 1,3 часа (след хранене).

Следните проучвания за взаимодействия са проведени с използването на 10 µg екзенатид с незабавно освобождаване, но не и с екзенатид с удължено освобождаване:

Варфарин

Наблюдавано е забавяне на t_{max} от около 2 часа, при прилагане на варфарин 35 минути след екзенатид с незабавно освобождаване. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху C_{max} или AUC. Има спонтанни съобщения за повишаване на INR при едновременната употреба на варфарин и екзенатид с удължено освобождаване. При пациенти, получаващи варфарин и/или кумаринови производни, трябва да се проследява INR при започване на лечението с екзенатид с удължено освобождаване (вж. точки 4.4 и 4.8).

Инхибитори на хидроксиметилглутарил коензим А (HMG CoA) редуктазата

AUC и C_{max} на ловастатин намаляват съответно приблизително 40 % и 28 %, а t_{max} се забавя около 4 часа, при едновременното приложение на екзенатид с незабавно освобождаване с еднократна доза ловастатин (40 mg) в сравнение със самостоятелно приложение на ловастатин. При 30-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания с екзенатид с незабавно освобождаване, едновременното приложение на екзенатид и инхибитори на HMG CoA редуктазата не се свързва с последващи промени в липидните профили (вж. точка 5.1). Въпреки че, не са необходими предварително определени корекции на дозата, липидните профили трябва да се проследяват при необходимост.

Дигоксин и лизиноприл

При проучвания за взаимодействия по отношение на ефектите на екзенатид с незабавно освобождаване върху дигоксин и лизиноприл няма клинично значими ефекти върху C_{max} или AUC, обаче е наблюдавано забавяне в t_{max} от около 2 часа.

Етинилестрадиол и левоноргестрел

Приложението на комбиниран перорален контрацептив (30 µg етинилестрадиол плюс 150 µg левоноргестрел) един час преди екзенатид с незабавно освобождаване не променя AUC, C_{max} или C_{min} нито на етинил естрадиол, нито на левоноргестрел. Приложението на перорален контрацептив 35 минути след екзенатид не повлиява AUC, но води до намаление на C_{max} на етинилестрадиол с 45 % и на C_{max} на левоноргестрел с 27-41 %, и до забавяне на t_{max} с 2-4 часа, поради забавено изпразване на стомаха. Намалението на C_{max} е с ограничено клинично значение и не изисква коригиране на дозата на пероралните контрацептиви.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Поради дългия период на очистване на екзенатид с удължено освобождаване, жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция, докато се лекуват с екзенатид с удължено освобождаване. Това лекарство трябва да се спре поне 3 месеца преди планирана бременност.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на екзенатид с удължено освобождаване при бременни жени. Експериментални проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се използва по време на бременност и се препоръчва употребата на инсулин.

Кърмене

Не е известно, дали екзенатид се излъчва в кърмата. Екзенатид с удължено освобождаване не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Екзенатид с удължено освобождаване повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При употребата на екзенатид с удължено освобождаване в комбинация със сулфонилурейно производно, пациентите трябва да се съветват да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при възрастни по време на клиничните изпитвания са свързани със стомашно-чревни прояви (главно гадене (8 %), което има тенденция за отзвучаване при продължаване на лечението), главоболие (4 %) и реакции на мястото на инжектиране, като напр. сърбеж на мястото на инжектиране (3 %) и еритем на мястото на инжектиране (2 %). Освен това, много често възниква хипогликемия при приложение със сулфонилурейно производно (вж. „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“ по-долу). Повечето нежелани лекарствени реакции са леки до умерени по интензитет.

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Честотите на нежеланите лекарствени реакции на Bydureon BCise, идентифицирани в клинични проучвания при възрастни, са обобщени в таблица 1 по-долу.

Сборните данни от клиничните проучвания за Bydureon BCise обхващат две проучвания, контролирани със сравнително лекарство, фаза 3, с продължителност 6 до 12 месеца при възрастни. Фазите на проследяване и удължаване са включени в сборните данни. Фоновата терапия включва диета и упражнения самостоятелно или с метформин, сулфонилурейно производно, тиазолидиндион или комбинация от перорални глюкозо-понижаващи лекарствени продукти. Нежеланите реакции, които са наблюдавани с екзенатид с удължено освобождаване, но не в клиничните проучвания с Bydureon BCise, също са включени в таблица 1.

В клиничните изпитвания с екзенатид с удължено освобождаване, фоновата терапия включва диета и упражнения, метформин, сулфонилурейно производно, тиазолидиндион, комбинация от перорални глюкозо-понижаващи средства или базален инсулин.

Реакциите са изброени по-долу според предпочитаната MedDRA терминология по системно-органни класове и абсолютна честота. Честотите се определят като: много чести

($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции на Bydureon BCise от клиничните проучвания и от спонтанни съобщения при възрастни

Системо-органен клас/термини за нежелани реакции	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система						
Лекарство-индуцирана тромбоцитопения						X
Хепатобилиарни нарушения						
Холецистит ¹¹			X			
Холелитиаза			X			
Нарушения на имунната система						
Анафилактична реакция ²				X		
Нарушения на метаболизма и храненето						
Хипогликемия (при употреба със сулфонилурейно производно) ^{5,6,7}	X					
Хипогликемия (без сулфонилурейно производно) ^{5,6,7}			X			
Хипогликемия (при употреба с инсулин) ^{3,4,5}		X				
Намален апетит			X			
Дехидратация			X			
Нарушения на нервната система						
Главоболие		X				
Замаяност		X				
Дисгеузия			X			
Сомнолентност ²			X			
Стомашно-чревни нарушения						
Гадене ⁵		X				
Диария		X				
Повръщане		X				
Констипация		X				
Диспепсия		X				
Гастроезофагеална рефлуксна болест		X				
Раздуване на корема		X				
Болка в корема		X				
Флатуленция			X			
Остър панкреатит (вж. точка 4.4)			X			
Оригване ²			X			
Интестинална обструкция ²			X			
Забавено изпразване			X			

на стомаха						
Нарушения на кожата и подкожната тъкан						
Уртикария			X			
Хиперхидроза			X			
Макулозен и папулозен обрив			X			
Сърбеж			X			
Алопеция ²			X			
Ангинефротичен едем ⁹						X
Абсцеси на мястото на инжектиране и целулит ⁹						X
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						
Променена бъбречна функция ⁸			X			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						
Сърбеж на мястото на инжектиране ⁵		X				
Еритем на мястото на инжектиране ⁵		X				
Отпадналост		X				
Реакция на мястото на инжектиране ⁵			X			
Астения			X			
Обрив на мястото на инжектиране ⁵			X			
Нервност ²				X		
Изследвания						
Повишени стойности на международното нормализирано съотношение ⁹ (INR) (вж. точка 4.4).						X

¹ Честота въз основа на приключили дългосрочни проучвания за безопасност и ефикасност (n=526), освен ако не е указано друго. Включва проследяване до седемдесет дни от последната получена доза и период на удължаване.

² Честота въз основа на дванадесет приключили дългосрочни проучвания за ефикасност и безопасност с екзенатид с удължено освобождаване n=2 868 общо.

³ Въз основа на хипогликемични събития, които: 1. Водят до загуба на съзнание, гърчове или кома, които отзвучават след приложение на глюкагон или глюкоза. ИЛИ 2. Налагат помощ от трети лица за отзвучаването поради нарушено съзнание или поведение и имат стойности на глюкозата < 54 mg/dl (3 mmol/l). ИЛИ 3. Водят до симптоми, показателни за хипогликемия, със стойности на глюкозата < 54 mg/dl (3 mmol/l) преди лечението.

⁴ Честота, съобщена от 28-седмичния контролиран период на лечение в проучването с екзенатид с удължено освобождаване като допълваща терапия към инсулин гларжин (N=231).

⁵ Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

⁶ Честота, съобщена в сборните данни от контролираните периоди на двете клинични проучвания фаза 3 (n = 410).

⁷ Въз основа на хипогликемични събития със симптоми, показателни за хипогликемия със стойности на глюкозата < 54 mg/dl (3 mmol/l) преди лечението.

⁸ Включва остра бъбречна недостатъчност, влошена хронична бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишен серумен креатинин. Вж. точка 4.4.

⁹ Честота въз основа на данни от спонтанни съобщения с екзенатид с удължено освобождаване (с неизвестна причина).

¹⁰ Честота въз основа на шестнадесет приключили проучвания за ефикасност и безопасност с екзенатид с удължено освобождаване, n = 4 086 общо.

¹¹ Честота въз основа на приключили клинични проучвания за ефикасност и безопасност (n = 3 560 общо) с BYDUREON, включва проучванията DURATION 7 и DURATION 8.

Описание на избрани нежелани реакции

Лекарство-индуцирана тромбоцитопения

Съобщава се за лекарство-индуцирана тромбоцитопения (ЛИТ) с екзенатид-зависими антитромбоцитни антитела при възрастни в постмаркетинговите условия. ЛИТ е имуномедирана реакция, която се причинява от лекарство-зависими антитела срещу тромбоцитите. Тези антитела причиняват разрушаване на тромбоцитите в присъствието на сенсibiliзиращо лекарство.

Хипогликемия

В клинични проучвания при възрастни не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия с Bydureon BCise. Общата честота на лека хипогликемия е 6,3 %. Тази честота се увеличава, когато той се употребява в комбинация със сулфониурейно производно (26,1 %) в сравнение без сулфониурейно производно (0,9 %) (вж. точка 4.4). За да се намали рискът от хипогликемия, свързан с употребата на сулфониурейно производно, може да се обмисли намаление на дозата на сулфониурейното производно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Когато екзенатид с удължено освобождаване се добавя към базален инсулин, не се налага коригиране на началната доза инсулин. Екзенатид с удължено освобождаване в комбинация с базален инсулин не показва клинично значими разлики в честотата на хипогликемичните епизоди, в сравнение с инсулин. Липсват епизоди на тежка хипогликемия в групата с екзенатид с удължено освобождаване и инсулин.

Гадене

Гаденето е най-често съобщаваната стомашно-чревна нежелана реакция при възрастни. По време на контролирания период на клиничното изпитване, сравняващо Bydureon BCise с екзенатид с незабавно освобождаване, гадене се съобщава при 9,6 % и 20,5 % от пациентите във всяка група. Общо 9,3% от пациентите, лекувани с Bydureon BCise, съобщават гадене по време на контролирания период на двете клинични проучвания. Повечето епизоди на гадене са леки до умерени, свързват се с началото на лечението и намаляват с времето.

Реакции на мястото на инжектиране

По време на контролирания период на клиничните проучвания при възрастни реакции на мястото на инжектиране се наблюдават по-често при пациентите, лекувани с Bydureon BCise, спрямо пациентите, лекувани със сравнителен продукт (24 % спрямо 4 % при екзенатид с незабавно освобождаване). Обикновено тези реакции на мястото на инжектиране са леки и обичайно не водят до прекратяване на проучваното лекарство. Пациентите може да се лекуват, за да се облекчат симптомите, като лечението същевременно продължава. За следващите инжекции трябва да се използва различно място за инжектиране всяка седмица. От постмаркетинговия опит с екзенатид с удължено освобождаване се съобщават случаи на абсцеси и целулит на мястото на инжектиране.

При клинични проучвания често са наблюдавани подкожни възелчета на мястото на инжектиране, в съответствие с известните свойства на лекарствените форми, съдържащи полимерни микросфери поли (D, L-лактид ко-гликолид). Повечето единични възелчета не пречат на участието в проучването и се разнасят с времето.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини и пептиди, след лечение с екзенатид с удължено освобождаване пациентите може да развият антитела към екзенатид.

Приблизително 42 % от пациентите развиват нисък титър на антитела към екзенатид, а 32 % от пациентите развиват висок титър на антитела по всяко време на проучването при възрастни. Процентът на тези участници с положителни титри на антителата, особено с високи титри, достига максимални стойности приблизително в седмици 8 до 16 от приложението и след това намалява с времето. В крайната точка на проучването приблизително 43 % от пациентите имат нисък титър на антитела към екзенатид, а 14 % имат висок титър на антитела. Общо, нивото на гликемичен контрол (HbA_{1c}) при пациентите, лекувани с Bydureon BCise, с нисък титър на антитела при последното посещение (-1,1 % до -1,5 %) е сравнимо с това, наблюдавано при пациентите без титри на антитела (-1,1 % до -1,4 %). Макар че пациентите с висок титър на антитела при последното посещение имат ослабен HbA_{1c} отговор, намалението на HbA_{1c} при тези пациенти е клинично значимо (-0,6 % до -0,7 %).

При възрастните пациенти, лекувани с Bydureon BCise, подходящи за оценка за антитела ($N = 393$), честотата на потенциални имуногенни реакции на мястото на инжектиране (най-често възелче на мястото на инжектиране) по време на двете проучвания е приблизително 20 %. Тези реакции по-рядко се наблюдават при пациенти, негативни за антитела (16 %), и при пациенти с нисък титър на антитела (16 %) в сравнение с пациентите с висок титър на антителата (27 %).

Бърза загуба на тегло

При 30-седмично проучване при възрастни приблизително 3 % ($n = 4/148$) от пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, претърпяват поне един времеви период на бърза загуба на тегло (регистрирана загуба на телесно тегло между две последователни посещения по време на проучването повече от 1,5 kg/седмица).

Повишена сърдечна честота

Средно повишаване на сърдечната честота с 2,4 удара в минута (bpm) от изходната стойност (74 bpm) се наблюдава в контролирания период на клиничните проучвания с Bydureon BCise при възрастни. Петнадесет процента от пациентите на лечение с екзенатид с удължено освобождаване са с повишение на сърдечната честота средно с ≥ 10 bpm; приблизително 5 % до 10 % от участниците в групите на друго лечение са със средно повишение на сърдечната честота с ≥ 10 bpm.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на екзенатид в клинични проучвания при юноши и деца на възраст 10 години или повече (вж. точка 5.1) е подобен на наблюдавания в проучванията при възрастни.

В педиатричното проучване не са наблюдавани сериозни хипогликемични събития.

По време на 24-седмичния период на двойносляпо лечение един пациент (1,7%) в групата, получаваща екзенатид с удължено освобождаване, и един пациент (4,3%) в групата, получаваща плацебо, са имали лека хипогликемия (определена като неволяно хипогликемично събитие, което е било със симптоми, съответстващи на хипогликемия, и стойност на глюкозата под 3 mmol/l [54 mg/dl] преди лечението на епизода). И двамата пациенти са получавали инсулин като основна терапия.

От изследователя са съобщени други събития на хипогликемия, епизоди, които не отговарят нито на главните, нито на второстепенните критерии, при 8 пациенти (13,6%) и 1 пациент (4,3%) в групите, получаващи съответно екзенатид с удължено освобождаване и плацебо. От тях, 6 пациенти в групата, получаваща екзенатид с удължено освобождаване, и 1 пациент в групата, получаваща плацебо, са получавали инсулин като основна терапия.

В педиатричното проучване, максималният титър на антитела, получен във всеки момент по време на проучването, е нисък (<625) за приблизително 29,3% от пациентите и висок (≥ 625) за приблизително 63,8% от пациентите. Процентът на пациентите с положителни титри на антитела достига пикови стойности приблизително на седмица 12. Тъй като проучването

продължава до седмица 52, процентът на пациентите с високи титри намалява (30,4%), а процентът на пациентите с ниски титри (41,3%) се увеличава. Пациентите с по-висок титър на антитела може да имат ослабен HbA_{1c} отговор (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Ефектите на предозиране с екзенатид (на базата на клинични проучвания с екзенатид с незабавно освобождаване) включват тежко гадене, тежко повръщане и бързо спадане на концентрациите на глюкоза в кръвта. В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение в съответствие с клиничните признаци и симптоми на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, аналози на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ01.

Механизъм на действие

Екзенатид е агонист на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) рецептора, който проявява няколко антихипергликемични действия на глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1). Аминокиселинната последователност на екзенатид отчасти съвпада с тази на човешкия GLP-1. Доказано е, че екзенатид се свързва със и активира известния човешки GLP-1 рецептор *in vitro*, неговият механизъм на действие се осъществява чрез цикличния АМФ и/или други вътреклетъчни сигнални пътища.

Екзенатид повишава, глюкозо-зависимо, секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса. Когато концентрациите на глюкозата в кръвта намаляят, секрецията на инсулин спада. Когато екзенатид се използва в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, не се наблюдава повишение в честотата на хипогликемия в сравнение с плацебо в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, което може да се дължи на този зависим от глюкозата инсулиноотропен механизъм (вж. точка 4.4).

Екзенатид потиска секрецията на глюкагон, за която се знае, че е неадекватно увеличена при пациенти с диабет тип 2. По-ниските концентрации на глюкагон водят до намалено производство на глюкоза от черния дроб. Екзенатид обаче не намалява нормалния глюкагонов отговор и други хормонални отговори към хипогликемия.

Екзенатид забавя стомашното изпразване и по този начин намалява скоростта, с която доставената с храната глюкоза навлиза в циркулацията.

Доказано е, че прилагането на екзенатид намалява приема на храна, в резултат на понижен апетит и повишено чувство за засищане.

Фармакодинамични ефекти

Екзенатид подобрява гликемичния контрол чрез трайни ефекти на понижаване на концентрациите както на постпрандиалната глюкоза, така и на глюкозата на гладно при пациенти с диабет тип 2. За разлика от естествения GLP-1, екзенатид с удължено

освобождаване притежава фармакокинетичен и фармакодинамичен профил при хора, подходящ за прилагане един път седмично.

Фармакодинамично проучване с екзенатид показва при пациенти с диабет тип 2 (n=13) възстановяване на първата фаза на секреция на инсулин и подобряване на втората фаза на секреция на инсулин като отговор на интравенозен болус на глюкоза.

Клинична ефикасност и безопасност

Резултатите от две проучвания с Bydureon BCise и шест дългосрочни клинични проучвания на екзенатид с удължено освобождаване са представени долу. Тези проучвания включват 1 766 възрастни пациенти (556 лекувани с Bydureon BCise), 53 % мъже и 47 % жени, 304 пациенти (17 %) са на възраст ≥ 65 години.

Освен това едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за изхода по отношение на сърдечносъдовата система (EXSCEL) включва 14 752 възрастни пациенти с диабет тип 2 и всяко ниво на сърдечносъдов риск; екзенатид с удължено освобождаване е добавен към текущите обичайни грижи.

Гликемичен контрол

Bydureon BCise

В едно 28-седмично открито проучване при възрастни Bydureon BCise се сравнява с екзенатид с незабавно освобождаване при участници в програма само на диета и физически упражнения или със стабилна схема на лечение с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти. В двете групи на лечение се наблюдава намаление на HbA_{1c} в сравнение с изходното ниво. Bydureon BCise показва превъзходство спрямо екзенатид с незабавно освобождаване за намаляване на HbA_{1c} от изходното ниво до седмица 28 (таблица 2). 28-седмичният период на проучването, контролиран със сравнително лекарство, е последван от 24-седмично продължение, по време на което всички участници получават лечение с този лекарствен продукт. Ефектът върху HbA_{1c} остава клинично значим в продължение на 52 седмици, но частично намалява с времето в групата, която първоначално е получавала Bydureon BCise.

Пациентите и на Bydureon BCise, и на екзенатид с незабавно освобождаване постигат намаление на теглото на седмица 28 в сравнение с изходно ниво (таблица 2). Разликата между двете групи на лечение не е значима. Намалението на телесното тегло се поддържа до седмица 52.

Таблица 2: Резултати от едно 28-седмично проучване на Bydureon BCise спрямо екзенатид с незабавно освобождаване само с диета и физически упражнения или със стабилна схема на лечение с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти (модифицирана intent-to-treat популация¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Екзенатид с незабавно освобождаване 10 µg BID
N	229	146
Средна стойност на HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,5
Промяна спрямо изходното ниво ($\pm$ SE) ²	-1,4 ($\pm$ 0,1)	-1,0 ($\pm$ 0,1)
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо екзенатид с незабавно освобождаване (95 % CI)²	-0,37* (-0,63, -0,10)	

	Bydureon BCise 2 mg QW	Екзенатид с незабавно освобождаване 10 µg BID
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} < 7 %³	49	43
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	97	97
Промяна спрямо изходното ниво (± SE) ²	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо екзенатид с незабавно освобождаване (95 % CI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Средна промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно (mmol/l) (± SE)²	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо екзенатид с незабавно освобождаване (95 % CI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = веднъж седмично, BID = два пъти дневно, N = брой пациенти в група на лечение, SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал.

*p-стойност < 0,01.

¹ Всички рандомизирани пациенти, които са получили най-малко една доза от проучваното лекарство.

² Стойности на най-малките квадрати.

³ Последно пренесено наблюдение (Last Observation Carried Forward, LOCF).

В едно 28-седмично открито проучване (заслепено с перорално лекарство) при възрастни Bydureon BCise се сравнява със ситаглиптин и плацебо при участници използващи също и метформин ≥ 1 500 mg дневно. Bydureon BCise показва превъзходство както спрямо ситаглиптин, така и спрямо плацебо за намаляване на HbA_{1c} от изходното ниво до седмица 28 (таблица 3).

Пациентите и на Bydureon BCise, и на ситаглиптин постигат намаление на теглото на седмица 28 в сравнение с изходното ниво (таблица 3). Разликата между двете групи на лечение не е значима.

Таблица 3: Резултати от едно 28-седмично проучване на Bydureon BCise спрямо ситаглиптин и плацебо в комбинация с метформин (модифицирана intent-to-treat популация¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Ситаглиптин 100 mg QD	Плацебо QD
N	181	122	61
Средна стойност на HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,4	8,5	8,5
Промяна спрямо изходното ниво (± SE) ²	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо ситаглиптин (95 % CI)²	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо плацебо (95 % CI)²	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} < 7 %³	43*	32	25
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	89	88	89

	Bydureon BCise 2 mg QW	Ситаглиптин 100 mg QD	Плацебо QD
Промяна спрямо изходното ниво ($\pm$ SE) ²	-1,1 ($\pm$ 0,3)	-1,2 ($\pm$ 0,3)	+0,2 ($\pm$ 0,5)
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо ситаглиптин (95 % CI) ²	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо плацебо (95 % CI) ²	-1,27 [#] (-2,34, -0,20)		
Средна промяна спрямо изходно ниво на плазмената глюкоза на гладно (mmol/l) ($\pm$ SE) ²	-1,2 ($\pm$ 0,2)	-0,6 ($\pm$ 0,3)	+0,5 ($\pm$ 0,4)
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо ситаглиптин (95 % CI) ²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Средна разлика в промяната от изходно ниво спрямо плацебо (95 % CI) ²	-1,71 [§] (-2,59, -0,83)		

QW = веднъж седмично, QD = веднъж дневно, N = брой пациенти в група на лечение, SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал.

*р-стойност < 0,05, **р-стойност < 0,01, [#]номинална р-стойност < 0,05, [§]номинална р-стойност < 0,001.

¹ Всички рандомизирани пациенти, които са получили най-малко една доза от проучваното лекарство.

² Стойности на най-малките квадрати.

³ Последно пренесено наблюдение (LOCF).

Екзенатид с удължено освобождаване

В две проучвания при възрастни екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично е сравняван с екзенатид с незабавно освобождаване 5 μ g два пъти дневно за 4 седмици, последвано от екзенатид с незабавно освобождаване 10 μ g два пъти дневно. Едното проучване е с продължителност 24 седмици (n=252), а другото – 30 седмици (n=295), последвано от отворено продължение, в което всички пациенти са лекувани с екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично за още 7 години (n=258). При двете проучвания е доказано намаление в HbA_{1c} в двете групи на лечение още на първото измерване на HbA_{1c} след лечението (седмица 4 или 6).

Екзенатид с удължено освобождаване води до статистически значимо намаляване на HbA_{1c} в сравнение с пациентите, приемащи екзенатид с незабавно освобождаване (таблица 4).

При пациентите на екзенатид с удължено освобождаване и на екзенатид с незабавно освобождаване е наблюдаван клинично значим ефект върху HbA_{1c}, независимо от фоновото антидиабетно лечение в двете проучвания.

Клинично и статистически значимо повече пациенти, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване, в сравнение с тези, лекувани с екзенатид с незабавно освобождаване, постигат намаление на HbA_{1c} $\leq$ 7 % или < 7 % в двете проучвания (съответно p < 0,05 и p = < 0,0001).

Пациентите, получаващи както екзенатид с удължено освобождаване, така и екзенатид с незабавно освобождаване, постигат намаление в теглото в сравнение с изходното, макар разликата в двете групи на лечение да не е значима.

В продължението на неконтролирано разширено проучване, оценяваните възрастни пациенти, превключени от екзенатид с незабавно освобождаване на екзенатид с удължено освобождаване на седмица 30 (n = 121), постигат същото подобрение в HbA_{1c} -2,0 % на седмица 52, в сравнение с изходното ниво, както пациентите, лекувани с екзенатид с удължено освобождаване. При всички пациенти завършили неконтролираното проучване с продължение

от 7 години (n = 122 от 258 пациенти, включени във фазата на продължение), HbA_{1c} постепенно се е увеличавало във времето след седмица 52, но все още е намален в сравнение с изходното ниво след 7 години (-1,5%). При тези пациенти загубата на тегло се поддържа над 7 години.

Таблица 4: Резултати от две проучвания на екзенатид с удължено освобождаване спрямо екзенатид с незабавно освобождаване в комбинация с диета и упражнения самостоятелно, метформин и/или сулфонилурейно производно и метформин и/или тиазолидиндион (intent-to-treat пациенти)

24-седмично проучване	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Екзенатид с незабавно освобождаване 10 µg два пъти дневно
N	129	123
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,4
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} <7%	58	30
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	97	94
Промяна от изходното ниво (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-седмично проучване		
N	148	147
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	102	102
Промяна от изходното ниво (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, *p < 0,05; **p < 0,0001

Проведено е проучване с 26-седмична продължителност при възрастни, в което екзенатид с удължено освобождаване 2 mg се сравнява с инсулин гларжин веднъж дневно. Сравнено с лечението с инсулин гларжин, екзенатид с удължено освобождаване показва превъзхождаща промяна в HbA_{1c}, сигнификантно понижава средното телесно тегло и се свързва с по-малко събития на хипогликемия (таблица 5).

Таблица 5: Резултати от едно 26-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо инсулин гларжин в комбинация с метформин самостоятелно или метформин и сулфонилурейно производно (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Инсулин гларжин¹
N	233	223
Средно HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤7%	62	54
Промяна в глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	91	91
Промяна от изходното ниво (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии (95 % CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, *p < 0,05

¹ Инсулин гларжин е дозиран към прицелни концентрации на глюкозата от 4,0 до 5,5 mmol/l (72 до 100 mg/dl).

Средната доза на инсулин гларжин в началото на лечението е 10,1 IU/дневно, покачваща се до 31,1 IU/дневно за пациентите, лекувани с инсулин гларжин.

Резултатите на 156 седмица са в съответствие с резултатите представени в междинния доклад на 26 седмица. Лечението с екзенатид с удължено освобождаване подобрява значимо и устойчиво гликемичния контрол и контрола на телесното тегло, в сравнение с лечението с инсулин гларжин. Данните за безопасност на 156 седмица са в съответствие с данните докладвани на 26 седмица.

В 26-седмично двойносляпо проучване екзенатид с удължено освобождаване е сравняван с максималните дневни дози на ситаглиптин и пиоглитазон при възрастни пациенти, които употребяват също метформин. Всичките групи на лечение показват значимо намаление на HbA_{1c} в сравнение с изходното ниво. Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство, както пред ситаглиптин, така и пред пиоглитазон относно промяната на HbA_{1c} от изходното ниво.

Екзенатид с удължено освобождаване показва значимо по-голямо намаление на теглото в сравнение със ситаглиптин. Пациентите, лекувани с пиоглитазон, наддават на тегло (таблица 6).

Таблица 6: Резултати от едно 26-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо ситаглиптин и спрямо пиоглитазон в комбинация с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg	Ситаглиптин 100 mg	Пиоглитазон 45 mg
N	160	166	165
Средно HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,6	8,5	8,5
Промяна от изходното ниво (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо ситаглиптин (95 % CI)	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо пиоглитазон (95 % CI)	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Промяна в глюкоза в плазмата на гладно (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)*	-0,9 (±0,2)*	-1,5 (±0,2)*
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	89	87	88
Промяна от изходното ниво(±SE)	-2,3 (±0,3)*	-0,8 (±0,3)*	+2,8 (±0,3)*
Средна разлика в промяната на от изходно ниво между различните терапии спрямо ситаглиптин (95 % CI)	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Средна разлика в промяната от изходно ниво между различните терапии спрямо пиоглитазон (95 % CI)	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, *p < 0,05; **p < 0,0001

В едно 28-седмично, двойносляпо проучване при възрастни, комбинацията на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин се сравнява със самостоятелно приложени екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин при пациенти, които използват също метформин. Във всички групи на лечение се наблюдава понижение на HbA_{1c}, в сравнение с изходно ниво. Групата на лечение с екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин показва по-голямо понижение на HbA_{1c} от изходните стойности, в сравнение със самостоятелно приложени екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин (таблица 7).

Комбинацията на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин показва значимо по-голямо понижаване на теглото, в сравнение със самостоятелното приложение на който и да е от двата лекарствени продукта (таблица 7).

Таблица 7: Резултати от едно 28-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин спрямо екзенатид с удължено освобождаване самостоятелно и дапаглифлозин самостоятелно, в комбинация с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + Дапаглифлозин 10 mg QD	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + Плацебо QD	Дапаглифлозин 10 mg QD + Плацебо QW
N	228	227	230
Средно HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	9,3	9,3	9,3
Промяна спрямо изходно ниво ($\pm$ SE) ^a	-2,0 ($\pm$ 0,1)	-1,6 ($\pm$ 0,1)	-1,4 ($\pm$ 0,1)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} <7 %	45	27	19
Средна промяна на глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l) ($\pm$SE)^a спрямо изходно ниво			
Изходно ниво	-3,7 ($\pm$ 0,2)	-2,5 ($\pm$ 0,2)	-2,7 ($\pm$ 0,2)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Средна промяна на глюкозата в плазмата 2 часа постпрандиално (mmol/l) ($\pm$SE)^a спрямо изходно ниво			
Изходно ниво	-4,9 ($\pm$ 0,2)	-3,3 ($\pm$ 0,2)	-3,4 ($\pm$ 0,2)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния активен лекарствен продукт (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Средно телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	92	89	91
Промяна спрямо изходно ниво ($\pm$ SE) ^a	-3,6 ($\pm$ 0,3)	-1,6 ($\pm$ 0,3)	-2,2 ($\pm$ 0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между комбинацията и единичния		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

активен лекарствен продукт (95 % CI)			
---	--	--	--

QW=веднъж седмично, QD=веднъж дневно, SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, N=брой пациенти.

^a Коригираните най-малки средни квадрати (LS Means) и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействие на лечение, регион, изходен HbA_{1c} със страти (< 9,0 % или ≥ 9,0 %), седмица, и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариати.

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

Всички p-стойности са коригирани p-стойности за многостранност.

Анализите изключват измерванията след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на проучвания лекарствен продукт.

В едно 28-седмично двойносляпо проучване при възрастни, екзенатид с удължено освобождаване, добавен към инсулин гларжин самостоятелно или с метформин, е сравняван с плацебо, добавено към инсулин гларжин самостоятелно или с метформин. Инсулин гларжин е дозиран с оглед на поддържане на стойности на плазмена глюкоза на гладно от 4,0 до 5,5 mmol/l (72 до 99 mg/dl). Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на понижението на HbA_{1c} от изходното ниво до седмица 28 (таблица 8).

Екзенатид с удължено освобождаване показва превъзходство спрямо плацебо по отношение на понижаване на телесното тегло на седмица 28 (таблица 6).

Таблица 8: Резултати от едно 28-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо в комбинация с инсулин гларжин самостоятелно или с метформин (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg + Инсулин гларжин ^a	Плацебо + Инсулин гларжин ^a
N	230	228
Средни стойности на HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,5	8,5
Промяна спрямо изходното ниво (± SE) ^б	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между леченията (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 7%^б	33*	7
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	94	94
Промяна спрямо изходно ниво (± SE) ^б	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходното ниво между леченията (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Промяна спрямо изходно ниво на 2-часова постпрандиална плазмена глюкоза (mmol/l) (± SE)^{б,г}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Средна разлика в промяната спрямо изходно ниво между леченията (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=брой пациенти във всяка група на лечение, SE=стандартна грешка, CI=доверителен интервал, *p-стойност < 0,001 (коригирана за многостранност).

^a. Промяната в най-малките средни квадрати (LS Means) на средната дневна доза инсулин е 1,6 единици в групата с екзенатид с удължено освобождаване и 3,5 единици в плацебо групата.

- б. Коригираните най-малки средни квадрати и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействието на лечение, регион, изходен HbA1c със страти (< 9,0% или ≥ 9,0%), изходна употреба на сулфониурейно производно (SU) със страти („да“ спрямо „не“), седмица и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариати. Абсолютната промяна на постпрандиалната плазмена глюкоза на 2-рия час на седмица 28 е моделирана по подобен начин, като е използван ANCOVA.
- в. Всички пациенти с липсващи данни за крайната точка се считат за нереспондери.
- г. След тест за толерантност със стандартно хранене.

Анализите изключват измервания след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на изследваното лекарство.

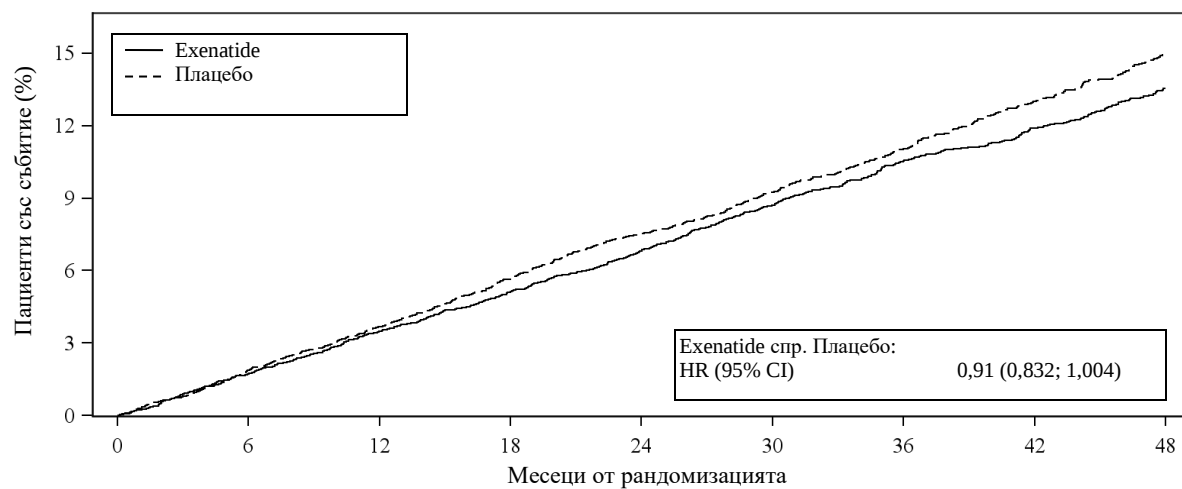
Сърдечносъдова оценка

EXSCEL е прагматично проучване за изхода по отношение на сърдечносъдовата (СС) система при възрастни пациенти с диабет тип 2 и всяко ниво на СС риск. Общо 14 752 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 на 2 mg екзенатид с удължено освобождаване веднъж седмично или плацебо, добавени към текущите обичайни грижи, които може да включват инхибитори на SGLT2. Пациентите са проследявани съгласно обичайна клинична практика за период с медиана 38,7 месеца при медиана на продължителност на лечението 27,8 месеца. Жизненият статус в края на проучването е известен съответно за 98,9 % и 98,8 % от пациентите в групата на екзенатид с удължено освобождаване и плацебо групата. Средната възраст при включване в проучването е 62 години (с 8,5% от пациентите ≥ 75 години). Приблизително 62% от пациентите са от мъжки пол. Средният ИТМ е 32,7 kg/m² и средната продължителност на диабета е 13,1 години. Средният HbA_{1c} е 8,1%. Приблизително 49,3% имат лека степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 60 до ≤ 89 ml/min/1,73 m²) и 21,6% имат умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Общо 26,9% от пациентите не са имали предходни СС събития, 73,1% са имали поне едно предходно СС събитие.

Първичната крайна точка за безопасност (не по-малка ефикасност) и ефикасност (превъзходство) в EXSCEL е времето до първата поява на потвърдено голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова (СС) смърт, нелетален миокарден инфаркт (МИ) или нелетален инсулт. Смъртност по всякаква причина е първоначално оценената вторична крайна точка.

Екзенатид с удължено освобождаване не повишава сърдечносъдовия риск при пациенти със захаран диабет тип 2 сравнено с плацебо, когато се добави към текущите обичайни грижи (HR:0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; P < 0,001 за не по-малка ефикасност), вижте Фигура 1. В предварително определен подгрупов анализ в EXSCEL HR за MACE е 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) при пациенти с изходна стойност на eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² и 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) при пациенти с изходна стойност на eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Резултатите от първичната съставна крайна точка и вторичната сърдечносъдова крайна точка са показани на Фигура 2.

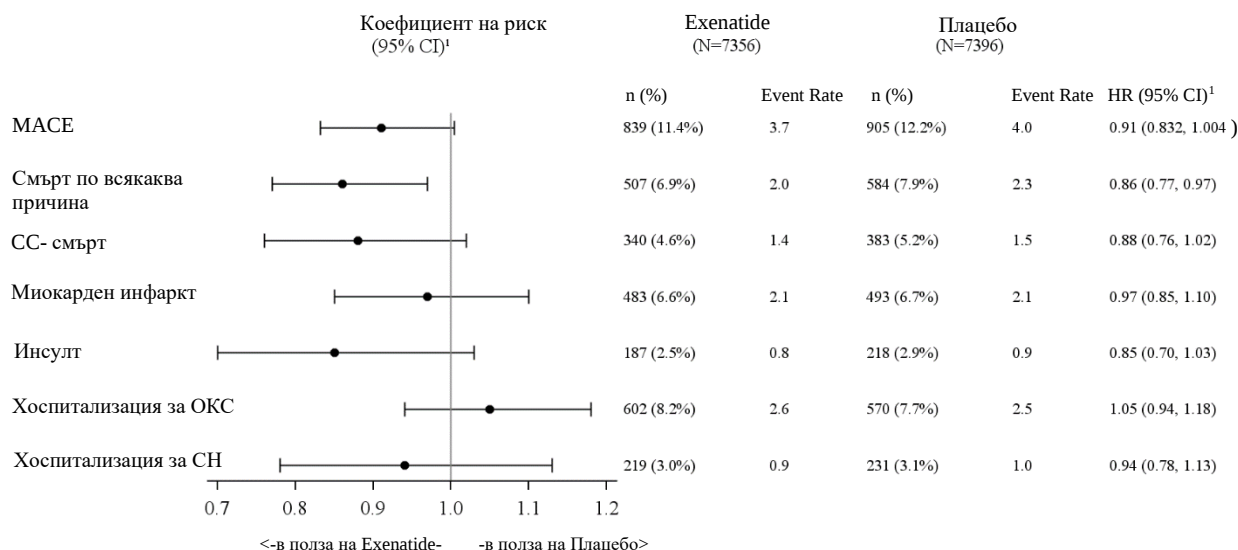
Фигура 1: Време до първото потвърдено MACE (intent-to-treat пациенти)



Брой в риск									
Exenatide	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Плацебо	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=коэффициент на риск, CI=доверителен интервал

Фигура 2: Диаграма на Форест: Анализ на първична и вторична крайна точка (intent-to-treat пациенти)



ОКС=остър коронарен синдром; CI=доверителен интервал; СС=сърдечносъдова; СН=сърдечна недостатъчност; HR=коэффициент на риск; MACE=голямо нежелано сърдечносъдово събитие; n=брой на пациентите със събитие; N=брой на пациентите в група на лечение

¹ HR (активно вещество/плацебо) и CI са въз основа на регресионен модел Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предходно СС събитие, с група за лечение само като обяснителна променлива.

Необходимостта от допълнително антихипергликемично лечение е намалена с 33% в групата на екзенатид с удължено освобождаване (честота, коригирана за експозиция, 10,5 на 100 пациентогодини) сравнено с групата на плацебо (честота, коригирана за експозиция, 15,7 на 100 пациентогодини). В хода на изпитването се наблюдава намаление в HbA_{1c}, с обща разлика в лечението -0,53% (екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо).

Телесно тегло

Наблюдавано е намаление на телесното тегло в сравнение с изходно ниво в проучванията на лекарствените форми на екзенатид с удължено освобождаване. Това намаление на телесното тегло е наблюдавано, независимо от появата на гадене, макар редуцията да е по-голяма в

групата с гадене (средно намаление от – 1,9 kg до- 5,2 kg с гадене спрямо – 1,0 kg до – 2,9 kg без гадене).

Плазмена/серумна глюкоза

Лечението с екзенатид с удължено освобождаване води до сигнификантно намаление на плазмените/серумни концентрации на глюкозата на гладно, тези намаления се наблюдават още на 4-та седмица. В плацебо-контролираното проучване с инсулин гларжин, промяната от изходното ниво до седмица 28 на плазмената глюкоза на гладно е $-0,7 \text{ mmol/l}$ за групата с екзенатид с удължено освобождаване и $-0,1 \text{ mmol/l}$ за плацебо групата. Наблюдавано е също допълнително намаление на концентрациите постпрандиално.

Подобрението на плазмените концентрации на глюкозата на гладно за двете лекарствени форми с удължено освобождаване е продължително през 52-те седмици.

Функция на бета-клетките

Клинични проучвания с екзенатид с удължено освобождаване показват подобрение на функцията на бета-клетките, използвайки критерии като хомеостазен модел за оценка (НОМА-V). Продължителността на ефекта върху функцията на бета-клетките се запазва за 52 седмици.

Артериално налягане

Наблюдавано е намаление на систолното кръвно налягане в проучванията с лекарствените форми на екзенатид с удължено освобождаване ($0,8 \text{ mmHg}$ до $4,7 \text{ mmHg}$). В 30-седмично сравнително проучване с екзенатид с незабавно освобождаване както екзенатид с удължено освобождаване, така и екзенатид с незабавно освобождаване значимо намаляват систолното кръвно налягане от изходното ($4,7 \pm 1,1 \text{ mmHg}$ и $3,4 \pm 1,1 \text{ mmHg}$, съответно); разликата между двете терапии не е сигнификантна. Подобрението в кръвното налягане е запазено за 52 седмици.

В плацебо-контролираното проучване с инсулин гларжин, промяната от изходното ниво до седмица 28 на систоличното артериално налягане е $-2,6 \text{ mmHg}$ за групата с екзенатид с удължено освобождаване и $-0,7 \text{ mmHg}$ за плацебо групата.

На седмица 28, комбинираното лечение с екзенатид с удължено освобождаване и дапаглифлозин води до значимо по-голямо понижение с $-4,3 \pm 0,8 \text{ mmHg}$ на систолното кръвно налягане, в сравнение със самостоятелното приложение на екзенатид с удължено освобождаване с $-1,2 \pm 0,8 \text{ mmHg}$ ($p < 0,01$) или със самостоятелното приложение на дапаглифлозин с $-1,8 \pm 0,8 \text{ mmHg}$ ($p < 0,05$).

Липиди на гладно

Екзенатид с удължено освобождаване не показва негативни ефекти върху липидните параметри.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на екзенатид с удължено освобождаване 2 mg веднъж седмично или плацебо са оценени в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи при юноши и деца на възраст 10 и повече години с диабет тип 2, лекувани с диета и физически упражнения самостоятелно или в комбинация с установена доза перорални антидиабетни средства и/или инсулин. Екзенатид с удължено освобождаване превъзхожда плацебо в намаляването на HbA_{1c} след 24 седмици (Таблица 9).

Таблица 9: Резултати от едно 24-седмично проучване на екзенатид с удължено освобождаване спрямо плацебо при юноши и деца на възраст 10 и повече години (intent-to-treat пациенти)

	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW	Плацебо QW
Intent-to-Treat популация (N)	58	24
Средно HbA _{1c} (%)		
Изходно ниво	8,11	8,22
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Средна стойност на глюкозата в плазмата на гладно (mmol/l)		
Изходно ниво	9,24	9,08
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ⁶	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Средно телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	100,33	96,96
Промяна от изходното ниво (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Средна разлика в промяната от изходното ниво спрямо плацебо (95% CI) ⁶	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Дял на пациентите, постигнали HbA _{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

CI=доверителен интервал, N=брой пациенти, QW=веднъж седмично, SE=стандартна грешка.
*p=0,012

^{a a} Коригираната средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS Means) и разликата в групите на лечение в промяната от изходните стойности при всяка визита са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ група на лечение, регион, визита, група на лечение по взаимодействието „лечение по визити“, изходен HbA_{1c} и изходен HbA_{1c} по взаимодействието „стойности по визити“ като фиксирани ефекти, използвайки неструктурирана ковариационна матрица.

^b Коригираната най-малка стойност по метода на най-малките квадрати (LS Means) и разликата в групите на лечение в промяната от изходните стойности при всяка визита са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ група на лечение, регион, визита, група на лечение по взаимодействието „лечение по визити“, изходен HbA_{1c} при скрининга (< 9,0% или ≥ 9,0%), и изходно взаимодействие на лечение като фиксирани ефекти, използвайки неструктурирана ковариационна матрица.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбционните свойства на екзенатид отразяват свойствата на удължено освобождаване на лекарствената форма на екзенатид с удължено освобождаване. Веднъж абсорбиран в циркулацията, екзенатид се разпределя и елиминира в съгласие с неговите известни системни фармакокинетични свойства (както е описано в този раздел).

Абсорбция

След седмично прилагане на 2 mg Bydureon BCise, средните концентрации на екзенатид превишават минималните ефективни концентрации (~ 50 pg/ml) за 2 седмици с постепенно повишение на средната плазмена концентрация на екзенатид до седмица 8. Впоследствие се поддържат концентрации на екзенатид от приблизително 153-208 pg/ml, което показва, че е постигнато стационарно състояние. Концентрациите на екзенатид в стационарно състояние се поддържат по време на едно-седмичния интервал между дозите, с минимален пик на най-ниското отклонение от тази средна терапевтична концентрация.

Разпределение

Средният обем на разпределение на екзенатид след подкожно приложение на еднократна доза екзенатид е 28 l.

Биотрансформация и елиминиране

Неклинични проучвания показват, че екзенатид се елиминира главно чрез гломерулна филтрация с последващо протеолитично разграждане. Средният клирънс на екзенатид е 9 l/час. Тези фармакокинетични характеристики на екзенатид са независими от дозата. Приблизително 10 седмици след прекъсване на лечението с екзенатид с удължено освобождаване, средните плазмени концентрации на екзенатид падат под минималните установими концентрации.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики в концентрациите на екзенатид в стационарно състояние или поносимостта на пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR 30 до 89 ml/min/1.73m²), получаващи Bydureon BCise, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна недостатъчност не е провеждано фармакокинетично проучване. Екзенатид се елиминира главно през бъбреците, следователно не се очаква чернодробната дисфункция да повлияе на концентрацията на екзенатид в кръвта.

Пол, раса и телесно тегло

Полът, расата и телесното тегло нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на екзенатид.

Старческа възраст

Данните при хора в старческа възраст са ограничени, но не предполагат значителни промени в експозицията на екзенатид с увеличаване на възрастта до около 75 години.

Във фармакокинетично проучване на екзенатид с незабавно освобождаване при пациенти с диабет тип 2, прилагането на екзенатид (10 µg) води до средно увеличение на AUC на екзенатид с 36 % при 15 пациенти в старческа възраст от 75 до 85 години, в сравнение с 15 пациенти на възраст от 45 до 65 години, вероятно свързано с намалената бъбречна функция при групата на по-възрастните пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен анализ при юноши и деца с нисък титър на антилекарствени антитела (ADA) на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2

показва, че приложението на екзенатид с удължено освобождаване (2 mg) води до експозиция, подобна на тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност, проведени с лекарствените форми на екзенатид с незабавно освобождаване или екзенатид с удължено освобождаване.

Тироидни тумори са наблюдавани при плъхове и мишки при прилагане на дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист. В 2-годишно проучване при плъхове за канцерогенност с екзенатид с удължено освобождаване се наблюдава повишена честота на С-клетъчни аденоми и С-клетъчни карциноми при дози ≥ 2 пъти системната експозиция при хора, базирана на AUC. Клиничното значение на тези находки понастоящем не е известно.

Експериментални проучвания при животни с екзенатид не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета; високи дози екзенатид причиняват ефекти върху скелета и намаляват растежа на фетуса и новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)
захароза

Носител

Средноверижни триглицериди

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Писалките може да се съхраняват до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

Писалките трябва да се съхраняват в хоризонтално положение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Суспензията е опакована в патрон от стъкло тип 1 от 2 ml, запечатан от единия край с комбинация от гумено уплътнение/капачка (combiseal) от бромобутилова гума, а от другия край с бутало от бромобутилова гума. Крайният лекарствен продукт се състои от патрон, пълен със суспензия, монтиран в устройство писалка. Писалката съдържа интегрирана игла.

Опаковка с 4 еднодозови предварително напълнени писалки (BCise) и групова опаковка съдържаща 12 (3 опаковки от 4) еднодозови предварително напълнени писалки (BCise). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената писалка е само за еднократна употреба.

Пациентите и болногледачите трябва да бъдат обучени от техния медицински специалист.

Писалката BCise трябва да се извади от хладилника и да се остави върху равна повърхност за най-малко 15 минути преди инжектирането. Суспензията трябва да се приготви като се разклаща енергично в продължение на най-малко 15 секунди. Суспензията трябва да се провери визуално преди употреба. Суспензията трябва да се използва само ако е еднакво смесена, ако е бяла до почти бяла и мътна, като не трябва да се вижда бяло лекарство отстрани, отгоре и отдолу на прозорчето на писалката. След като суспензията се смеси напълно, подготовката трябва веднага да се завърши и суспензията да се инжектира подкожно. Моля, вижте листовката и „Указанията за потребителя“ за допълнителна информация относно суспензията и приложението.

Пациентите трябва да са инструктирани да изхвърлят писалката след всяка инжекция по безопасен начин.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2011 г.

Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е на предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ - 4 ЕДНОДОЗОВИ КОМПЛЕКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2 mg екзенатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)

захароза

Разтворител:

кармелоза натрий

натриев хлорид

полисорбат 20

натриев дихидрогенфосфат монохидрат

динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка кутия съдържа 4 еднодозови комплекта:

1 еднодозов комплект съдържа:

1 флакон с 2 mg екзенатид

1 предварително напълнена спринцовка с 0,65 ml разтворител

1 конектор за флакон

2 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Спазвайте Указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.

За подкожно приложение.

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след суспендирането на праха в разтворителя.

Веднъж седмично

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Комплектът може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ, ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 3 X (4 ЕДНОДОЗОВИ КОМПЛЕКТА) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Budureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2 mg екзенатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)

захароза

Разтворител:

кармелоза натрий

натриев хлорид

полисорбат 20

натриев дихидрогенфосфат монохидрат

динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Част от груповата опаковка от 3 x (4 еднодозови комплекта). Не продавайте отделно.

Всяка кутия съдържа 4 еднодозови комплекта:

1 еднодозов комплект съдържа:

1 флакон с 2 mg екзенатид

1 предварително напълнена спринцовка с 0,65 ml разтворител

1 конектор за флакон

2 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Спазвайте Указанията за потребителя, за да приготвите и инжектирате Вашата доза.

За подкожно приложение.

Budureon трябва да се инжектира незабавно след суспендирането на праха в разтворителя.

Веднъж седмично

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Комплектът може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА, ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 3 X (4 ЕДНОДОЗОВИ КОМПЛЕКТА) – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2 mg екзенатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)

захароза

Разтворител:

кармелоза натрий

натриев хлорид

полисорбат 20

натриев дихидрогенфосфат монохидрат

динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Групова опаковка от 3 x (4 еднодозови комплекта). Не продавайте отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Спазвайте Указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.

Подкожно приложение.

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след суспендирането на праха в разтворителя.

Веднъж седмично

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Комплектът може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Bydureon 2 mg прах за инжекции
екзенатид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 mg

6. ДРУГО

AstraZeneca AB

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА РАЗТВОРИТЕЛЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Bydureon

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,65 ml

6. ДРУГО

AstraZeneca AB

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ОПАКОВКА ОТ 4 ЕДНОДОЗОВИ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка
екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg екзенатид. След суспендирането, доставената доза е 2 mg/0,65 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах
поли (D,L-лактид-ко-гликолид)
захароза

Разтворител:

кармелоза натрий
натриев хлорид
полисорбат 20
натриев дихидрогенфосфат монохидрат
динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
вода за инжекции
натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
4 еднодозови предварително напълнени писалки
1 резервна инжекционна игла

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Спазвайте Указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.
Подкожно приложение
Само за еднократно приложение.
Bydureon трябва да се инжектира незабавно след смесването.
Веднъж седмично

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА
--

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнените писалки могат да се съхраняват до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД
--

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ, ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 3 X (4 ЕДНОДОЗОВИ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка
екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg екзенатид. След получаването на суспензия, доставената доза е 2 mg/0,65 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах
поли (D,L-лактид-ко-гликолид)
захароза

Разтворител:

кармелоза натрий
натриев хлорид
полисорбат 20
натриев дихидрогенфосфат монохидрат
динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
вода за инжекции
натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

4 еднодозови предварително напълнени писалки. Компонент от груповата опаковка, не може да се продава отделно.

1 резервна инжекционна игла

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Спазвайте Указанията за потребителя, за да приготвите и инжектирате Вашата доза.

Подкожно приложение

Само за еднократно приложение

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след смесването.

Веднъж седмично

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА
--

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнените писалки могат да се съхраняват до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД
--

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 3 X (4 ЕДНОДОЗОВИ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ) – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка
екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg екзенатид. След суспендирането, доставената доза е 2 mg/0,65 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах
поли (D,L-лактид-ко-гликолид)
захароза

Разтворител:

кармелоза натрий
натриев хлорид
полисорбат 20
натриев дихидрогенфосфат монохидрат
динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
вода за инжекции
натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) еднодозови предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Спазвайте Указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.

Подкожно приложение

Само за еднократно приложение.

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след смесването.

Веднъж седмично

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнените писалки могат да се съхраняват до 4 седмици под 30°C преди употреба.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА МЯСТОТО ЗА ХВАЩАНЕ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
екзенатид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 mg

6. ДРУГО

AstraZeneca AB

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ОПАКОВКА С 4 ЕДНОДОЗОВИ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка
екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка доставя доза 2 mg екзенатид в 0,85 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)

захароза

Носител

Средноверижни триглицериди (МСТ)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

4 еднодозови предварително напълнени писалки (BCise)

BCise

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Спазвайте Указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.

Само за еднократно приложение

Веднъж седмично

Разклатете добре преди употреба.

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след смесването и подготовката.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Предварително напълнената писалка може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената писалка трябва да се съхранява в хоризонтално положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon bcise

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 3 X (4 ЕДНОДОЗОВИ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка
екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка доставя доза 2 mg екзенатид в 0,85 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)

захароза

Носител

Средноверижни триглицериди (МСТ)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

4 еднодозови предварително напълнени писалки (BCise). Компонент от групова опаковка, не може да се продава отделно.

BCise

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Спазвайте указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.

Само за еднократно приложение

Веднъж седмично

Разклатете добре преди употреба.

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след смесването и подготовката.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Предварително напълнената писалка може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената писалка трябва да се съхранява в хоризонтално положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bydureon bcise

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 3 X (4 ЕДНОДОЗОВИ
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ) – С BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка
екзенатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка доставя доза 2 mg екзенатид в 0,85 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах

поли (D,L-лактид-ко-гликолид)

захароза

Носител

Средноверижни триглицериди (МСТ)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) еднодозови предварително напълнени писалки (BCise)
BCise

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Спазвайте Указанията за потребителя, за да пригответе и инжектирате Вашата доза.

Само за еднократно приложение

Веднъж седмично

Разклатете добре преди употреба.

Bydureon трябва да се инжектира незабавно след смесването и подготовката.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Предварително напълнената писалка може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената писалка трябва да се съхранява в хоризонтално положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/696/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

bydureon bcise

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
екзенатид
s.c.
BCise

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 mg

6. ДРУГО

AstraZeneca AB

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване екзенатид (exenatide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bydureon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bydureon
3. Как да използвате Bydureon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bydureon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bydureon и за какво се използва

Bydureon съдържа активното вещество екзенатид. Той е лекарство за инжектиране, използвано за подобряване на контрола на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2.

Това лекарство се използва в комбинация със следните лекарства за лечение на диабет: метформин, сулфонилурейни производни, тиазолидиндиони (комбинираната терапия с тиазолидиндион е проучена само при възрастни пациенти), инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2 инхибитори) и/или инсулин с продължително действие. Сега Вашият лекар Ви назначава това лекарство като допълнително лекарство за подпомагане на контрола на кръвната захар. Продължете да следвате Вашата схема на хранене и физически упражнения.

Вие имате диабет, тъй като Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин за контрол на нивото на захар в кръвта Ви или Вашият организъм не може правилно да използва инсулина. Това лекарство помага на Вашето тяло да повишава производството на инсулин, когато кръвната Ви захар е висока.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bydureon

Не използвайте Bydureon:

- Ако сте алергични към екзенатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да използвате Bydureon, говорете с Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра за следното:

- Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно, тъй като може да настъпи повече от необходимото намаляване на кръвната захар (хипогликемия). Проверявайте нивата на кръвната си захар редовно. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра, ако не сте сигурни, дали някое от Вашите други лекарства е сулфонилурейно производно.
- Ако имате диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза, тогава не трябва да използвате това лекарство.
- Как да инжектирате това лекарство. То трябва да се инжектира в кожата, а не във вена или в мускул.
- Ако имате тежки проблеми с изпразването на стомаха (включително гастропареза) или с храносмилането, тогава употребата на това лекарство не се препоръчва. Активното вещество в това лекарство забавя стомашното изпразване, така че храната преминава по-бавно през стомаха Ви.
- Ако някога сте имали възпаление на панкреаса (панкреатит) (вж. точка 4).
- Ако отслабвате прекалено бързо (повече от 1,5 kg на седмица), кажете на Вашия лекар, тъй като това може да предизвика проблеми, като камъни в жлъчката.
- Ако имате тежко бъбречно заболяване или сте на диализа, употребата на това лекарство не се препоръчва.
- Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Bydureon.

Bydureon не е инсулин и поради това не трябва да се използва като заместител на инсулин.

Деца и юноши

Bydureon може да бъде използван при юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за употребата на това лекарство при деца под 10-годишна възраст.

Други лекарства и Bydureon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, и по-конкретно:

- други лекарства, които се използват за лечение на диабет тип 2, като лекарства, които действат подобно на Bydureon (например: лираглутид или други продукти, съдържащи екзенатид), тъй като прием на тези лекарства с Bydureon не се препоръчва.
- лекарства, които се използват за разреждане на кръвта (антикоагуланти), например варфарин, тъй като това изисква допълнително проследяване на промените в INR (измерване на кръвосъсирването) в хода на инициране на терапия с това лекарство.
- лекарство, което съдържа сулфонилурейни производни, тъй като може да получите ниска кръвна захар (хипогликемия), когато се комбинира с Bydureon.
- ако използвате инсулин, Вашият лекар ще Ви каже как да намалите дозата инсулин и ще Ви препоръча да наблюдавате кръвната си захар по-често, за да се избегне хипергликемия (висока кръвна захар) и диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което възниква, когато организмът не е в състояние да разгражда глюкозата, тъй като няма достатъчно инсулин).

Бременност и кърмене

Не е известно дали това лекарство може да навреди на плода, поради което не трябва да го използвате по време на бременност и най-малко 3 месеца преди планирана бременност.

Не е известно, дали екзенатид преминава в кърмата. Не трябва да използвате това лекарство по време на кърмене.

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна, или планирате да имате бебе, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет, преди да вземете това лекарство.

Трябва да използвате контрацепция, ако има потенциална възможност да забременеете по време на лечението с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно, може да настъпи намаляване на кръвната захар (хипогликемия). Хипогликемията може да намали способността Ви да се концентрирате. Моля, имайте предвид този възможен проблем при всички ситуации, когато може би излагате себе си и другите на риск (напр. шофиране или работа с машини).

Важна информация относно някои от съставките на Bydureon

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Bydureon съдържа полисорбати

Това лекарство съдържа 0,67 mg полисорбат 20 (E 432) на доза, доставена до пациента. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

3. Как да използвате Bydureon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или диабетна сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра.

Трябва да инжектирате това лекарство един път седмично, по всяко време на деня, със или без храна.

Трябва да инжектирате това лекарство в кожата (подкожна инжекция) в областта на корема, горната част на крака (бедрото), или задната част на ръката (мишницата). Не инжектирайте във вена или мускул.

Всяка седмица може да използвате същата област от Вашето тяло. Уверете се, че сте избрали различно място за инжектиране в същата област.

Никога не смесвайте инсулин и Bydureon в една и съща инжекция. Ако трябва да си ги приложите по едно и също време, използвайте две отделни инжекции. Може да поставите двете инжекции в същата област на тялото (например, в областта на корема), но не трябва да поставяте инжекциите една до друга.

Проверявайте редовно нивата на кръвната си захар, това е особено важно, ако използвате също и сулфонилурейно производно.

Вижте „Указания за потребителя“, предоставени в картонената кутия, за да инжектирате Bydureon

Вашият лекар или диабетна сестра трябва да Ви обучи как да инжектирате това лекарство преди да го използвате за първи път.

Преди да започнете, проверете дали течността в спринцовката е бистра и не съдържа частици. След смесването, използвайте суспензията само, ако сместа е бяла до почти бяла и мътна. Ако виждате бучки от сух прах по стените или дъното на флакона, то лекарството НЕ е смесено добре. Разклатете силно отново, докато се смеси добре.

Трябва да инжектирате това лекарство незабавно след смесването на праха и разтворителя.

За всяка инжекция използвайте нова инжекционна игла и след всяка употреба я изхвърляйте безопасно, според инструкциите на Вашия лекар или диабетна сестра.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Bydureon

Ако сте приложили повече от необходимата доза от това лекарство, моля, консултирайте се първо с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от медицинско лечение. Повече от необходимата доза от това лекарство може да предизвика гадене, повръщане, замаяване, или симптоми на ниска кръвна захар (вж. точка 4).

Ако сте пропуснали да приложите Bydureon

Може да сте избрали ден, в който планирате да си правите инжекцията с Bydureon.

Ако пропуснете доза и остават 3 или повече дни до следващата Ви доза, тогава приемете пропуснатата доза възможно най-скоро. За следващата инжекция, можете да се върнете към избора от Вас ден за инжектиране.

Ако пропуснете доза и остават само 1 или 2 дни до следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и вземете следващата, както обикновено в определения ден. Можете също да промените избора ден за инжектиране, стига последната Ви доза да е приложена преди 3 или повече дни.

Не прилагайте две дози Bydureon в рамките на 3 дни.

Ако не сте сигурни, че сте получили цялата доза на Bydureon

Ако не сте сигурни, дали сте получили цялата си доза, не инжектирайте друга доза от това лекарство, просто я приложете следващата седмица, както е планирано.

Ако сте спрели употребата на Bydureon

Ако имате усещането, че трябва да спрете употребата на това лекарство, моля посъветвайте се първо с Вашия лекар. Ако спрете да използвате това лекарство, това може да повлияе на нивата на кръвна Ви захар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Има съобщения за **тежки алергични реакции** (анафилаксия) (рядко може да засегнат повече от 1 на 1 000 души).

Трябва незабавно да посетите Вашия лекар, ако се проявят симптоми като:

- Оток на лицето, езика или гърлото (ангинедем).
- Свръхчувствителност (обриви, сърбеж и бърз оток на тъканите на шията, лицето, устата или гърлото).
- Затруднено преглъщане.
- Уртикария и затруднено дишане.

Случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) са съобщавани нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души) при пациенти, прилагащи това лекарство. Панкреатитът може да е сериозно, потенциално животозастрашаващо заболяване.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали панкреатит, камъни в жлъчния мехур, алкохолизъм или много високи триглицериди. Тези заболявания може да повишат риска за развитие на панкреатит или да го развият отново, независимо, дали прилагате или не това лекарство.
- **СПРЕТЕ** приема на това лекарство и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако изпитвате **силна и постоянна** болка в корема, със или без повръщане, защото може да имате възпален панкреас (панкреатит).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене (гаденето е най-често, когато за първи път започвате това лекарство, но при повечето пациенти намалява с времето);
- диария;
- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с лекарство, което съдържа **сулфонилурейно производно**.

Когато това лекарство се използва с лекарствен продукт, който съдържа **сулфонилурейно производно**, може да настъпят епизоди на намаляване на кръвната захар (хипогликемия, обикновено лека до умерена). Когато използвате това лекарство, може да се наложи дозата на Вашето сулфонилурейно производно да се намали. Признаците и симптомите на ниска кръвна захар могат да включват главоболие, сънливост, слабост, замаяност, обърканост, раздразнителност, глад, учестен пулс, изпотяване и чувство за нервност. Вашият лекар ще Ви посъветва как да действате в случай на ниска кръвна захар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с инсулин;
- замаяност;
- главоболие;
- повръщане;
- загуба на сила и енергия;
- умора (изтощение);
- констипация;
- болка в областта на стомаха;
- подуване;
- лошо храносмилане;
- флатуленция (отделяне на газове);
- киселини в стомаха;
- намален апетит.

Това лекарство може да намали апетита Ви, количеството храна, която приемате, и телесното Ви тегло.

Ако отслабвате твърде бързо (повече от 1,5 kg на седмица), кажете на Вашия лекар, тъй като това може да предизвика проблеми, като камъни в жлъчката.

- реакции на мястото на инжектиране.

Ако имате реакция на мястото на инжектиране (зачервяване, обрив или сърбеж), може да помолите Вашия лекар за нещо, което да спомогне за облекчаване на признаците или симптомите. Може да виждате или да усещате малка бучка под кожата след инжекцията, тя ще изчезне след 4 до 8 седмици. Вие не трябва да спирате своето лечение.

Нечести нежелани реакции

- намалена бъбречна функция;
- дехидратация, понякога с намалена бъбречна функция;
- чревна обструкция (запушване на червата);
- оригване;
- необичаен вкус в устата;
- повишено изпотяване;

- косопад;
- сънливост;
- забавено изпражнение на стомаха;
- възпален жлъчен мехур;
- камъни в жлъчката.

Редки нежелани реакции

- чувство за нервност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Допълнително са съобщени някои **други нежелани реакции**:

- по-лесно от нормалното образуване на синини или кървене поради ниско ниво на тромбоцити в кръвта;
- промени в INR (изследване на кръвосъсирването) са съобщени при едновременна употреба с варфарин;
- кожни реакции на мястото на инжектиране, след инжектиране на екзенатид. Те включват: кухина, пълна с гной (абсцес) и подута, зачервена област от кожата, в която се усеща парене и е болезнена (целулит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bydureon

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.

Комплектът може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Изхвърлете всеки комплект Bydureon, който е замразяван.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bydureon:

- Активната съставка е екзенатид. Всеки флакон съдържа 2 mg екзенатид.
- Другите съставки са:
- В праха: поли (D,L-лактид-ко-гликолид) и захароза.
- В разтворителя: кармелоза натрий, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и вода за инжекция.

Как изглежда Bydureon и какво съдържа опаковката:

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Прахът е бял до почти бял, а разтворът е бистър, безцветен до бледожълт или до бледокафяв разтвор.

Всеки еднодозов комплект се състои от един флакон, съдържащ 2 mg екзенатид прах, една предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,65 ml разтворител, един конектор за флакон и две инжекционни игли. Едната игла е резервна.

Това лекарство се предлага в опаковка с 4 еднодозови комплекта и опаковка от 3 опаковки с по 4 еднодозови комплекта. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител:

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

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

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

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка екзенатид (exenatide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bydureon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bydureon
3. Как да използвате Bydureon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bydureon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bydureon и за какво се използва

Bydureon съдържа активното вещество екзенатид. Той е лекарство за инжектиране, използвано за подобряване на контрола на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2.

Bydureon се използва в комбинация със следните лекарства за лечение на диабет: метформин, сулфонилурейни производни, тиазолидиндиони (комбинираната терапия с тиазолидиндион е проучена само при възрастни пациенти), инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2 инхибитори) и/или инсулин с продължително действие. Сега Вашият лекар Ви назначава това лекарство като допълнително лекарство за подпомагане на контрола на кръвната захар. Продължете да следвате Вашата схема на хранене и физически упражнения.

Вие имате диабет, тъй като Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин за контрол на нивото на захар в кръвта Ви или Вашият организъм не може правилно да използва инсулина. Това лекарство помага на Вашето тяло да повишава производството на инсулин, когато кръвната Ви захар е висока.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bydureon

Не използвайте Bydureon

- Ако сте алергични към екзенатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да използвате Bydureon, говорете с Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра за следното:

- Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно, тъй като може да настъпи повече от необходимото намаляване на кръвната захар (хипогликемия). Проверявайте нивата на кръвната си захар редовно. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра, ако не сте сигурни, дали някое от Вашите други лекарства е сулфонилурейно производно.
- Ако имате диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза, тогава това лекарство не трябва да се използва.
- Как да инжектирате това лекарство. То трябва да се инжектира в кожата, а не във вена или в мускул.
- Ако имате тежки проблеми с изпразването на стомаха (включително гастропареза) или с храносмилането, тогава употребата на това лекарство не се препоръчва. Активното вещество в това лекарство забавя стомашното изпразване, така че храната преминава по-бавно през стомаха Ви.
- Ако някога сте имали възпаление на панкреаса (панкреатит) (вж. точка 4).
- Ако отслабвате прекалено бързо (повече от 1,5 kg на седмица), кажете на Вашия лекар, тъй като това може предизвика проблеми, като камъни в жлъчката.
- Ако имате тежко бъбречно заболяване или сте на диализа, тогава употребата на това лекарство не се препоръчва.
- Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Bydureon.

Bydureon не е инсулин и поради това не трябва да се използва като заместител на инсулин.

Деца и юноши

Bydureon може да бъде използван при юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за употребата на това лекарство при деца под 10-годишна възраст.

Други лекарства и Bydureon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали други лекарства или е възможно да приемете други лекарства, и по-конкретно:

- други лекарства, които се използват за лечение на диабет тип 2, като лекарства, които действат подобно на Bydureon (например: лираглутид или други продукти, съдържащи екзенатид), тъй като прием на тези лекарства с Bydureon не се препоръчва.
- лекарства, които се използват за разреждане на кръвта (антикоагуланти), например варфарин, тъй като това изисква допълнително проследяване на промените в INR (измерване на кръвосъсирването) в хода на инициране на терапия с това лекарство.
- лекарство, което съдържа сулфонилурейни производни, тъй като може да получите ниска кръвна захар (хипогликемия), когато се комбинира с Bydureon.
- ако използвате инсулин, Вашият лекар ще Ви каже как да намалите дозата инсулин и ще Ви препоръча да наблюдавате кръвната си захар по-често, за да се избегне хипергликемия (висока кръвна захар) и диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което възниква, когато организмът не е в състояние да разгражда глюкозата, тъй като няма достатъчно инсулин).

Бременност и кърмене

Не е известно дали това лекарство може да навреди на плода, поради което не трябва да го използвате по време на бременност и най-малко 3 месеца преди планирана бременност.

Не е известно, дали екзенатид преминава в кърмата. Не трябва да използвате това лекарство по време на кърмене.

Ако сте бременна или кърмите, мислите, че може да сте бременна, или планирате да имате бебе, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет, преди да вземете това лекарство.

Трябва да използвате контрацепция, ако има потенциална възможност да забременеете по време на лечението с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно, може да настъпи намаляване на кръвната захар (хипогликемия). Хипогликемията може да намали способността Ви да се концентрирате. Моля, имайте предвид този възможен проблем при всички ситуации, когато може би излагате себе си и другите на риск (напр. шофиране или работа с машини).

Важна информация относно някои от съставките на Bydureon

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Bydureon съдържа полисорбати

Това лекарство съдържа 0,63 mg полисорбат 20 (E 432) на доза, доставена до пациента. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

3. Как да използвате Bydureon

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или диабетна сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра.

Трябва да инжектирате това лекарство един път седмично, по всяко време на деня, със или без храна.

Трябва да инжектирате това лекарство в кожата (подкожна инжекция) в областта на корема, горната част на крака (бедрото), или задната част на ръката (мишницата). Не инжектирайте във вена или мускул.

Всяка седмица може да използвате същата област от Вашето тяло. Уверете се, че сте избрали различно място за инжектиране в същата област.

Никога не смесвайте инсулин и Bydureon в една и съща инжекция. Ако трябва да си ги приложите по едно и също време, използвайте две отделни инжекции. Може да поставите двете инжекции в същата област на тялото (например, в областта на корема), но не трябва да поставяте инжекциите една до друга.

Проверявайте редовно нивата на кръвната си захар, това е особено важно, ако използвате също и сулфонилурейно производно.

Вижте „Указания за потребителя“, предоставени в картонената кутия, за да инжектирате Bydureon

Вашият лекар или диабетна сестра трябва да Ви обучи как да инжектирате това лекарство преди да го използвате за първи път.

Извадете една писалка от хладилника и я оставете на стайна температура за най-малко 15 минути. Преди да започнете, проверете дали течността в писалката е бистра и не съдържа частици. След смесването на течността с праха, използвайте суспензията само ако сместа е бяла

до почти бяла и мътна. Ако виждате бучки от сух прах по стените на писалката, то лекарството НЕ е смесено добре. Почукайте силно отново, докато се смеси добре.

Трябва да инжектирате това лекарство незабавно след смесването на праха и разтворителя.

За всяка инжекция използвайте нова писалка. Изхвърляйте писалката безопасно, с все още прикачена игла, след употреба, според инструкциите на Вашия лекар или диабетна сестра.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Bydureon

Ако сте приложили повече от необходимата доза от това лекарство, моля, консултирайте се първо с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от медицинско лечение. Повече от необходимата доза от това лекарство може да предизвика гадене, повръщане, замаяване, или симптоми на ниска кръвна захар (вж. точка 4).

Ако сте пропуснали да приложите Bydureon

Може да сте избрали ден, в който планирате да си правите инжекцията с Bydureon.

Ако пропуснете доза и остават 3 или повече дни до следващата Ви доза, тогава приемете пропуснатата доза възможно най-скоро. За следващата инжекция, можете да се върнете към избора от Вас ден за инжектиране.

Ако пропуснете доза и остават само 1 или 2 дни до следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и вземете следващата, както обикновено в определения ден. Можете също да промените избора ден за инжектиране, стига последната Ви доза да е приложена преди 3 или повече дни.

Не прилагайте две дози Bydureon в рамките на 3 дни.

Ако не сте сигурни, че сте получили цялата доза на Bydureon

Ако не сте сигурни, дали сте получили цялата си доза, не инжектирайте друга доза от това лекарство, просто я приложете следващата седмица, както е планирано.

Ако сте спрели употребата на Bydureon

Ако имате усещането, че трябва да спрете употребата на това лекарство, моля посъветвайте се първо с Вашия лекар. Ако спрете да използвате това лекарство, това може да повлияе на нивата на кръвната Ви захар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Има съобщения за **тежки алергични реакции** (анафилаксия) (рядко може да засегнат повече от 1 на 1 000 души).

Трябва незабавно да посетите Вашия лекар, ако се проявят симптоми като:

- Оток на лицето, езика или гърлото (ангиоедем).
- Свръхчувствителност (обриви, сърбеж и бърз оток на тъканите на шията, лицето, устата или гърлото).
- Затруднено преглъщане.
- Уртикария и затруднено дишане.

Случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) са съобщавани нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души) при пациенти, прилагащи това лекарство. Панкреатитът може да е сериозно, потенциално животозастрашаващо заболяване.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали панкреатит, камъни в жлъчния мехур, алкохолизъм или много високи триглицериди. Тези заболявания може да повишат риска за развитие на панкреатит или да го развият отново, независимо, дали прилагате или не това лекарство.
- **СПРЕТЕ** приема на това лекарство и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако изпитвате **силна и постоянна** болка в корема, със или без повръщане, защото може да имате възпален панкреас (панкреатит).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене (гаденето е най-често, когато за първи път започвате това лекарство, но при повечето пациенти намалява с времето);
- диария;
- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с лекарство, което съдържа **сулфонилурейно производно**.

Когато това лекарство се използва с лекарствен продукт, който съдържа **сулфонилурейно производно**, може да настъпят епизоди на намаляване на кръвната захар (хипогликемия, обикновено лека до умерена). Когато използвате това лекарство, може да се наложи дозата на Вашето сулфонилурейно производно да се намали. Признаците и симптомите на ниска кръвна захар могат да включват главоболие, сънливост, слабост, замаяност, обърканост, раздразнителност, глад, учестен пулс, изпотяване и чувство за нервност. Вашият лекар ще Ви посъветва как да действате в случай на ниска кръвна захар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с инсулин;
- замаяност;
- главоболие;
- повръщане;
- загуба на сила и енергия;
- умора (изтощение);
- констипация;
- болка в областта на стомаха;
- подуване;
- лошо храносмилане;
- флатуленция (отделяне на газове);
- киселини в стомаха;
- намален апетит.

Това лекарство може да намали апетита Ви, количеството храна, която приемате, и телесното Ви тегло.

Ако отслабвате твърде бързо (повече от 1,5 kg на седмица), кажете на Вашия лекар, тъй като това може да предизвика проблеми, като камъни в жлъчката.

- реакции на мястото на инжектиране.

Ако имате реакция на мястото на инжектиране (зачервяване, обрив или сърбеж), може да помолите Вашия лекар за нещо, което да спомогне за облекчаване на признаците или симптомите. Може да виждате или да усещате малка бучка под кожата след инжекцията, тя ще изчезне след 4 до 8 седмици. Вие не трябва да спирате своето лечение.

Нечести нежелани реакции

- намалена бъбречна функция;
- дехидратация, понякога с намалена бъбречна функция;

- чревна обструкция (запушване на червата);
- оригване;
- необичаен вкус в устата;
- повишено изпотяване;
- косопад;
- сънливост;
- забавено изпразване на стомаха;
- възпален жлъчен мехур;
- камъни в жлъчката.

Редки нежелани реакции

- чувство за нервност.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Допълнително са съобщени някои **други нежелани реакции**:

- по-лесно от нормалното образуване на синини или кървене поради ниско ниво на тромбоцити в кръвта;
- промени в INR (изследване на кръвосъсирването) са съобщени при едновременна употреба с варфарин;
- кожни реакции на мястото на инжектиране, след инжектиране на екзенатид. Те включват: кухина, пълна с гной (абсцес) и подута, зачервена област от кожата, в която се усеща парене и е болезнена (целулит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bydureon

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.

Писалката може да се съхранява до 4 седмици под 30°C преди употреба.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Изхвърлете всяка писалка Bydureon, която е замразявана.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bydureon:

- Активната съставка е екзенатид. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg екзенатид. След суспендиране, доставената доза е 2 mg/0,65 ml.
- Другите съставки са:
- В праха: поли (D,L-лактид-ко-гликолид) и захароза.

- В разтворителя: кармелоза натрий, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инжекция и натриев хидроксид (за корекция на pH).

Как изглежда Bydureon и какво съдържа опаковката:

Това лекарство се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционна суспензия в предварително напълнена писалка. Прахът (2 mg) в едната камера е бял до почти бял, а разтворителят (0,65 ml) в другата камера е бистър, безцветен до бледожълт или до блеодокафяв разтвор. Всяка еднородова писалка се предоставя с една инжекционна игла. Всяка опаковка съдържа също и една резервна игла.

Това лекарство се предлага в опаковка от 4 еднородови, предварително напълнени писалки и груповая опаковка, съдържаща 12 (3 опаковки по 4) еднородови предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

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

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подобна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка екзенатид (exenatide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bydureon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bydureon
3. Как да използвате Bydureon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bydureon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bydureon и за какво се използва

Bydureon съдържа активното вещество екзенатид. Той е лекарство за инжектиране, използвано за подобряване на контрола на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2.

Това лекарство се използва в комбинация със следните лекарства за лечение на диабет: метформин, сулфонилурейни производни, тиазолидиндиони (комбинираната терапия с тиазолидиндион е проучена само при възрастни пациенти), инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2 инхибитори) и/или инсулин с продължително действие. Сега Вашият лекар Ви назначава това лекарство като допълнително лекарство за подпомагане на контрола на кръвната захар. Продължете да следвате Вашата схема на хранене и физически упражнения.

Вие имате диабет, тъй като Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин за контрол на нивото на захар в кръвта Ви или Вашият организъм не може правилно да използва инсулина. Това лекарство помага на Вашето тяло да повишава производството на инсулин, когато кръвната Ви захар е висока.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bydureon

Не използвайте Bydureon

- Ако сте алергични към екзенатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да използвате Bydureon , говорете с Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра за следното:

- Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно, тъй като може да настъпи повече от необходимото намаляване на кръвната захар (хипогликемия). Проверявайте нивата на кръвната си захар редовно. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна медицинска сестра, ако не сте сигурни, дали някое от Вашите други лекарства е сулфонилурейно производно.
- Ако имате диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза, тогава това лекарство не трябва да се използва.
- Как да инжектирате това лекарство. То трябва да се инжектира в кожата, а не във вена или в мускул.
- Ако имате тежки проблеми с изпразването на стомаха (включително гастропареза) или с храносмилането, тогава употребата на това лекарство не се препоръчва. Активното вещество в това лекарство забавя стомашното изпразване, така че храната преминава по-бавно през стомаха Ви.
- Ако някога сте имали възпаление на панкреаса (панкреатит) (вж. точка 4).
- Ако отслабвате прекалено бързо (повече от 1,5 kg на седмица), кажете на Вашия лекар, тъй като това може предизвика проблеми, като камъни в жлъчката.
- Ако имате тежко бъбречно заболяване или сте на диализа, тогава употребата на това лекарство не се препоръчва.
- Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Bydureon.

Bydureon не е инсулин и поради това не трябва да се използва като заместител на инсулин.

Деца и юноши

Bydureon може да бъде използван при юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за употребата на това лекарство при деца под 10-годишна възраст.

Други лекарства и Bydureon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали други лекарства или е възможно да приемете други лекарства, и по-конкретно:

- други лекарства, които се използват за лечение на диабет тип 2, като лекарства, които действат подобно на Bydureon (например: лираглутид или други продукти, съдържащи екзенатид), тъй като прием на тези лекарства с Bydureon не се препоръчва.
- лекарства, които се използват за разреждане на кръвта (антикоагуланти), например варфарин, тъй като това изисква допълнително проследяване на промените в INR (измерване на кръвосъсирването) в хода на инициране на терапия с това лекарство.
- лекарство, което съдържа сулфонилурейни производни, тъй като може да получите ниска кръвна захар (хипогликемия), когато се комбинира с Bydureon .
- ако използвате инсулин, Вашият лекар ще Ви каже как да намалите дозата инсулин и ще Ви препоръча да наблюдавате кръвната си захар по-често, за да се избегне хипергликемия (висока кръвна захар) и диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което възниква, когато организмът не е в състояние да разгражда глюкозата, тъй като няма достатъчно инсулин).

Бременност и кърмене

Не е известно дали това лекарство може да навреди на плода, поради което не трябва да го използвате по време на бременност и най-малко 3 месеца преди планирана бременност.

Не е известно, дали екзенатид преминава в кърмата. Не трябва да използвате това лекарство по време на кърмене.

Ако сте бременна или кърмите, мислите, че може да сте бременна, или планирате да имате бебе, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет, преди да вземете това лекарство.

Трябва да използвате контрацепция, ако има потенциална възможност да забременеете по време на лечението с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно, може да настъпи намаляване на кръвната захар (хипогликемия). Хипогликемията може да намали способността Ви да се концентрирате. Моля, имайте предвид този възможен проблем при всички ситуации, когато може би излагате себе си и другите на риск (напр. шофиране или работа с машини).

3. Как да използвате Bydureon

BCise е името на предварително напълнената писалка, която се използва за инжектиране на Вашето лекарство Bydureon.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или диабетна сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра.

Трябва да инжектирате това лекарство един път седмично, по всяко време на деня, със или без храна.

Трябва да инжектирате това лекарство в кожата (подкожна инжекция) в областта на корема, горната част на крака (бедрото), или задната част на ръката (мишницата). Не инжектирайте във вена или мускул.

Всяка седмица може да използвате същата област от Вашето тяло. Уверете се, че сте избрали различно място за инжектиране в същата област.

Проверявайте редовно нивата на кръвната си захар, това е особено важно, ако използвате също и сулфонилурейно производно.

Вижте „Указания за потребителя“, предоставени в картонената кутия, за да инжектирате Bydureon BCise

Вашият лекар или диабетна сестра трябва да Ви обучи как да инжектирате това лекарство преди да го използвате за първи път.

Извадете една писалка от хладилника и я оставете върху равна повърхност за най-малко 15 минути. Пригответе суспензията, като разклащате енергично в продължение на най-малко 15 секунди. Използвайте суспензията само ако е еднакво смесена, ако е бяла до почти бяла и мътна. Ако виждате бяло лекарство отстрани, отгоре и отдолу на прозорчето на писалката, лекарството НЕ е приготвено добре. Разклатете силно отново, докато се смеси добре.

Трябва да инжектирате това лекарство незабавно след размесването на суспензията.

За всяка инжекция използвайте нова писалка. Изхвърляйте писалката безопасно след всяка употреба, според инструкциите на Вашия лекар или диабетна сестра.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Bydureon

Ако сте приложили повече от необходимата доза от това лекарство, моля, консултирайте се първо с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от медицинско лечение. Повече от

необходимата доза от това лекарство може да предизвика гадене, повръщане, замайване или симптоми на ниска кръвна захар (вж. точка 4).

Ако сте пропуснали да приложите Bydureon

Може да сте избрали ден, в който планирате да си правите инжекцията с Bydureon.

Ако пропуснете доза и останат 3 или повече дни до следващата Ви доза, тогава приемете пропуснатата доза възможно най-скоро. За следващата инжекция, можете да се върнете към избрания от Вас ден за инжектиране.

Ако пропуснете доза и останат само 1 или 2 дни до следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и вземете следващата, както обикновено в определения ден. Можете също да промените избрания ден за инжектиране, стига последната Ви доза да е приложена преди 3 или повече дни.

Не прилагайте две дози Bydureon в рамките на 3 дни.

Ако не сте сигурни, че сте получили цялата доза на Bydureon

Ако не сте сигурни, дали сте получили цялата си доза, не инжектирайте друга доза от това лекарство, просто я приложете следващата седмица, както е планирано.

Ако сте спрели употребата на Bydureon

Ако имате усещането, че трябва да спрете употребата на това лекарство, моля посъветвайте се първо с Вашия лекар. Ако спрете да използвате това лекарство, това може да повлияе на нивата на кръвната Ви захар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тежки алергични реакции (анафилаксия) се съобщават рядко (може да засегнат до 1 на 1 000 души).

Трябва незабавно да посетите Вашия лекар, ако се проявят симптоми като:

- Оток на лицето, езика или гърлото (ангиоедем).
- Свръхчувствителност (обриви, сърбеж и бърз оток на тъканите на шията, лицето, устата или гърлото).
- Затруднено преглъщане.
- Уртикария и затруднено дишане.

Случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) се съобщават нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души) при пациенти, прилагащи това лекарство. Панкреатитът може да е сериозно, потенциално животозастрашаващо заболяване.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали панкреатит, камъни в жлъчния мехур, алкохолизъм или много високи триглицериди. Тези заболявания може да повишат риска за развитие на панкреатит или да го развият отново, независимо, дали прилагате или не това лекарство.
- **СПРЕТЕ** приема на това лекарство и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако изпитвате **силна и постоянна** болка в корема, със или без повръщане, защото може да имате възпален панкреас (панкреатит).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с лекарство, което съдържа **сулфонилурейно производно**.

Когато това лекарство се използва с лекарствен продукт, който съдържа **сулфонилурейно производно**, може да настъпят епизоди на намаляване на кръвната захар (хипогликемия, обикновено лека до умерена). Когато използвате това лекарство, може да се наложи дозата на Вашето сулфонилурейно производно да се намали. Признаците и симптомите на ниска кръвна захар могат да включват главоболие, сънливост, слабост, замаяност, обърканост, раздразнителност, глад, учестен пулс, изпотяване и чувство за нервност. Вашият лекар ще Ви посъветва как да действате в случай на ниска кръвна захар.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с инсулин;
- главоболие;
- замаяност;
- гадене (гаденето е най-често, когато за първи път започвате това лекарство, но при повечето пациенти намалява с времето);
- диария;
- повръщане;
- запек;
- лошо храносмилане;
- киселини;
- подуване;
- болка в областта на стомаха;
- сърбеж или зачервяване на мястото на инжектиране;
- умора (изтощение).

Нечести нежелани реакции

- хипогликемия (ниска кръвна захар), когато се приема с лекарство, което съдържа **сулфонилурейно производно**;
- намален апетит.

Това лекарство може да намали апетита Ви, количеството храна, която приемате, и телесното Ви тегло.

Ако отслабвате твърде бързо (повече от 1,5 kg на седмица), кажете на Вашия лекар, тъй като това може да предизвика проблеми, като камъни в жлъчката.

- дехидратация;
- необичаен вкус в устата;
- сънливост;
- флатуленция (изпускане на газове);
- оригване;
- чревна обструкция (запушване на червата);
- уртикария;
- повишено изпотяване;
- обрив, сърбеж;
- косопад;
- намалена бъбречна функция;
- реакции на мястото на инжектиране.

Ако имате реакция на мястото на инжектиране (зачервяване, обрив или сърбеж), може да помолите Вашия лекар за нещо, което да спомогне за облекчаване на признаците или симптомите. Може да виждате или да усещате малка бучка под кожата след инжекцията, тя ще изчезне след 4 до 8 седмици. Вие не трябва да спирате своето лечение.

- липса на енергия и сила;
- забавено изпразване на стомаха;
- камъни в жлъчката;

- възпален жлъчен мехур.

Редки нежелани реакции

- чувство за нервност.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Допълнително са съобщени някои **други нежелани реакции**:

- по-лесно от нормалното образуване на синини или кървене поради ниско ниво на тромбоцити в кръвта;
- кожни реакции на мястото на инжектиране, след инжектиране на екзенатид. Те включват: кухина, пълна с гной (абсцес) и подута, зачервена област от кожата, в която се усеща парене и е болезнена (целулит).
- промени в INR (изследване на кръвосъсирването) са съобщени при едновременна употреба с варфарин.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bydureon

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Писалката Bydureon BCise трябва да се съхранява както следва:

- Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).
- Писалката може да се съхранява до 4 седмици под 30 °C преди употреба.
- Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Писалката трябва да се съхранява в хоризонтално положение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа писалката Bydureon BCise

- Активната съставка е екзенатид. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg екзенатид.
- Другите съставки са: поли (D,L-лактид-ко-гликолид), захароза и средноверижен триглицерид.

Как изглежда Bydureon и какво съдържа опаковката:

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка (BCise).

Бяла до почти бяла мътна суспензия.

Всяка предварително напълнена писалка доставя 2 mg екзенатид в обем от 0,85 ml.

Това лекарство се предлага в опаковка от 4 еднодозови предварително напълнени писалки (BCise) и групова опаковка съдържаща 12 (3 опаковки от 4) еднодозови предварително напълнени писалки (BCise). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom ((Northern Ireland))

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

УКАЗАНИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Вашият наръчник стъпка по стъпка

Vydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Ако имате въпроси относно прилагането на Vydureon

- Вижте **Често задавани въпроси и отговори**

Полезни съвети

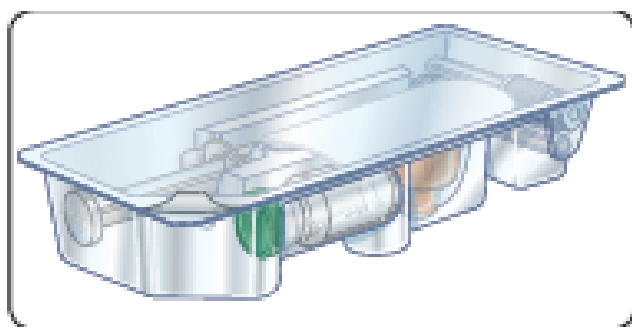
- Не бързайте.
- Следвайте тези указания стъпка по стъпка.
- Ще се нуждаете от достатъчно време, за да изпълните всички стъпки без да спирате.
- Може би ще Ви е нужно по-малко време, когато свикнете да си правите сам инжекциите.

ВАЖНО:

Прочетете и следвайте всяка стъпка в тези инструкции внимателно *всеки път*, когато си прилагате Vydureon. Не пропускайте стъпки. Прочетете също така *Листовката* във Вашата картонена кутия.

Вашият наръчник за частите

- **Еднодозов комплект**



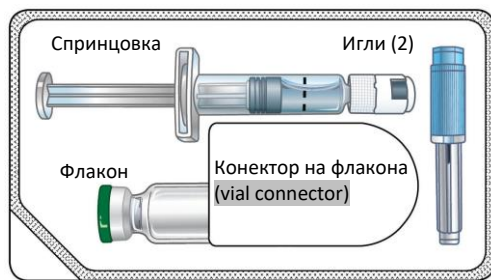
Повдигнете тук за по-добро разглеждане на частите

Запазете го отворено, за да можете да правите справки, докато изпълнявате стъпките



Вашият наръчник за частите

Еднодозов комплект



Какво има вътре

За да приложите точната доза, прочетете всяка точка, така че да извършите всяка стъпка според установения ред.

Този наръчник е разделен на следните точки:

- 1 Започване
- 2 Съединяване на частите
- 3 Смесване на лекарството и пълнене на спринцовката
- 4 Инжектиране на лекарството

Чести въпроси и отговори.

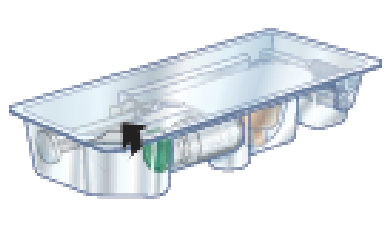
1. Започване

1а Извадете еднодозовия комплект от хладилника.

Подгответе се безопасно да изхвърлите използваните игли и спринцовки. Пригответе това, което Ви е нужно, за да изхвърлите безопасно използваните игли и спринцовки.

1б Измийте ръцете си.

1в



За да отворите, свалете покритието.

Извадете спринцовката. Разтворът в спринцовката трябва да е бистър и да не съдържа частици. Нормално е, ако има мехурчета въздух.

Поставете иглата, опаковката с конектора за флакона и спринцовката върху чиста равна повърхност.



Вземете иглата и завъртете докато отчупите синята капачка.

Оставете покритата игла. Иглата сега е подготвена. Ще се нуждаете от нея по-късно.

Има резервна игла, в случай че Ви е необходима.



Вземете флакона.

Почукайте флакона няколко пъти в твърда повърхност, за да се разрохка праха.



Използвайте палеца си, за да отстраните зелената капачка.

Оставете флакона.

2. Съединяване на частите



Повдигнете опаковката с конектора за флакона и отстранете хартиеното покритие. Не докосвайте оранжевия конектор, който е вътре.



Дръжте опаковката с конектора за флакона. С другата ръка хванете флакона.



Притиснете здраво върха на флакона в оранжевия конектор.



Извадете флакона, с вече прикрепения към него оранжев конектор, от опаковка.



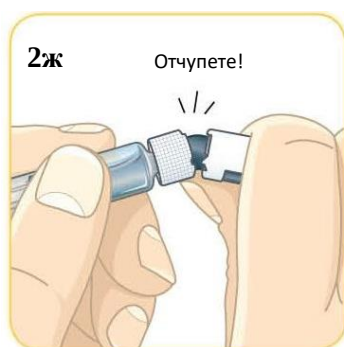
Така трябва да изглежда флакона сега.

Оставете го за по-късно.



Вземете спринцовката.

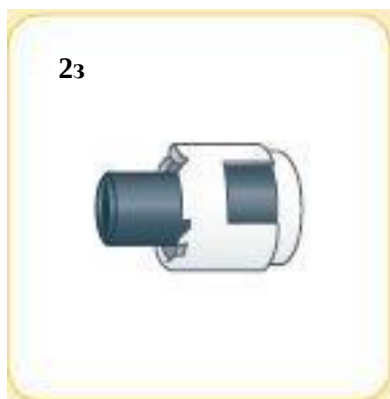
С другата ръка хванете здраво двата сиви квадрата върху бялата капачка.



Отчупете капачката.

Внимавайте да не натиснете буталото.

Капачката се отчупва, точно както се чупи пръчка.



Така изглежда отчупената капачка.

Вие няма да се нуждаете от капачката и можете да я изхвърлите.

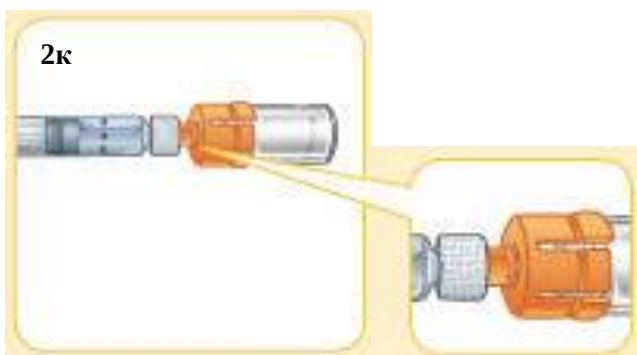


Така трябва да изглежда спринцовката сега.



Сега повдигнете флакона с прикрепения към него оранжев конектор.

Завийте оранжевия конектор върху спринцовката докато прилепне плътно. Дръжте оранжевия конектор, докато завивате. Не притягайте прекомерно. Внимавайте да не натиснете буталото.



Така трябва да изглеждат частите, когато са съединени.

3. Смесване на лекарството и пълнене на спринцовката

ВАЖНО:

При следващите стъпки, Вие ще смесвате лекарството и ще пълните спринцовката. Щом като смесите лекарството, трябва да го инжектирате незабавно. **Не трябва да запазвате смесеното лекарство, за да го инжектирате по-късно.**



С палеца си натиснете надолу буталото докрай и задръжте.

Може да усещате, че буталото сякаш отскача малко назад.



Задръжете натиска върху буталото с палеца си и разклатете силно. Продължете да разклащате, докато течността и прахът се смесят добре.

Не се безпокойте, че флаконът може да се откачи. Оранжевият конектор ще го задържи прикрепен към спринцовката.

Разклатете силно, както разклащате бутилка със смес от олио и оцет.



Когато лекарството е смесено добре, то трябва да изглежда мътно.



Ако виждате бучки от сух прах по стените или дъното на флакона, лекарството НЕ е смесено добре.

Разклатете силно отново, докато се смеси добре.

Задръжте натиска върху буталото с палеца си, докато разклащате.

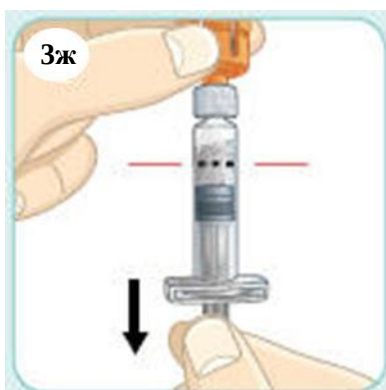


Сега дръжте флакона, така че спринцовката да е насочена нагоре. Задръжте натиска върху буталото с палеца си, докато спре и задръжте.



Внимателно почукайте флакона с другата ръка. Продължете да натискате буталото с палеца си, за да го държите на място.

Почукването помага лекарството да се стече надолу по стените на флакона. Нормално е, ако има мехурчета въздух.



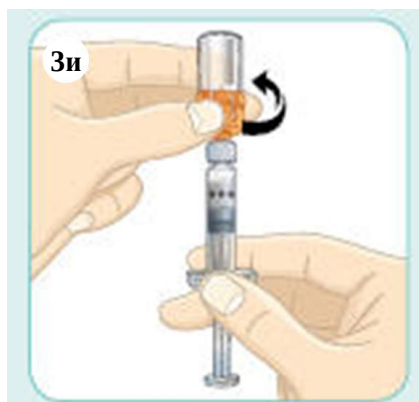
Изтеглете буталото надолу под черната пунктирна линия на дозата.

Така се изтегля лекарството от флакона в спринцовката. Може да видите въздушни мехурчета. Това е нормално.

Малко от течността може да остане по стените на флакона. Това също е нормално



С едната ръка дръжте буталото на място, така че да не се движи.



С другата ръка завъртете оранжевия конектор, за да го отстраните.

След отстраняването на конектора, внимавайте да не натиснете буталото навътре.

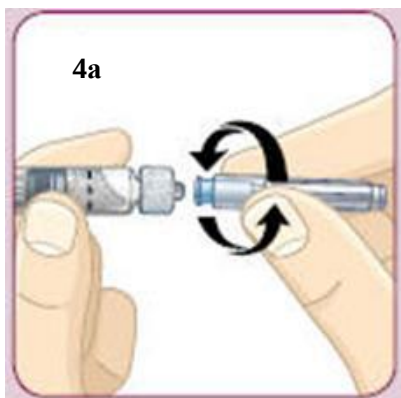


Така трябва да изглежда спринцовката сега.

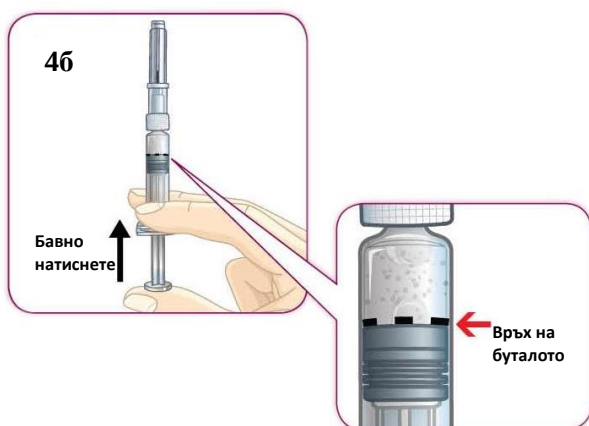
4. Инжектиране на лекарството

ВАЖНО:

Прочетете следващите стъпки и разгледайте картинките внимателно.
Това Ви помага да получите точната доза от лекарството.



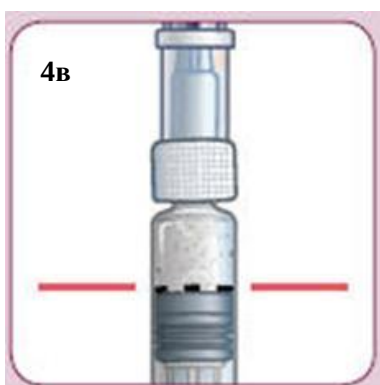
Завъртете иглата върху спринцовката, докато прилепне плътно. Не отстранявайте все още капачката на иглата. Внимавайте да не натиснете буталото навътре.



Бавно натиснете буталото, така че върхът му да се изравни с черната пунктирна линия на дозата.

След това махнете палеца си от буталото.

Важно е да спрете да натискате точно тук, или ще изхабите лекарството си и няма да получите точната доза.



Върхът на буталото трябва да стои изравнен с черната пунктирна линия на дозата, докато извършвате следващите стъпки. Това ще Ви помогне да получите точната доза от лекарството.

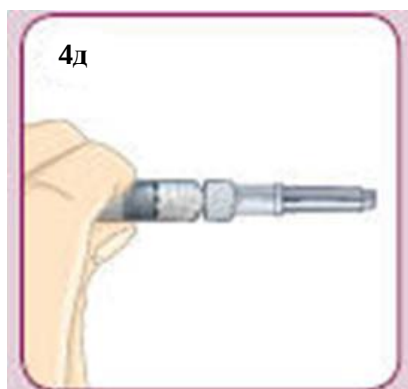
ВАЖНО:

Нормално е да се виждат няколко мехурчета въздух в сместа. Мехурчетата въздух няма да Ви навредят или да повлияят на Вашата доза.

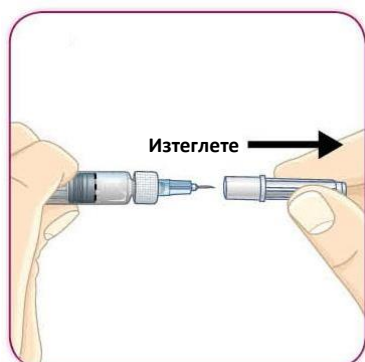


Вие може да инжектирате всяка доза от лекарството в областта на корема, бедрото или задната страна на мишницата.

Всяка седмица може да използвате същата област от Вашето тяло. Но се убедете, че използвате различно място за инжектиране в тази област.



Дръжте спринцовката близо до черната пунктирана линия на дозата.



Директно изтеглете капачката на иглата.
Не въртете.

Внимавайте да не натиснете буталото.

Когато отстраните капачката, може да видите 1 или 2 капчици от течността. Това е нормално.



Уверете се, че използвате техниката на инжектиране, която е препоръчана от Вашия лекар или диабетна сестра.

Запомнете: Трябва да прилагате своята инжекция Bydureon незабавно след смесването.

Забийте иглата в кожата си (подкожно). За да инжектирате Вашата цяла доза, натиснете буталото с палец докрай.

Изтеглете иглата.

Направете справка с листовката (точка 3) за това, какво да правите, ако не сте сигурни, дали сте получили цялата доза.

4е. Изхвърлете спринцовката с все още прикрепената покрита игла, както сте инструктирани от Вашия лекар или диабетна сестра. НЕ се опитвайте да поставите обратно капачката или да използвате иглата повторно.

Не е необходимо да запазвате никакви части. Всеки еднодозов комплект съдържа всичко, от което се нуждаете за Вашата седмична доза Bydureon.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Когато дойде време за Вашата следваща седмична доза, започнете отново от стъпка 1.

Често задавани въпроси и отговори

Ако Вашият въпрос е:

Колко бързо да се инжектира след смесването

Вижте номера на въпроса:

1

Смесване на лекарството

2

Въздушни мехурчета в спринцовката

3

Прикрепване на иглата

4

Отстраняване на капачката на иглата

5

Буталото не се изравнява с черната чертичка на

6

Линията на Дозата

Не можете да натиснете буталото, когато инжектирате

7

Често задавани въпроси и отговори

1. След като смеси лекарството, колко дълго мога да чакам преди да направя инжекцията?

Вие трябва да направите своята инжекция **Bydureon** незабавно след неговото смесване. Ако не инжектирате **Bydureon** веднага, лекарството ще започне да образува малки бучки в спринцовката. Тези бучки биха могли да запушат иглата, когато правите инжекцията (вижте въпрос 7).

2. Как да разбера, че лекарството е смесено добре?

Когато лекарството е смесено добре, то трябва да изглежда мътно. Не трябва да има никакъв сух прах върху стените или дъното на флакона. Ако виждате някакъв сух прах, разклатете силно, докато продължавате да натискате буталото с палеца си. (Този въпрос има отношение към стъпките, посочени в точки от 3а до 3г).

3. Готов съм да получа инжекция. Какво трябва да направя, ако виждам въздушни мехурчета в спринцовката?

Нормално е в спринцовката да има въздушни мехурчета. Въздушните мехурчета няма да Ви навредят или да повлияят на Вашата доза. Budygeon се инжектира в кожата (подкожно). Въздушните мехурчета не са проблем при този вид инжекции.

4. Какво трябва да направя, ако със затруднение прикрепвам иглата?

Първо, уверете се, че сте отстранили синята капачка. След това, завъртете иглата върху спринцовката, докато прилепне плътно. За да предотвратите загуба на лекарство, не натискайте буталото, докато прикрепвате иглата. За повече информация относно техниката на инжектиране, поговорете с Вашия медицински специалист. (Този въпрос има отношение към стъпка 4а.)

5. Какво трябва да направя, ако имам проблем при отстраняване на капачката на иглата?

С едната ръка дръжте спринцовката близо до черната чертичка на Линията на Дозата. С другата ръка дръжте капачката на иглата. Директно изтеглете капачката на иглата. Не я въртете. (Този въпрос има отношение към стъпка 4е.)

6. Аз съм на стъпка 4в. Какво трябва да направя, ако върхът на буталото е изтласкан зад черната чертичка на Линията на Дозата?

Черната чертичка на Линията на Дозата показва точната доза. Ако върхът на буталото е изтласкан зад линията, трябва да продължите от стъпка 4г и да направите инжекцията. Преди Вашата следваща инжекция след 1 седмица, внимателно прегледайте указанията за стъпки от 3а до 4з.

7. Когато инжектирам, какво трябва да направя, ако не мога да натисна буталото докрай?

Това означава, че иглата се е запушила. Отстранете иглата и я заменете с резервната игла от Вашия комплект. След това изберете друго място за инжектиране и довършете инжекцията.

За да видите как да:

- отстраните синята капачка на иглата, вижте стъпка 1г
- прикрепите иглата, вижте стъпка 4а
- отстраните капачката на иглата и направите инжекцията, вижте стъпки от 4д до 4ж

Ако все още не можете да натиснете буталото докрай, отстранете иглата. Вижте листовката (точка 3) за това, какво да направите, ако не сте сигурни, дали сте получили цялата доза.

За да предотвратите запушването на иглата, винаги смесвайте лекарството много добре и инжектирайте незабавно след смесването.

Budygeon трябва да се прилага само един път седмично.

Отбележете си, че сте приложили Bydureon днес и запишете в календара си кога трябва да направите следваща инжекция.

Къде да научите повече за Bydureon

- **Поговорете с Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра**
- **Прочетете внимателно Листовката за пациента**

УКАЗАНИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Преди употреба прочетете внимателно тези указания

Bydureon 2 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена писалка

Как да използвате Bydureon предварително напълнена писалка



Препорѳчва се, преди употреба на писалката, да Ви обучи лекар или диабетна сестра, за да я използвате правилно.

Това лекарство не се препорѳчва за хора, които са слепи или не виждат добре, освен ако няма обучено лице, което може да помогне с инжектирането му.

Стѳпка 1: Пригответе Вашата писалка

А. Оставете писалката да се затопли.

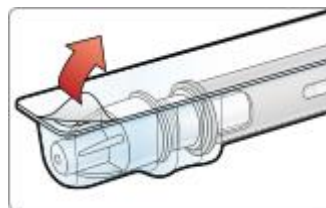
Извадете една писалка от хладилника и я оставете на стайна температура най-малко за 15 минути. **НЕ** използвайте писалката след датата на изтичане на срока на годност.



Измийте си ръцете, докато писалката се затопля.

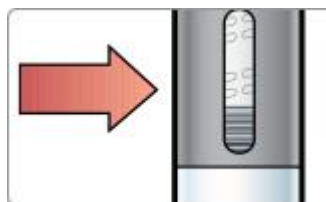
В. Отворете контейнера,

като издърпате ъгълчето. След това извадете писалката и иглата. **НЕ** употребявайте писалката или иглата, ако някои части са счупени или липсват.



С. Проверете течността,

вътре в прозорчето за проверка. Тя трябва да бъде прозрачна и без частици. Нормално е, ако виждате въздушни мехурчета в течността.



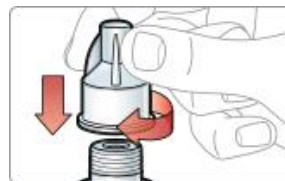
D. Обелете хартията,

от капачката на иглата.



E. Прикрепете иглата към писалката,

като я натиснете и завиейте към върха на писалката, докато се закрепи здраво. **НЕ** махайте все още капачката на иглата.

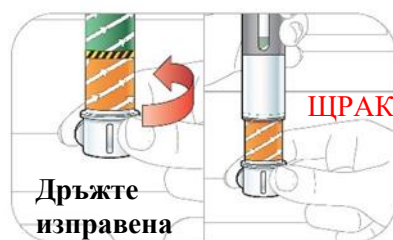


НЕ продължавайте освен ако иглата не е прикрепена

Стъпка 2: Смесете дозата си

A. Смесете лекарството.

Като държите **писалката изправена** с капачката на иглата най-отгоре, **бавно** завъртете копчето обратно на часовниковата стрелка. **СПРЕТЕ**, когато чуете щракване и зеленият етикет изчезне.



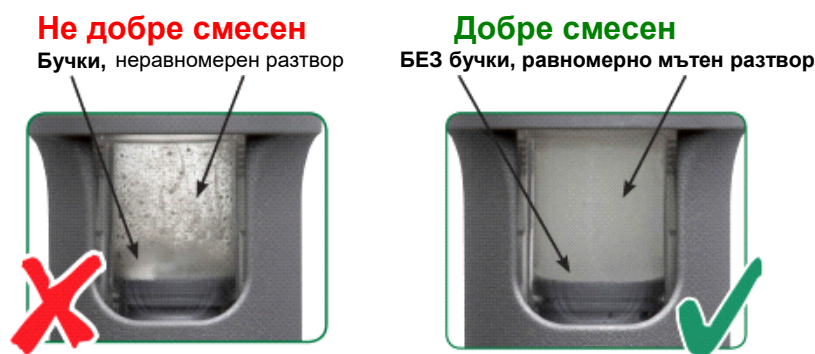
B. Силно почукайте писалката, за да се смеси.

- Дръжте писалката в края с оранжевия етикет и **почукайте писалката силно в дланта на ръката си.**
- **БЕЗ** да въртите копчето, **ЗАВЪРТАЙТЕ** писалката през няколко почуквания.
- Силно почукайте предварително напълнената писалка, докато се получи равномерно мътна суспензия, без бучки.
- Може да се наложи да почукате 80 или повече пъти.



C. Проверете суспензията.

Дръжте писалката срещу светлината и погледнете през двете страни на смесителното прозорче. Разтворът трябва да бъде **БЕЗ БУЧКИ** и да бъде равномерно мътен.



За да получите цялата доза на лекарството, трябва то да е смесено добре.

Ако не е смесено добре, почукайте по-дълго и по-силно.



НЕ продължавайте, освен ако лекарството Ви не е смесено добре

За да получите цялата доза на лекарството, трябва то да е смесено добре. Ако не е смесено добре, почукайте по-дълго и по-силно. Нормално е, ако виждате въздушни мехурчета в течността, те няма да Ви навредят.

D. Сравнете двете страни на смесителното прозорче със снимките по-долу,

като държите писалката на страницата. Обърнете внимание на **повърхността на дъното**.

Ако **не виждате бучки**, Вие сте готови за инжектиране.

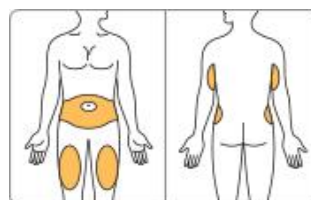


Стъпка 3: Инжектирайте си дозата

ВАЖНО След като лекарството е добре смесено, трябва да инжектирате дозата веднага. Не може да я запазите за по-късно приложение.

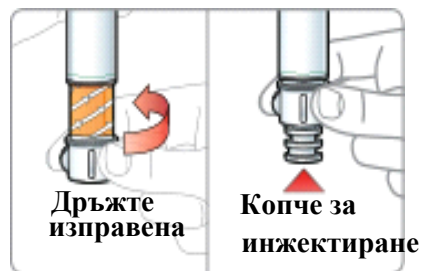
A. Изберете място за инжектиране,

или в корема, бедрото, или в задната повърхност на ръката. Всяка седмица може да използвате същия участък от тялото, но да избирате различно място за инжектиране в този участък. **Внимателно почистете участъка** със сапун и вода или с тампон със спирт.



В. Завъртете копчето, за да освободите бутона за инжектиране.

Като държите **писалката исправена**, завъртете копчето, докато оранжевият етикет изчезне и бутонът за инжектиране се освободи. **НЕ** натискайте бутона за инжектиране все още.



С. Махнете капачката на иглата,

като я издърпате на право. **НЕ** въртете. Може да видите няколко капки от течността по иглата или в капачката.



Д. Инжектирайте лекарството.

Вкарайте иглата в кожата (подкожно). Натиснете бутона за инжектиране с палеца си, докато чуete щракване. **Задръжте за 10 секунди**, за да сте сигурни, че сте получили цялата доза.



Е. Изхвърлете правилно писалката,

с прикрепената игла в непробируем контейнер. **НЕ** се опитвайте да поставите капачката или да използвате иглата повторно.



Чести Въпроси и Отговори

1. Как да позная, че лекарството е смесено добре?

Лекарството е смесено добре, когато течността изглежда мътна от двете страни на прозорчето. Не трябва да виждате никакви бучки в течността. Може да бъде от полза, ако държите писалката срещу светлината, за да погледнете в прозорчето. Ако видите бучки с каквито и да било размери, продължавайте да почуквате писалката силно в дланта на ръката си, докато се смеси.

2. Срецам затруднения при смесването на дозата си. Какво трябва да правя?

Запомнете, преди да пригответе дозата си, извадете писалката от хладилника и я оставете най-малко за 15 минути. Това ще позволи на писалката да се затопли до стайна температура. Ще бъде по-лесно лекарството да се смеси, ако писалката е със стайна температура.

Непременно хващайте писалката от към края с копчето и с оранжевия етикет. Това ще Ви помогне да хванете писалката по-добре и да я почуквате по-силно към дланта си.

Може да е от полза, ако почуквате смесителното прозорче от двете страни в дланта си. Ако виждате някакви бучки, продължавайте да почуквате.

3. След като смеси лекарството, колко дълго може да изчакам, преди да си поставя инжекцията?

Трябва да инжектирате дозата си веднага след смесването. Ако не си инжектирате дозата веднага, може в писалката да се образуват малки бучки от лекарството и Вие може да не получите цялата си доза.

4. Готов(а) съм за инжектирането на дозата. Какво трябва да направя, ако видя въздушни мехурчета в писалката?

Нормално е да има въздушни мехурчета в писалката. Лекарството се инжектира в кожата (подкожно). Въздушните мехурчета няма да Ви навредят или да се отразят на дозата при този вид инжекция.

5. Какво трябва да направя, ако не мога да натисна бутона за инжектиране до края, когато се опитвам да инжектирам дозата си?

Проверете дали сте завили докрай иглата на писалката. Също така завъртете копчето, докато то спре, оранжевият етикет изчезне и се появи бутонът за инжектиране.

Ако все още не можете да натиснете бутона надолу, това може да означава, че иглата е запушена. Извадете иглата от кожата си и я заменете с резервната игла от опаковката. Прегледайте как се прикрепя иглата. След това изберете друго място за инжектиране и довършете инжектирането.

Ако все още не можете да натиснете бутона до края, извадете иглата от кожата си. Използвайте непробиваем контейнер, за да изхвърлите писалката със закрепената игла.

6. Как да разбера дали съм си инжектирал(а) цялата доза?

За да сте сигурни, че сте получили цялата доза, натиснете бутона за инжектиране с палеца си, докато чуете щракване. След щракването задръжте иглата в кожата си за 10 секунди. Това ще осигури достатъчно време, за да може всичкото лекарство да премине от писалката под кожата Ви.

7. Как да изхвърля моята писалка от Bydureon?

Ще имате нужда от непробиваем контейнер, който е достатъчно голям, за да побере цялата писалка с прикрепената използвана игла. Контейнерът непременно трябва да има капак. Може да използвате контейнер за биологични отпадъци, друг контейнер от твърда пластмаса или метален контейнер. В опаковката не е включен контейнер.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите безопасно контейнера с използваните писалки и игли. Не изхвърляйте контейнера с домашните отпадъци.

УКАЗАНИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Преди употреба прочетете внимателно тези указания

Прочетете също така Листовката във Вашата картонена кутия

**Bydureon 2 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително
напълнена писалка
екзенатид**

Веднъж седмично

Само за подкожно приложение

Еднородова предварително напълнена писалка за приложение

**BCise е името на предварително напълнената писалка, която се използва за инжектиране
на Вашето лекарство Bydureon.**



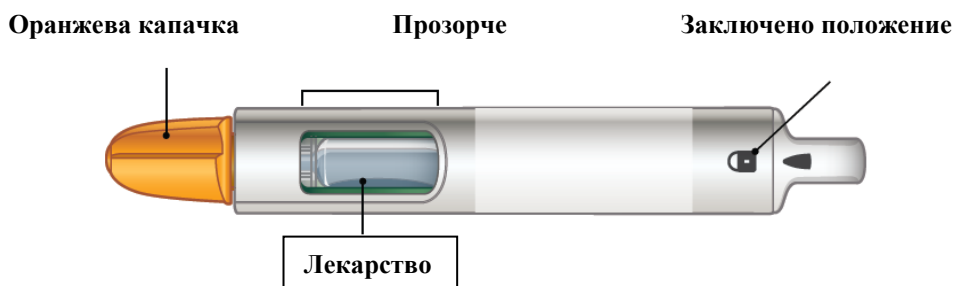
Преди да започнете

Писалката Bydureon BCise:

- е за еднократна употреба, писалка с фиксирана доза, която автоматично инжектира Вашето лекарство.
 - е в заключено положение, преди да я използвате. Не отключвайте писалката, докато не сте готови да инжектирате.
 - Иглата е скрита. Няма как да я видите преди, по време на или след употребата на писалката.
- **Не** използвайте писалката, ако някои части изглеждат счупени или повредени.
 - Съхранявайте в хоризонтално положение в хладилника между 2 °C до 8 °C.
 - Писалката Bydureon BCise **не** трябва да се използва от хора, които са слепи или не виждат добре, освен ако друг човек, обучен да използва това устройство, не може да помогне.
 - Съхранявайте писалката и всички други лекарства на място, недостъпно за деца.

Преди употреба

Преди да го използвате за пръв път, Вашият лекар или диабетна сестра трябва да Ви обучат как да инжектирате това лекарство.



Фигура А

Материали, необходими за поставяне на Вашата инжекция:

• Bydureon BCise писалка • Тампон със спирт • Чиста, равна повърхност • Непробиваем контейнер (вижте указанията за изхвърляне в края на тези инструкции)

СТЪПКА 1: Подготовка за инжектиране

А. Оставете Вашата писалка да достигне стайна температура.

Извадете 1 писалка от хладилника и я оставете в хоризонтално положение за 15 минути. Писалката Bydureon BCise може да се съхранява на стайна температура до 4 седмици.

ИЗЧАКАЙТЕ



Фигура Б

В. Проверете датата на изтичане на срока на годност (означена с EXP), отпечатана върху етикета на писалката. Не употребявайте писалката след датата на изтичане на срока на годност.



Фигура В

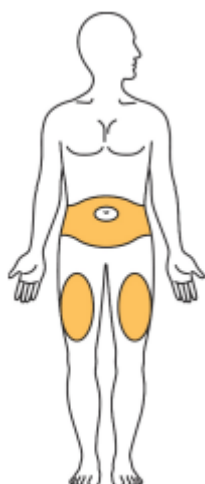
С. Измийте ръцете си.

Д. Изберете място на инжектиране.

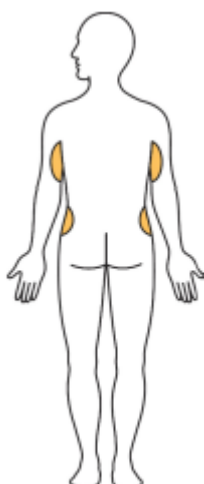
В корема, бедрото или задната страна на мишницата, вижте Фигура Г.

Всяка седмица може да използвате един и същ участък на тялото, но избирайте различно място на инжектиране в този участък.

Почистете участъка с тампон със спирт.



Отпред



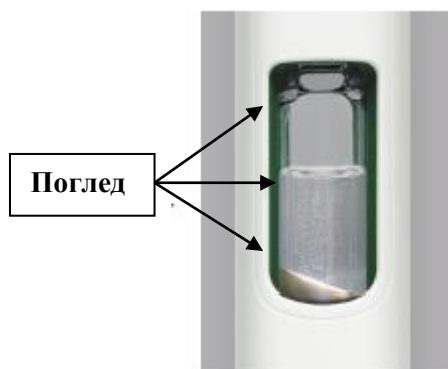
Отзад

Фигура Г

СТЪПКА 2: Смесване на лекарството

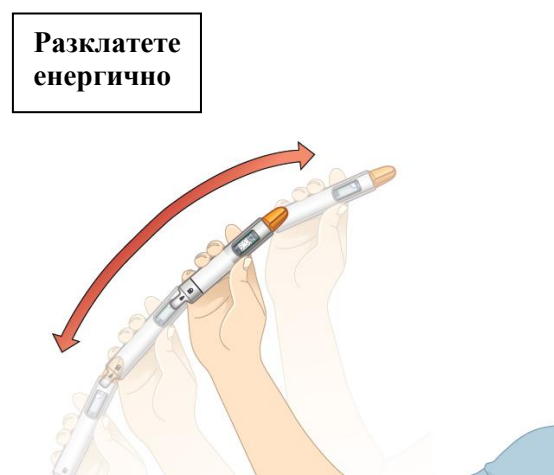
А. Погледнете в прозорчето.

Може да видите бяло лекарство отстрани, отдолу или отгоре. Това означава, че лекарството не е смесено еднакво.



Фигура Д

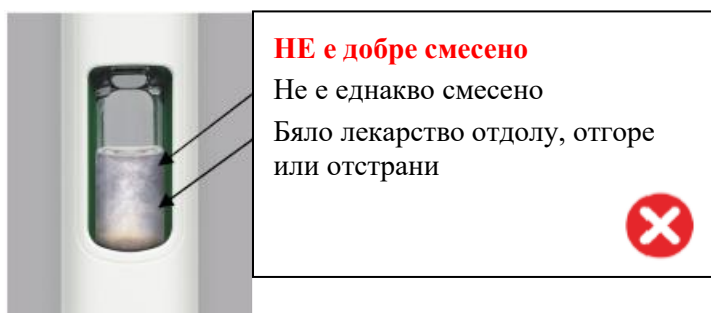
В. Разклатете енергично писалката с движение нагоре-надолу, докато лекарството се смеси еднакво и Вие не виждате бяло лекарство отстрани, отдолу или отгоре. Разклащайте в продължение на най-малко 15 секунди.



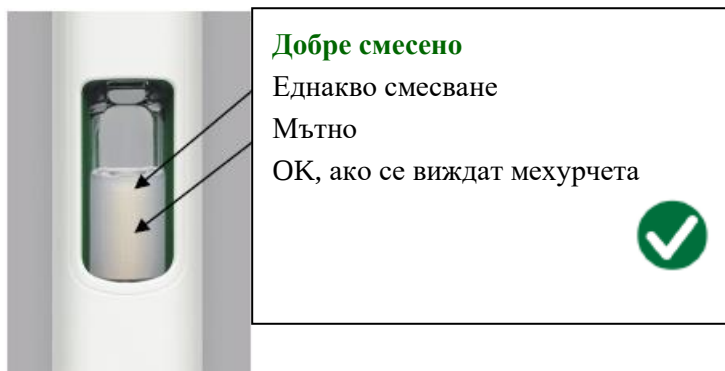
Фигура Е

С. Проверете как е смесено.

Дръжте писалката към светлината и погледнете от двете страни и дъното на прозорчето. Ако не е смесено добре, повторете Стъпка 2 и проверете пак.



Фигура Ж



Фигура 3



Не преминавайте към следващата стъпка, освен ако Вашето лекарство не е смесено добре. За да получите пълна доза, лекарството трябва да бъде добре смесено и да изглежда мътно.

Ако не е добре смесено, продължете да разклащате енергично.

СТЪПКА 3: Подгответе писалката

Важно: След като лекарството е напълно смесено, трябва да завършите подготовката **веднага** и да инжектирате, за да получите пълната доза. Не го отлагайте за по-късно.

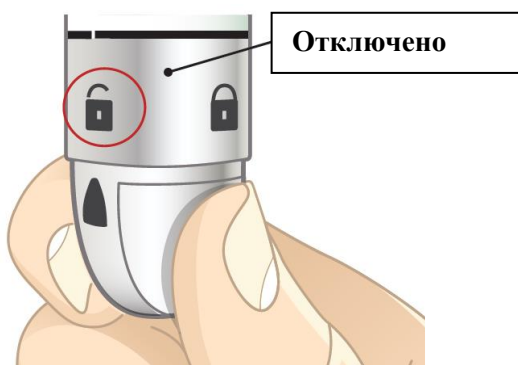
Отключете писалката, само когато сте готови да инжектирате.

А. Отключете писалката.

Хванете писалката изправена с оранжевата капачка към тавана. Завъртете копчето от положение „Заклучено“ на „Отключено“, докато не чуete щракване.



Фигура II



Фигура Й

В. Като държите писалката изправена, здраво развийте оранжевата капачка.

- Може да се наложи да завъртите капачката няколко пъти, докато се разхлаби (ако чуете щракване, въртите в погрешна посока).
- Продължавайте да държите писалката изправена, за да предотвратите случайно изтичане на лекарството.
- След махането на капачката, ще се покаже зелен предпазител. Зеленият предпазител скрива иглата.

Нормално е да виждате няколко капки течност в капачката. **Не** поставяйте отново капачката на писалката.

Изхвърлете капачката.

Дръжте **изправена** и отвийте **здраво**



Фигура К

Фигура Л

Махната капачка

Показва се зелен предпазител



Фигура М



Фигура Н

СТЪПКА 4: Инжектиране на дозата

А. Инжектирайте и задръжте:

- Притиснете писалката към кожата. Ще чуете “щракване”, когато инжектирането започне.
- Продължавайте да държите писалката към кожата в продължение на 15 секунди. Така ще бъде сигурно, че ще получите пълната доза.



Фигура О

В. Уверете се, че сте получили пълната доза.

След като поставите своята инжекция, ще видите оранжево стълбче в прозорчето. След като вдигнете писалката от кожата си, зеленият предпазител ще се придвижи назад и ще се заключи над иглата. Вижте „Чести въпроси и отговори“, за да разберете какво да правите, ако не видите оранжевото стълбче в прозорчето след инжектирането.



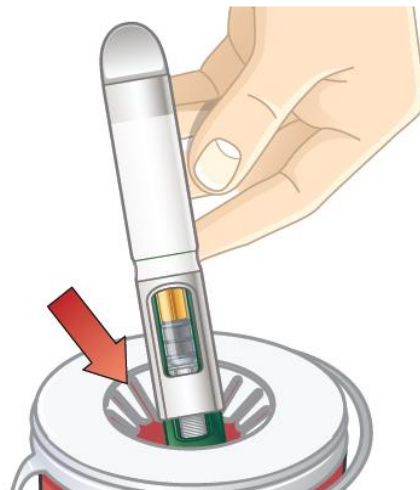
Фигура II

С. Изхвърляне.

Изхвърлете правилно своята писалка веднага след употреба, както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или диабетна сестра.

Ще имате нужда от непробиваем контейнер, който:

- е достатъчно голям, за да побере цялата писалка,
- има капак,
- не пропуска,
- надписан е подходящо, така че да предупреждава за наличието на опасни отпадъци в контейнера.



Фигура Р

Може да използвате контейнер за биологични отпадъци, друг контейнер от твърда пластмаса или метален контейнер.

Чести въпроси и отговори

1. Къде е иглата?

Иглата е прикрепена към писалката и е покрита от оранжевата капачка. Когато отвиете оранжевата капачка, зеленият предпазител покрива иглата, докато инжектирате. За повече информация, моля вижте Фигура Л в Стъпка 3В в “Указания за потребителя”.

2. Как да разбера дали лекарството е напълно смесено?

След разклащане на писалката, погледнете от двете страни на прозорчето. Не трябва да виждате бяло лекарство отдолу, отгоре или отстрани. Ако виждате бяло лекарство, то не е смесено. За да го смесите, разклатете енергично писалката, докато вече няма бяло лекарство

отдолу, отгоре или отстрани. Лекарството трябва да изглежда напълно еднородно (вижте рисунките във Фигура Д и Фигура Е, Стъпка 2С).

3. Защо трябва да държа писалката изправена, докато махам оранжевата капачка?

Като държите писалката с оранжевата капачка право нагоре, предотвратявате изтичането на лекарството. Нормално е да видите няколко капки от лекарството в оранжевата капачка, след като я отвиете.

4. Защо трябва да инжектирам лекарството веднага, след като го смесите добре?

Ако не инжектирате лекарството веднага след смесването, то може да се утаи и Вие няма да получите пълна доза. Вие може отново да смесите лекарството, ако писалката е в заключено положение. След като я отключите обаче, трябва да завършите подготвителните стъпки веднага и да инжектирате, за да получите пълната доза. Не може да го отложите за по-късно.

5. Как да разбера, че съм приложил/а пълната доза на лекарството?

За да сте сигурни, че ще получите пълна доза, притиснете и задръжте писалката към кожата си. Ще почувствате, че иглата влиза в кожата Ви. Задръжте иглата върху кожата си за 15 секунди. Това ще осигури достатъчно време цялото лекарство да премине от писалката под кожата Ви. След изваждане на иглата, потърсете оранжевото стълбче в прозорчето, което е начин да разберете, че дозата е приложена. Ако оранжевото стълбче не се появи, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба (вижте точка 6 от листовката за списък на контактите по държави).

6. Защо трябва да съхранявам писалката в хоризонтално положение в хладилника?

Писалките, които се съхраняват вертикално (с иглата нагоре или надолу), по-трудно се смесват. Лекарството пак може да се смеси напълно, но ще трябва да се разклаща повече и по-продължително.

7. Как да изхвърля Bydureon BCise писалка?

Не изхвърляйте писалката в контейнера за домашни отпадъци. Ще имате нужда от непробиваем контейнер, който е достатъчно голям, за да побере цялата писалка. Контейнерът непременно трябва да има капак. Може да използвате контейнер за биологични отпадъци, друг контейнер от твърда пластмаса или метален контейнер. В опаковката не е включен контейнер. Не използвайте отново контейнера с използваните писалки. Попитайте Вашия фармацевт как да го изхвърлите безопасно. Не изхвърляйте контейнера в контейнера за домашни отпадъци.

8. Какво да правя, ако устройството не работи добре и аз не мога да го отключа?

Прегледайте “Указания за потребителя” Стъпка 3, за да потвърдите реда на действията, след това се свържете с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба (вижте точка 6 от листовката за списък на контактите по държави). Не се опитвайте да го отключите със сила или с инструменти.

9. Какво да правя, ако устройството не работи добре и аз не мога да махна оранжевата капачка?

Прегледайте “Указания за потребителя” Стъпка 3, за да потвърдите реда на действията, уверете се също, че копчето е в напълно отключено положение, след това се свържете с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба (вижте точка 6 от листовката за списък на контактите по държави). Не използвайте инструменти и не се опитвайте да отвиете капачката със сила.

10. Къде мога да науча повече за писалката Bydureon BCise

- **Говорете с Вашия лекар, фармацевт или диабетна сестра**
- **Прочетете внимателно листовката.**

Как да съхранявам писалката Bydureon BCise

- Да се съхранява в хоризонтално положение в хладилник между 2 °C и 8 °C.
- Всяка писалка може да се съхранява на стайна температура, не и над 30 °C, за не повече от общо 4 седмици, ако е необходимо.
- Съхранявайте в опаковката, за да предпазите от светлина, докато не сте готови да приготвите и приложите дозата.
- Не използвайте след датата на изтичане на срока на годност. Датата на изтичане на срока на годност е отбелязана с „Годен до:“.
- Съхранявайте писалката чиста и далече от разляти течности.