

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje exenatidum 2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

Prášek: bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý či nahnědlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bydureon je indikován u dospělých pacientů, dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie v kombinaci s jinými léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy včetně bazálního inzulínu, jestliže používaná léčba společně s dietními opatřeními a fyzickou aktivitou neposkytuje dostatečnou glykemickou kontrolu.

Výsledky studie s ohledem na kombinace, účinky na glykemickou kontrolu a kardiovaskulární příhody a studijní populaci viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg exenatidu podaná jednou týdně.

U pacientů převáděných z exenatidu s okamžitým uvolňováním (Byetta) na exenatid s prodlouženým uvolňováním (Bydureon nebo Bydureon BCise) může dojít k přechodnému zvýšení hladiny glukózy v krvi, která se zpravidla upraví během prvních dvou týdnů po zahájení léčby. Pacienti, kteří jsou převáděni mezi přípravky s exenatidem s prodlouženým uvolňováním (Bydureon nebo Bydureon BCise), tak mohou učinit bez toho, že by došlo k ovlivnění koncentrace glukózy v krvi.

Jestliže je exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k léčbě metforminem a/nebo thiazolidindionem, je možné pokračovat v dosavadní dávce metforminu a/nebo thiazolidindionu. Jestliže je přidán k sulfonylmočovinně, má být zváženo snížení dávky sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná léčba s thiazolidindionem byla studována pouze u dospělých pacientů.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se podává jednou týdně ve stejný den. Tento den podání může být v případě potřeby změněn, pokud byla poslední dávka podána nejméně před třemi dny. Exenatid s prodlouženým uvolňováním může být podán kdykoli v průběhu dne nezávisle na jídle.

V případě vynechání dávky, má být dávka podána co nejdříve, za předpokladu, že příští pravidelná dávka je plánovaná za 3 nebo více dnů. Následně mohou pacienti obnovit obvyklý dávkovací režim jednou týdně.

Jestliže je dávka vynechána a další pravidelná dávka je plánovaná za 1 nebo 2 dny, pacient si nemá podat vynechanou dávku, ale exenatid s prodlouženým uvolňováním si má podat následující pravidelný plánovaný den.

Užívání exenatidu s prodlouženým uvolňováním nevyžaduje další každodenní měření glykemie prováděné pacientem. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonylmočoviny a inzulínu, zejména po zahájení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním a snížení dávky inzulínu. Doporučuje se postupné snižování dávky inzulínu.

Pokud je zahájena jiná léčba snižující hladinu glukózy v krvi po ukončení podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním, má se vzít prodloužený účinek léčivého přípravku v úvahu (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky v závislosti na věku není nutná. Nicméně vzhledem ke snižování renálních funkcí s věkem má být renálním funkcím pacienta věnována pozornost (viz Porucha funkce ledvin) (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí úprava dávky.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nedoporučuje podávat pacientům v konečném stádiu renálního selhávání nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrační rychlost [GFR] < 30 ml/min) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších není nutná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje pro děti mladší 10 let (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Subkutánní podání

Exenatid s prodlouženým uvolňováním je určen k aplikaci pacientem. Každá souprava má být použita pouze jednou osobou a je určena k jednorázovému použití.

Před zahájením léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním se důrazně doporučuje, aby pacienti a jejich opatrovníci byli vyškoleni odborným zdravotnickým pracovníkem v aplikaci přípravku. „Pokyny pro uživatele“, které jsou součástí balení přípravku, se musí pečlivě dodržovat.

Jednotlivá dávka musí být aplikována subkutánně do oblasti břicha, stehna nebo zadní části paže ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Při použití s inzulínem se musí podat exenatid s prodlouženým uvolňováním a inzulín jako dvě samostatné injekce.

Pokyny pro přípravu suspenze léčivého přípravku před jeho podáním naleznete v bodě 6.6 a v „Pokynech pro uživatele“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nemá používat u pacientů s diabetes mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním není náhrada za inzulín. U pacientů závislých na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Porucha funkce ledvin

U dialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního selhávání jednotlivé dávky exenatidu s okamžitým uvolňováním zvýšily frekvenci výskytu a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků, exenatid s prodlouženým uvolňováním se proto nedoporučuje podávat pacientům v konečném stádiu renálního selhávání nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min).

Méně často byly spontánně hlášeny případy změny renálních funkcí, včetně zvýšení sérového kreatininu, poruchy funkce ledvin, zhoršení chronického renálního selhání a akutní renální selhání, někdy vyžadující hemodialýzu. K některým z těchto příhod došlo u pacientů se stavy, které mohou ovlivňovat hydrataci, včetně nauzey, zvracení a/nebo průjmu, a/nebo u pacientů užívajících přípravky, u kterých je znám jejich vliv na renální funkce/celkovou hydrataci. Současně podávané přípravky zahrnovaly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty angiotenzinu-II, nesteroidní protizánětlivé přípravky a diuretika. Reverzibilita porušených renálních funkcí byla pozorována při podpůrné léčbě a při vysazení potenciálně působících léčivých přípravků včetně exenatidu.

Závažná gastrointestinální onemocnění

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nebyl hodnocen u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním včetně gastroparézy. Použití přípravku je často spojeno s nežádoucími účinky v oblasti gastrointestinálního traktu, včetně nauzey, zvracení a průjmu. Z tohoto důvodu se exenatid s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním.

Akutní pankreatitida

Použití agonistů GLP-1 je spojeno s rizikem vývoje akutní pankreatitidy. V klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním se akutní pankreatitida vyskytla u 0,3 % pacientů. U exenatidu s prodlouženým uvolňováním byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Při použití podpůrné léčby byl pozorován ústup pankreatitidy, ale velmi vzácně byly hlášeny případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. Pacienti mají být informováni o charakteristických symptomech akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná bolest břicha. V případě podezření na pankreatitidu má být léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním ukončena, pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním nesmí být znovu zahájena. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou pankreatitidy.

Souběžně podávané léčivé přípravky

Souběžné podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním s deriváty D-fenylalaninu (meglitinidy), inhibitory alfa-glukosidázy, inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 nebo jinými agonisty receptoru pro GLP-1 nebylo studováno. Souběžné podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním a exenatidu s okamžitým uvolňováním nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

Nedostatečná účinnost způsobená protilátkami proti lékům (ADA) u pediatrických pacientů

Pediatričtí pacienti jsou pravděpodobně náchylnější k rozvoji vysokých titrů ADA než dospělí pacienti (viz bod 4.8). Pacienti s vyšším titrem protilátek mohou mít oslabenou odpověď HbA_{1c}.

Komerční testování protilátek proti lékům není dostupné, ale pokud není dosaženo cílené kontroly glykemie i přes potvrzenou compliance pacienta, mají lékaři zvážit alternativní antidiabetickou léčbu bez ohledu na důvod nedostatečné účinnosti přípravku.

Interakce s warfarinem

Spontánně byly hlášeny případy zvýšení INR (International Normalized Ratio), někdy spojené s krvácením, když byl warfarin podáván souběžně s exenatidem (viz bod 4.5).

Hypoglykemie

Výskyt hypoglykemie byl v klinických studiích vyšší při použití exenatidu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci se sulfonylmočovinou. V klinických studiích měli pacienti s mírnou renální insuficiencí užívající kombinaci se sulfonylmočovinou zvýšený výskyt hypoglykemie v porovnání s pacienty s normální renální funkcí. Pro snížení rizika hypoglykemie spojeného s užíváním sulfonylmočoviny má být zvážena redukce dávky sulfonylmočoviny.

Rychlé snížení tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících exenatid bylo pozorováno rychlé snížení hmotnosti o více než 1,5 kg za týden. Takto vysoký hmotnostní úbytek může mít škodlivé důsledky. Pacienti s rychlým hmotnostním úbytkem mají být pečlivě sledováni na známky a příznaky cholelithiázy.

Ukončení léčby

Po ukončení léčby může účinek přípravku Bydureon přetrvávat v závislosti na snižování plazmatických hladin exenatidu až po dobu 10 týdnů. Při výběru jiného léčivého přípravku a nastavení dávky má být toto vzato do úvahy také vzhledem k tomu, že mohou přetrvávat nežádoucí účinky a částečně i účinnost do doby úplného snížení hladin exenatidu.

Pomocné látky

Obsah sodíku: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sulfonylmočovina

Dávkování sulfonylmočoviny může vyžadovat úpravu vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie spojené s terapií sulfonylmočovinou (viz body 4.2 a 4.4).

Vyprazdňování žaludku

Výsledky studie používající paracetamol jako modelové léčivo k hodnocení vyprazdňování žaludku naznačují, že účinek exenatidu s prodlouženým uvolňováním na zpomalení vyprazdňování žaludku je malý a neočekává se, že způsobí klinicky významné snížení rychlosti a rozsahu absorpce současně perorálně podaných léčivých přípravků. Z tohoto důvodu nejsou vyžadovány úpravy dávek léčivých přípravků senzitivních na zpomalení vyprazdňování žaludku.

Po 14týdenní terapii exenatidem s prodlouženým uvolňováním nebyly po podání tablet s obsahem 1000 mg paracetamolu ať už nalačno, nebo po jídle, pozorovány významné změny AUC paracetamolu v porovnání s kontrolním obdobím. C_{max} paracetamolu se snížila o 16 % (nalačno) a o 5 % (po jídle) a t_{max} se zvýšila oproti kontrolnímu období z přibližně 1 hodiny na 1,4 hodiny (nalačno) a na 1,3 hodiny (po jídle).

Byly provedeny následující studie interakcí za použití 10 µg exenatidu s okamžitým uvolňováním, avšak nikoli s exenatidem s prodlouženým uvolňováním:

Warfarin

Při podání warfarinu 35 minut po aplikaci exenatidu s okamžitým uvolňováním bylo pozorováno zpoždění t_{max} přibližně o 2 hodiny. Nebyl pozorován žádný klinicky relevantní vliv na C_{max} nebo AUC. Spontánně byly hlášeny případy zvýšení INR během současného užívání warfarinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Během zahájení podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním se má u pacientů užívajících warfarin a/nebo kumarinové deriváty hodnota INR pečlivě monitorovat (viz body 4.4 a 4.8).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy

Jestliže byl exenatid s okamžitým uvolňováním podán společně s jednorázovou dávkou lovastatinu (40 mg), AUC a C_{\max} lovastatinu byly sníženy o 40 %, resp. 28 % a t_{\max} byl zpožděn asi o 4 hodiny ve srovnání s podáním samotného lovastatinu. V 30týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích nebylo současné podávání exenatidu s okamžitým uvolňováním a inhibitorů HMG CoA reductázy spojeno se stabilními změnami v lipidovém profilu (viz bod 5.1). Ačkoliv není dopředu vyžadována žádná úprava dávky, lipidové profily se mají pravidelně monitorovat.

Digoxin a lisinopril

Ve studiích interakcí účinku exenatidu s okamžitým uvolňováním na digoxin a lisinopril nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na C_{\max} nebo AUC, nicméně bylo pozorováno zpoždění t_{\max} přibližně o 2 hodiny.

Ethinylestradiol a levonorgestrel

Podání kombinovaných perorálních kontraceptiv (30 µg ethinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu) hodinu před aplikací exenatidu s okamžitým uvolňováním neovlivnilo AUC, C_{\max} nebo C_{\min} ethinylestradiolu ani levonorgestrelu. Podání perorálních kontraceptiv 35 minut po exenatidu neovlivnilo AUC, ale mělo za následek snížení C_{\max} ethinylestradiolu o 45 % a C_{\max} levonorgestrelu o 27-41 % a prodloužilo t_{\max} o 2-4 hodiny v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku. Snížení maximální koncentrace C_{\max} není klinicky významné a úprava dávky perorálních kontraceptiv není nutná.

Pediatrická populace

Interakční studie s exenatidem byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k dlouhému poločasu eliminace exenatidu s prodlouženým uvolňováním mají ženy ve fertilním věku užívat v průběhu léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním antikoncepci. Používání tohoto léčivého přípravku má být ukončeno nejméně 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Případné riziko pro člověka není známo. V průběhu těhotenství nesmí být exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván a doporučuje se podávat inzulín.

Kojení

Není známo, zda se exenatid vylučuje do lidského mateřského mléka. Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nemá podávat kojícím ženám.

Fertilita

Studie fertility nebyly u lidí provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jestliže je exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván v kombinaci se sulfonylmočovinou, pacienti mají být poučeni o preventivních opatřeních k zabránění hypoglykemie v průběhu řízení nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky u dospělých pacientů byly převážně spojeny s gastrointestinálním traktem (nauzea, která byla nejčastějším nežádoucím účinkem a byla spojena se zahajováním léčby a postupně se její výskyt snižoval, a průjem). Mimo to se vyskytly také reakce v místě vpichu (pruritus,

uzlíky, erytém), hypoglykemie (se sulfonylmočovinou) a bolest hlavy. Většina nežádoucích účinků spojená s podáváním exenatidu s prodlouženým uvolňováním byla mírné až střední intenzity.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků exenatidu s prodlouženým uvolňováním identifikované v klinických studiích a ze spontánních hlášení (které nebyly pozorovány v klinických studiích, frekvence není známo) u dospělých pacientů jsou shrnuty níže v tabulce 1.

V klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů zahrnovala základní léčba dietní opatření a pohybové aktivity, metformin, sulfonylmočovinu, thiazolidindion, nebo kombinaci perorálních antidiabetik nebo bazální inzulin.

Účinky jsou uvedeny níže za použití terminologie MedDRA a řazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Frekvence četností jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky exenatidu s prodlouženým uvolňováním identifikované v klinických studiích a ze spontánních hlášení u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů/nežádoucí účinek	Frekvence výskytu					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému						
Poléková trombocytopenie						X ⁴
Poruchy jater a žlučových cest						
Cholecystitida			X ⁶			
Cholelitiáza			X ⁶			
Poruchy imunitního systému						
Anafylaktická reakce				X ¹		
Poruchy metabolismu a výživy						
Hypoglykemie (se sulfonylmočovinou)	X ¹					
Hypoglykemie (s inzulínem)		X ^{2,3}				
Snížená chuť k jídlu		X ¹				
Dehydratace			X ¹			
Poruchy nervového systému						
Bolest hlavy		X ¹				
Závrať		X ¹				
Porucha chuti			X ¹			
Somnolence			X ¹			
Gastrointestinální poruchy						
Střevní obstrukce			X ¹			
Akutní pankreatitida (viz bod 4.4)			X ¹			
Nauzea	X ¹					
Zvracení		X ¹				
Průjem	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Bolest břicha		X ¹				
Gastroesofageální refluxní nemoc			X ⁵			
Abdominální distenze		X ¹				
Říhání			X ¹			
Zácpa		X ¹				
Plynatost		X ¹				
Zpomalené vyprazdňování žaludku			X ⁵			
Poruchy kůže a podkožní tkáně						
Makulární a papulární vyrážka						X ⁴
Svědění a/nebo kopřivka		X ¹				
Angioneurotický edém						X ⁴
Abscesy a celulitida v místě vpichu						X ⁴

Nadměrné pocení			X ¹			
Alopecie			X ¹			
Poruchy ledvin a močových cest						
Zhoršená funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zhoršení chronického selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšený sérový kreatinin (viz bod 4.4)			X ¹			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Svědění v místě aplikace		X ¹				
Únava		X ¹				
Erytém v místě aplikace		X ¹				
Vyrážka v místě aplikace			X ¹			
Astenie		X ¹				
Pocit nervozity				X ¹		
Vyšetření						
Zvýšení hodnot INR (viz bod 4.4)						X ⁴

¹ Frekvence odvozená z databáze dvanácti dokončených dlouhodobých klinických studií účinnosti a bezpečnosti s exenatidem s prodlouženým uvolňováním, celkově n = 2868 (n = 1002 pacientů na sulfonylmočovíně).

² Na základě hypoglykemických příhod, které vedly 1. ke ztrátě vědomí, k záchvatu nebo ke komatu, které bylo možné řešit podáním glukagonu nebo glukózy. NEBO 2. vyžadují pomoc třetí strany z důvodu poruchy vědomí nebo chování a hladina glukózy je < 54 mg/dl (3 mmol/l) NEBO 3. vedly k projevům odpovídajícím hypoglykemii se současnou hladinou glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) před léčbou.

³ Frekvence hlášené z 28týdenní kontrolované léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním jako přídatné léčby k inzulínu glargin (n = 231).

⁴ Frekvence odvozená ze spontánních hlášení u exenatidu s prodlouženým uvolňováním (neznámá četnost).

⁵ Frekvence hlášená z šestnácti ukončených dlouhodobých studií účinnosti a bezpečnosti s exenatidem s prodlouženým uvolňováním n=4086 celkem.

¹¹ Frekvence hlášená z ukončených studií bezpečnosti a účinnosti přípravku BYDUREON (n=3560 celkem); zahrnuje studie DURATION 7 a DURATION 8.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poléková trombocytopenie

V poregistračním období byla u dospělých pacientů hlášena poléková trombocytopenie (DITP) v důsledku protilátek proti trombocytům závislých na exenatidu. DITP je imunitně podmíněná reakce, která je vyvolána na léčivu závislých reaktivních protilátkách proti trombocytům. Tyto protilátky způsobují zničení destiček v přítomnosti senzitivizujícího léčiva.

Hypoglykemie

Incidence hypoglykemie u dospělých pacientů byla vyšší, pokud byl exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván v kombinaci se sulfonylmočovinou (24,0 % vs. 5,4 %) (viz bod 4.4). Ke snížení rizika hypoglykemie spojeného s podáváním sulfonylmočoviny může být zváženo snížení její dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním bylo spojeno se signifikantně nižším výskytem epizod hypoglykemie oproti bazálnímu inzulínu u pacientů užívajících také metformin (3 % vs. 19 %) a u pacientů užívajících metformin společně se sulfonylmočovinou (20 % vs. 42 %).

Většina případů hypoglykemie (99,9 %, n = 649) byla ve všech 12 studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním mírné intenzity a byly vyřešeny perorálním podáním sacharidů. U jednoho pacienta byla hlášena závažná hypoglykemie s nízkou hodnotou glukózy v krvi (2,2 mmol/l) a vyžadovala pomoc s perorálním podáním sacharidů, kdy došlo k vyřešení příhody.

Když byl exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k bazálnímu inzulínu, nebyla potřebná počáteční úprava dávky inzulínu. Exenatid s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s bazálním inzulínem nevykazoval žádné klinicky významné rozdíly ve výskytu hypoglykemických příhod ve srovnání s inzulínem. Ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a inzulínem nebyly žádné příhody závažné hypoglykemie.

Nauzea

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u dospělých pacientů byla nauzea. U pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním byl obecně hlášen ve 20 % případů výskyt nejméně jedné epizody nauzey ve srovnání s 34 % případů u pacientů s exenatidem s okamžitým uvolňováním. Ve většině případů byla nauzea mírná až středně těžká. U většiny pacientů s nauzeou na počátku léčby se frekvence s dalším pokračováním léčby snižovala.

V 30týdenní kontrolované klinické studii došlo k ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků u 6 % pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním, u 5 % pacientů léčených exenatidem s okamžitým uvolňováním.

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vyřazení ze studie byla u obou skupin pacientů nauzea a zvracení. Mezi pacienty léčenými exenatidem s prodlouženým uvolňováním došlo k vyřazení z důvodu nauzey nebo zvracení u méně než 1 % pacientů, u exenatidu s okamžitým uvolňováním u 1 % pacientů.

Reakce v místě vpichu

V průběhu 6měsíční kontrolní fáze klinických studií byly lokální reakce v místě podání u dospělých pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním pozorovány častěji ve srovnání s pacienty léčenými komparátorem (16 % vs. rozmezí 2-7 %). Obecně byly tyto lokální reakce v místě podání mírné a obvykle nevedly k ukončení účasti ve studii. U pacientů mohou být příznaky ošetřením mírněny, zatímco se pokračuje v léčbě. Následující injekce mají být potom podány každý týden do jiného místa. V poregistračním období byly hlášeny případy abscesů a celulitidy v místě vpichu.

Velmi často byly v klinických studiích pozorovány v místě injekce malé podkožní uzlíky, což je následkem známých vlastností mikročástic z PLGA. Většina jednotlivých uzlíků byla asymptomatická, neměla vliv na účast ve studii a vymizela v průběhu 4-8 týdnů.

Imunogenicita

V souladu s potenciálními imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků na bázi proteinů a peptidů se u pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním mohou vytvořit protilátky proti exenatidu. U většiny pacientů, u kterých k tvorbě protilátek došlo, se titer protilátek časem snižoval.

Přítomnost protilátek (vysoký nebo nízký titer) nepredikuje úroveň glykemické kontroly u jednotlivých pacientů.

V klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním mělo na konci studie nízký titer protilátek přibližně 45 % dospělých pacientů. Průměrné procento pacientů s pozitivním titrem protilátek bylo stále ve všech klinických hodnoceních. Úroveň kontroly glykemie (HbA_{1c}) byla u této skupiny celkově srovnatelná jako u skupiny bez nalezených protilátek. Vyšší titer protilátek mělo ve studiích fáze 3 průměrně 12 % pacientů. Úměrně tomu chyběla na konci kontrolovaného období glykemická odpověď na léčbu exenatidem s prodlouženým uvolňováním; glykemická odpověď se

neprojevila u 2,6 % pacientů s vyšším titrem protilátek, zatímco u pacientů s negativním nálezem protilátek se odpověď neprojevila u 1,6 %.

U pacientů, u kterých se vytvořily protilátky na exenatid, byla pozorována větší tendence k lokálním reakcím po podání přípravku (např.: zčervenání kůže a svědění), frekvence a typy ostatních nežádoucích příhod byly srovnatelné s pacienty bez protilátek na exenatid.

V 30týdenní a dvou 26týdenních klinických studiích byla u dospělých pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním frekvence výskytu potenciálně imunogenních reakcí v místě podání (nejčastěji pruritus s nebo bez erytému) 9 %. Tyto reakce byly méně často pozorovány u pacientů bez protilátek (4 %) ve srovnání s pacienty s přítomností protilátek (13 %), s větším výskytem u pacientů s vyšším titrem protilátek.

Vyšetření vzorků s pozitivním nálezem protilátek neodhalilo signifikantní zkříženou reaktivitu s podobnými endogenními peptidy (glukagon nebo GLP-1).

Rychlé snížení tělesné hmotnosti

V 30týdenní studii došlo k rychlému snížení tělesné hmotnosti v minimálně jednom časovém období u přibližně 3 % dospělých pacientů (n = 4/148) léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním (zaznamenané snížení tělesné hmotnosti v období mezi dvěma následujícími studijními návštěvami větší než 1,5 kg/týden).

Zvýšení srdeční frekvence

Při celkové analýze klinických studií s exenatidem s prodlouženým uvolňováním bylo u dospělých pacientů pozorováno průměrné zvýšení srdeční frekvence (HR) o 2,6 stahu za minutu (bpm) ve srovnání s výchozí hodnotou (74 bpm). U patnácti procent pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním bylo průměrné zvýšení srdeční frekvence $HR \geq 10$ bpm; přibližně 5 % až 10 % subjektů v jiných léčebných skupinách mělo průměrné zvýšení $HR \geq 10$ bpm.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil exenatidu v klinické studii s dospívajícími pacienty a dětmi ve věku 10 let nebo starších (viz bod 5.1) byl podobný profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů.

V pediatrické studii nebyly zaznamenány žádné závažné příhody hypoglykemie.

Během 24týdenního dvojité zaslepeného léčebného období měl jeden pacient (1,7 %) ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a jeden pacient (4,3 %) ve skupině s placebem mírnou hypoglykémii (definovanou jako nezávažná hypoglykemická příhoda, která měla konzistentní příznaky s hypoglykemií a hodnotu glukózy nižší než 3 mmol/l [54 mg/dl] před léčbou příhody). Oba pacienti dostávali inzulin jako základní léčbu.

Další hypoglykemické příhody, epizody, které nesplňovaly hlavní ani vedlejší kritéria, byly hlášeny zkoušejícím u 8 pacientů (13,6 %) a u 1 pacienta (4,3 %) ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním resp. ve skupině s placebem. Z toho 6 pacientů ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 1 pacient ve skupině s placebem dostávali inzulin jako základní léčbu.

V pediatrické studii byl maximální titr protilátek získaný kdykoli během studie nízký (< 625) u přibližně 30 % pacientů a vysoký (≥ 625) u přibližně 63 % pacientů. Procento pacientů s pozitivními titry protilátek dosáhlo vrcholu přibližně ve 12. týdnu. Jak studie pokračovala do 52. týdne, procento pacientů s vysokými titry se snížilo (31 %) a procento pacientů s nízkými titry (40 %) se zvýšilo. Pacienti s vyšším titrem protilátek mohou mít oslabenou odpověď HbA_{1c} (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Projevy předávkování exenatidem (založené na klinických studiích exenatidu s okamžitým uvolňováním) zahrnovaly závažnou nauzeu, silné zvracení a rychlé snížení koncentrace glukózy v krvi. V případě předávkování má být s ohledem na pacientovy klinické projevy a příznaky zahájena odpovídající podporná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ01.

Mechanismus účinku

Exenatid je agonista receptoru peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1), který vykazuje některé antihyperglykemické účinky jako peptid podobný glukagonu 1 (glucagon-like peptid-1, GLP-1). Sekvence aminokyselin exenatidu se částečně překrývá se sekvencí lidského GLP-1. U exenatidu se prokázala vazba a aktivace známého lidského GLP-1 receptoru *in vitro*, mechanismus účinku je zprostředkován cyklickou AMP a/nebo dalšími nitrobuňečnými signálními cestami.

Exenatid zvyšuje, v závislosti na hladině glukózy, sekreci inzulínu v beta-buňkách pankreatu. Se snižováním koncentrace glukózy klesá i produkce inzulínu. Při podávání exenatidu v kombinaci se samotným metforminem a/nebo thiazolidindionem nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu hypoglykemie v porovnání s placebem v kombinaci s metforminem a/nebo thiazolidindionem, což může být způsobeno tímto glukózo-dependentním inzulínotropním mechanismem účinku (viz bod 4.4).

Exenatid potlačuje sekreci glukagonu, jejíž nepřiměřené zvýšení je známé u diabetu 2. typu. Nižší hladiny glukagonu vedou ke snížení tvorby glukózy v játrech. Exenatid však nemá vliv na normální reakci glukagonu a dalších hormonů v odpovědi na hypoglykémii.

Exenatid zpomaluje vyprazdňování žaludečního obsahu a snižuje tedy rychlost absorpce glukózy z potravy do krevního oběhu.

Bylo prokázáno, že podání exenatidu snižuje příjem potravy prostřednictvím snížené chuti k jídlu a zvýšením pocitu sytosti.

Farmakodynamické účinky

Exenatid zlepšuje kontrolu glykemie prostřednictvím trvalého působení, kdy snižuje postprandiální hladiny glukózy i hladiny glukózy nalačno u pacientů s diabetem 2. typu. Na rozdíl od přirozeného GLP-1, má exenatidem s prodlouženým uvolňováním u člověka farmakokinetický a farmakodynamický profil vhodný pro podání jednou týdně.

Farmakodynamická studie exenatidu prokázala u pacientů s diabetem 2. typu (n = 13) obnovení první fáze sekrece inzulínu a zlepšení sekrece inzulínu ve druhé fázi jako odpověď na intravenózní bolus glukózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky dlouhodobých klinických studií exenatidu s prodlouženým uvolňováním jsou uvedeny níže, tyto klinické studie zahrnovaly 1356 dospělých osob léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním, 52 % mužů a 48 % žen, 230 osob (17 %) bylo ve věku ≥ 65 let.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná kardiovaskulární „outcome“ studie (EXSCEL) dále zahrnovala 14 752 dospělých subjektů s diabetem 2. typu a s jakoukoli úrovní kardiovaskulárního rizika při zařazení do běžné standardní péče.

Kontrola glykemie

Ve dvou studiích byl exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg u dospělých pacientů podáváný jednou týdně srovnáván s 5 µg exenatidu s okamžitým uvolňováním následovaného 10 µg exenatidu s okamžitým uvolňováním. Délka trvání jedné studie byla 24 týdnů (n = 252) a druhé 30 týdnů (n = 295), následovaných nezaslepeným pokračováním v délce dalších 7 let, kdy všichni pacienti užívali exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg podáváný jednou týdně (n = 258). V obou hodnoceních bylo snížení HbA_{1c} zjevné v obou léčebných skupinách již při prvním měření HbA_{1c} po zahájení léčby (týden 4 nebo 6).

Podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním vedlo ke statisticky významnému snížení HbA_{1c} ve srovnání s pacienty užívajícími exenatid s okamžitým uvolňováním (tabulka 2).

Klinicky významný účinek exenatidu s prodlouženým uvolňováním a exenatidu s okamžitým uvolňováním na HbA_{1c} byl v obou studiích pozorován bez ohledu na druh základní anti-diabetické terapie.

V těchto dvou klinických studiích dosáhlo snížení HbA_{1c} na hodnoty ≤ 7 % nebo < 7 % klinicky a statisticky významně více subjektů na exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s exenatidem s okamžitým uvolňováním (p < 0,05; resp. p = < 0,0001).

Obě skupiny pacientů užívajících exenatid s prodlouženým uvolňováním a exenatid s okamžitým uvolňováním dosáhly snížení tělesné hmotnosti oproti počátečním hodnotám, ačkoli rozdíl mezi oběma rameny nebyl významný.

V nekontrolovaném pokračování studie dosáhli hodnotitelní pacienti, kteří byli převedeni z exenatidu s okamžitým uvolňováním na exenatid s prodlouženým uvolňováním v 30. týdnu (n = 121) stejného zlepšení HbA_{1c} o -2,0 % v 52. týdnu ve srovnání s výchozím stavem, jako pacienti léčení exenatidem s prodlouženým uvolňováním. Všem pacientům, kteří dokončili účast v 7letém nekontrolovaném pokračování studie (n = 122 z 258 pacientů, kteří byli zahrnuti v pokračovací fázi), se hodnota HbA_{1c} v průběhu času od 52. týdne postupně zvyšovala, ale přesto byla nižší ve srovnání s výchozí hodnotou po 7 letech (-1,5 %). Váhový úbytek byl u těchto pacientů trvalý po dobu 7 let.

Tabulka 2: Výsledky dvou klinických hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním oproti exenatidu s okamžitým uvolňováním v kombinaci s dietou a cvičením samotným, metforminem a/nebo sulfonylmočovinou a metforminem a/nebo thiazolidindionem (intent-to-treat pacienti).

24týdenní studie	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Exenatid s okamžitým uvolňováním 10 µg dvakrát denně
N	129	123
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,4
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} < 7 %	58	30
Změna v plazmatické hladině glukózy nalačno (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	97	94
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30týdenní studie		
N	148	147

Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Průměrný rozdíl ve změně oproti výchozí hodnotě mezi léčbami (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Změny hladiny glukózy v plazmě nalačno (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	102	102
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE=standardní chyba, CI=interval spolehlivosti, * p< 0,05, **p< 0,0001

Ve 26týdenní studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním srovnáván s inzulinem glargin podávaným dospělým pacientům jednou denně. Ve srovnání s léčbou inzulinem glargin prokázal exenatid s prodlouženým uvolňováním významnější změnu HbA_{1c}, významné snížení průměrné tělesné hmotnosti a jeho podávání bylo spojeno s menším počtem hypoglykemických příhod (tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky 26týdenního klinického hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s inzulinem glargin v kombinaci s metforminem samotným nebo metforminem a sulfonylmočovinou (intent to treat pacienti).

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Inzulin glargin¹
N	233	223
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Změny hladiny glukózy v séru nalačno (mmol/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	91	91
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE=standardní chyba, CI=interval spolehlivosti, * p < 0,05

¹Inzulin glargin byl dávkován tak, aby se cílová koncentrace glukózy pohybovala v rozmezí od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 až 100 mg/dl). Průměrná dávka inzulínu glargin byla na začátku léčby 10,1 IU/den a zvýšila se na 31,1 IU/den u pacientů léčených inzulinem glargin.

Výsledky 156týdenní byly v souladu s výsledky již dříve publikovanými ve 26týdenní zprávě. Léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s léčbou inzulinem glarginem trvale významně zlepšovala glykemickou kontrolu a kontrolu tělesné hmotnosti. Bezpečnostní údaje po 156 týdnech byly v souladu s výsledky hlášenými po 26 týdnech.

Ve 26týdenní studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním srovnáván s maximálními dávkami sitagliptinu a pioglitazonu u dospělých pacientů užívajících také metformin. Ve všech léčebných skupinách došlo k významnému snížení HbA_{1c} ve srovnání s počáteční hodnotou. U exenatidu

s prodlouženým uvolňováním byla prokázána superiorita oproti sitagliptinu i pioglitazonu s ohledem na změnu HbA_{1c} ve srovnání s počáteční hodnotou.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal významně vyšší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání se sitagliptinem. U pacientů užívajících pioglitazon došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky 26týdenního klinického hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se sitagliptinem a pioglitazonem v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti).

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Průměr HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,6	8,5	8,5
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) pioglitazon	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Změny hladiny glukózy v séru nalačno (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	89	87	88
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) pioglitazon	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE=standardní chyba, CI=interval spolehlivosti, * p < 0,05, **p < 0,0001

Ve 28týdenní dvojitě zaslepené studii byla u dospělých pacientů srovnávána kombinace exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. samotným dapagliflozinem u subjektů užívajících také metformin. Ve všech léčebných skupinách se snížila hladina HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina léčená exenatidem s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinem vykazovala větší snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. samotným dapagliflozinem (tabulka 5).

Kombinace exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s oběma léčivými přípravky podávanými samostatně (tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky jedné 28týdenní studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu ve srovnání s podáním samotného exenatidu s prodlouženým uvolňováním, resp. dapagliflozinu, v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	9,3	9,3	9,3
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbami kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Průměrná změna hladiny plazmatické glukózy nalačno ve srovnání s výchozí hodnotou (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Průměrná změna postprandiální hladiny plazmatické glukózy 2 hodiny po jídle ve srovnání s výchozí hodnotou (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	92	89	91
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=jednou týdně, QD=jednou denně, SE=standardní odchylka, CI=interval spolehlivosti, N=počet pacientů.

^a Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry)) a rozdíl(y) změn mezi léčebnými skupinami ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, region, stratifikaci podle výchozí hodnoty HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci léčby a týdne jako fixní faktory a výchozí hodnotu jako kovarianční faktor.

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

Všechny hodnoty p jsou p hodnoty upravené na multiplicitu.

Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Ve 28týdenní dvojitě zaslepené studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů přidán k inzulínu glargin samotný nebo s metforminem a srovnáván s placebem přidáním k inzulínu glargin samostatně nebo s metforminem. Dávkování inzulínu glargin bylo cíleno na dosažení hladiny glukózy v plazmě nalačno v rozmezí 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 99 mg/dl). Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal ve 28. týdnu superioritu ve srovnání s placebem při snižování HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou (tabulka 6). Ve 28. týdnu prokázal exenatid s prodlouženým uvolňováním superioritu při snižování tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky 28týdenní studie s exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s placebem v kombinaci s inzulínem glargin samotným nebo s metforminem (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg + inzulín glargin^a	Placebo + inzulín glargin^a
N	230	228
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,5
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	94	94
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou u 2hodinové postprandiální plazmatické hladiny glukózy (mmol/l) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = počet pacientů v každé léčebné skupině, SE = standardní odchylka, CI = interval spolehlivosti, hodnota *p < 0,001 (upravená na multiplicitu).

^aPrůměrná změna nejmenších čtverců (LS) průměrné denní dávky inzulínu byla 1,6 jednotky ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 3,5 jednotky ve skupině s placebem.

^bUpravené LS průměry a rozdíl(y) změny v léčebných skupinách ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu vychází ze smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM), který zahrnuje léčbu, geografickou oblast, stratifikaci podle výchozí hodnoty HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), stratifikaci podle výchozího použití sulfonylmočoviny (SU) (ano vs. ne), týden a týden v interakci s léčbou jako fixní faktory a výchozí hodnotu jako kovarianční faktor. Absolutní změna 2hodinové postprandiální plazmatické hladiny glukózy ve 28. týdnu je modelována podobně pomocí ANCOVA.

^cVšichni pacienti bez konečných hodnot jsou považováni za nereagující na léčbu.

^dPo standardním testu na toleranci jídla.

Analýzy nezahrnují měření po záchranné léčbě a po předčasném přerušení studijní léčby.

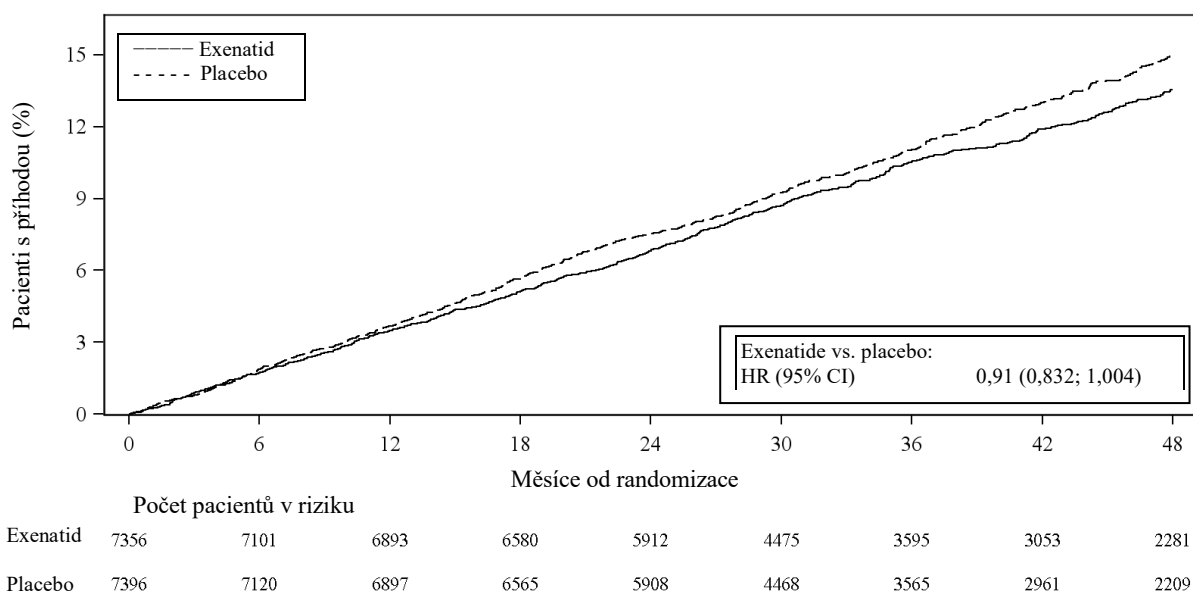
Kardiovaskulární hodnocení

Studie EXSCEL byla účelová kardiovaskulární (CV) „outcome“ studie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a jakoukoli úrovní CV rizika. Celkem bylo randomizováno 14 752 pacientů v poměru 1:1 k používání exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně, nebo k používání placeba, které bylo přidáno ke stávající standardní péči, která mohla zahrnovat inhibitory SGLT2. Pacienti byli sledováni jako v běžné klinické praxi po dobu 38,7 měsíce (medián) a trváním léčby 27,8 měsíce (medián). Zdravotní stav pacientů byl znám na konci studie u 98,9 % pacientů ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. u 98,8 % pacientů ve skupině s placebem. Průměrný věk při vstupu do studie byl 62 let (u 8,5 % pacientů ≥ 75 let). Přibližně 62 % pacientů byli muži. Průměrný BMI byl 32,7 kg/m² a průměrná doba trvání onemocnění diabetem byla 13,1 let. Průměrná hodnota HbA_{1c} byla 8,1 %. Přibližně 49,3 % pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrační rychlost [eGFR] ≥ 60 až ≤ 89 ml/min/1,73 m²) a 21,6 % pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Celkem 26,9 % pacientů nemělo žádnou předchozí CV příhodu, 73,1 % pacientů mělo alespoň jednu předchozí CV příhodu.

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) ve studii EXSCEL byl čas do první potvrzené velké kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí na podkladě kardiovaskulárních (CV) příčin, nefatální infarkt myokardu (MI) nebo nefatální cévní mozková příhoda. Úmrtí z jakékoli příčiny byla původně sekundárním posuzovaným cílovým parametrem.

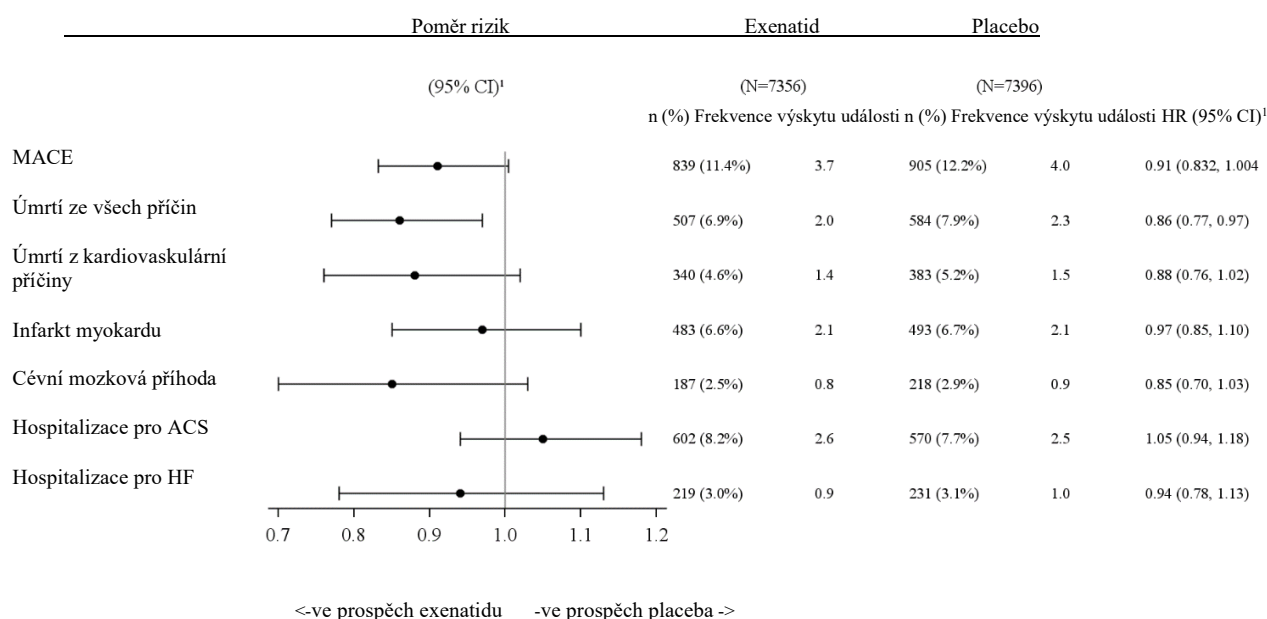
Exenatid s prodlouženým uvolňováním nezvýšil riziko kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve srovnání s placebem, jestliže byl přidán ke stávající standardní péči (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; $p < 0,001$ pro noninferioritu) viz obrázek 1. V předem plánované analýze podskupin ve studii EXSCEL bylo HR pro MACE 0,86 (95% CI: 0,77-0,97) u pacientů s výchozí hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a 1,01 (95% CI: 0,86-1,19) u pacientů s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Výsledky primárních kompozitních a sekundárních kardiovaskulárních cílových parametrů jsou uvedeny na obrázku 2.

Obrázek 1: Čas do první prokázané MACE (pacienti intent to treat)



HR=poměr rizik, CI=interval spolehlivosti

Obrázek 2: Graf podle Foresta: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů (pacienti intent to treat)



ACS = akutní koronární syndrom; CI = interval spolehlivosti; CV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; HR = poměr rizik; MACE = velká kardiovaskulární příhoda; MI = infarkt myokardu; n = počet pacientů s příhodou; N = počet pacientů v léčebné skupině.

¹ HR (aktivní/placebo) a CI jsou vypočteny podle Coxova regresního modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle předchozí CV příhody a s léčebnou skupinou pouze jako vysvětlující proměnnou.

Potřeba další antihyperglykemické léčby byla ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním nižší o 33 % (výskyt upravený na expozici 10,5 na 100 pacientoroků) ve srovnání s placebovou skupinou (výskyt upravený na expozici 15,7 na 100 pacientoroků). V průběhu trvání studie bylo pozorováno snížení hodnoty HbA_{1c} s celkovým rozdílem mezi léčbami -0,53 % (exenatid s prodlouženým uvolňováním vs. placebo).

Tělesná hmotnost

Snížení tělesné hmotnosti oproti počátečním hodnotám bylo pozorováno ve všech klinických hodnoceních exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Toto snížení bylo pozorováno ve 4 komparátorech kontrolovaných studiích u pacientů užívajících exenatid s prodlouženým uvolňováním bez ohledu na to, zda se u nich vyskytovala nevolnost nebo ne, ačkoli snížení bylo větší ve skupině pacientů s nauzeou (průměrné snížení o -2,9 kg až -5,2 kg v přítomnosti nauzey oproti -2,2 kg až -2,9 kg bez nauzey).

Ve 4 komparátorech kontrolovaných studiích se pohyboval podíl pacientů, u kterých došlo ke snížení tělesné hmotnosti i HbA_{1c}, od 70 do 79 % (podíl pacientů u kterých došlo ke snížení HbA_{1c} se pohyboval od 88 do 96 %).

Plazmatické/sérové hladiny glukózy

Léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k signifikantnímu snížení plazmatických/sérových hladin glukózy nalačno, tato snížení byla pozorována již po 4 týdnech. V placebem kontrolované studii s inzulínem glargin byla změna plazmatické hladiny glukózy nalačno ve 28. týdně ve srovnání s výchozí hodnotou -0,7 mmol/l ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a -0,1 mmol/l ve skupině s placebem. Byla pozorována také další snížení postprandiálních koncentrací. Zlepšení hladin glukózy nalačno přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

Funkce beta-buněk

Klinická hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ukázala při použití homeostatického modelu (HOMA-B) zlepšení funkce beta-buněk. Tyto účinky na funkci beta-buněk byly trvalé po dobu 52 týdnů.

Krevní tlak

Ve čtyřech komparátorech kontrolovaných klinických hodnoceních exenatidu s prodlouženým uvolňováním bylo pozorováno snížení systolického krevního tlaku (2,9 mmHg až 4,7 mmHg). Ve 30týdenním srovnávacím klinickém hodnocení s exenatidem s okamžitým uvolňováním, exenatid s prodlouženým uvolňováním i exenatid s okamžitým uvolňováním signifikantně snižovaly systolický krevní tlak oproti výchozím hodnotám ($4,7 \pm 1,1$ mmHg, resp. $3,4 \pm 1,1$ mmHg), rozdíl mezi oběma rameny nebyl významný. Zlepšení krevního tlaku bylo trvalé po dobu 52 týdnů.

V placebem kontrolované studii s inzulinem glargin byla ve 28. týdnu změna systolického krevního tlaku ve srovnání s výchozí hodnotou $-2,6$ mmHg ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a $-0,7$ mmHg ve skupině s placebem.

Léčba kombinací exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinem ve 28. týdnu vedla k významné změně průměrného snížení hodnoty systolického krevního tlaku o $-4,3 \pm 0,8$ mmHg ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$), resp. se samotným dapagliflozinem $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Hladiny lipidů nalačno

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nemá negativní vliv na lipidové parametry.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně nebo placebo byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami u dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších s diabetem 2. typu léčených dietou a cvičením samotným nebo v kombinaci se stabilní dávkou perorálních antidiabetik a/nebo inzulinu. Exenatid s prodlouženým uvolňováním byl ve snižování HbA_{1c} po 24 týdnech lepší než placebo (tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky jedné 24týdenní studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním oproti placebu u dospívajících a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW	Placebo QW
Intent-to-treat populace (n)	58	24
Průměrná HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,11	8,22
Změna od výchozí hodnoty (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Průměrná plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)		
Výchozí hodnota	9,24	9,08
Změna od výchozí hodnoty (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Průměrná tělesná hodnota (kg)		
Výchozí hodnota	100,33	96,96
Změna od výchozí hodnoty (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW	Placebo QW
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Podíl dosahující HbA_{1c} <7,0%	31,0 %	8,3 %
Podíl dosahující HbA_{1c} ≤6,5%	19,0 %	4,2 %
Podíl dosahující HbA_{1c} <6,5%	19,0 %	4,2 %

*p=0,012

^a Upravený průměr nejmenších čtverců a rozdíl v léčebné skupině ve změně od výchozích hodnot při každé návštěvě jsou modelovány pomocí MMRM zahrnující léčebnou skupinu, region, návštěvu, interakci léčebné skupiny a návštěvy, výchozí hodnotu HbA_{1c} a výchozí hodnotu HbA_{1c} podle interakce při návštěvě jako fixní efekty, s použitím nestrukturované kovarianční matice.

^b Upravený průměr LS a rozdíl v léčebné skupině ve změně od výchozích hodnot při každé návštěvě jsou modelovány pomocí MMRM zahrnující léčebnou skupinu, region, návštěvu, interakci léčebné skupiny a návštěvy, výchozí hodnotu, screening HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %) a výchozí hodnotu podle interakce při návštěvě jako fixní efekty pomocí nestrukturované kovarianční matice.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce exenatidu je ovlivněna vlastnostmi lékové formy exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Po absorpci do krevního oběhu je exenatid distribuován a eliminován v souladu s jeho známými farmakokinetickými vlastnostmi (tak jak je popsáno v tomto bodě).

Absorpce

Po podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně přesáhly průměrné koncentrace exenatidu minimální účinné koncentrace (~ 50 pg/ml) v průběhu 2 týdnů s postupným zvyšováním průměrné plazmatické koncentrace exenatidu v průběhu 6 až 7 týdnů. Následně bylo dosaženo koncentrace exenatidu přibližně 151-265 pg/ml indikující dosažení rovnovážného stavu. Rovnovážné koncentrace exenatidu jsou udržovány v průběhu týdenního intervalu mezi dávkami s minimálními výkyvy nahoru či dolů od této průměrné terapeutické koncentrace.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem exenatidu po subkutánním podání jednorázové dávky exenatidu je 28 litrů.

Biotransformace a eliminace

Neklinické studie ukázaly, že exenatid je eliminován převážně glomerulární filtrací s následnou proteolytickou degradací. V klinických studiích je průměrná zdánlivá clearance exenatidu 9 l/h. Tyto farmakokinetické parametry exenatidu jsou nezávislé na dávce. Střední plazmatické koncentrace exenatidu klesnou pod detekovatelnou hranici přibližně za 10 týdnů po ukončení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické populační analýzy pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg, naznačují zvýšení systémové expozice o 74 % a o 23 % (odhad střední hodnoty v každé skupině) u pacientů se středně těžkou (N = 10) a lehkou (N = 56) poruchou funkce ledvin, ve srovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi (N = 84).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné farmakokinetické studie. Exenatid je primárně eliminován ledvinami, proto se neočekává, že by jaterní dysfunkce ovlivňovala koncentrace exenatidu v krvi.

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost nemají na farmakokinetiku exenatidu klinicky významný vliv.

Starší pacienti

Data o starších pacientech jsou omezená, nenaznačují však žádné výrazné změny v expozici exenatidu s rostoucím věkem až do věku 75 let.

Ve farmakokinetické studii exenatidu s okamžitým uvolňováním u pacientů s diabetem 2. typu vedlo podávání exenatidu (10 µg) k průměrnému zvýšení celkové plochy pod křivkou exenatidu o 36 % u 15 starších subjektů ve věku 75-85 let ve srovnání s 15 subjekty ve věku 45-65 let pravděpodobně z důvodu snížené renální funkce u starší věkové skupiny (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická analýza u dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu s nízkým titrem ADA prokázala, že podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním (2 mg) vedlo k podobné expozici pozorované u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity provedené s exenatidem s okamžitým uvolňováním, nebo exenatidem s prodlouženým uvolňováním, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U laboratorních potkanů a myší, kterým byly podávány dlouhodobě působící agonisté receptoru pro GLP-1, byly pozorovány nádory štítné žlázy. Ve 2leté studii karcinogenity u laboratorních potkanů s exenatidem s prodlouženým uvolňováním byl pozorován zvýšený výskyt C-buněk adenomů a C-buněk karcinomů v dávkách ≥ 2 násobku systémové expozice u člověka na základě AUC. Klinický význam těchto nálezů není v současné době známý.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na fertilitu, vysoké dávky exenatidu způsobovaly poruchy vývoje kostry a zpomalení fetálního a neonatálního růstu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy
chlorid sodný
polysorbát 20
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci suspenze

Suspenze musí být aplikována okamžitě po smísení prášku a rozpouštědla.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Před použitím může být souprava uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání přípravku po smísení viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek je balen v 3 ml skleněné (typ I) injekční lahvičce s chlorobutylovým pryžovým uzávěrem a hliníkovým pertlem s plastovým víčkem.

Rozpouštědlo je baleno v 1,5 ml skleněné (typ I) předplněné injekční stříkačce s pryžovým bromobutylovým uzávěrem a pryžovým pístem.

Každá souprava pro jednorázovou dávku obsahuje jednu injekční lahvičku se 2 mg exenatidu, jednu předplněnou injekční stříkačku s 0,65 ml rozpouštědla, jednu spojku lahvičky a dvě injekční jehly (jedna rezervní).

Balení obsahující 4 soupravy pro jednorázové podání nebo multipack obsahující 12 (3 balení po 4 soupravách) pro jednorázové podání.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Pacienti mají být poučeni, aby znehodnotili po každé injekci injekční stříkačku i se stále nasazenou jehlou. Pacient nepotřebuje uchovávat žádnou část použité soupravy pro jednorázové podání.

Před použitím se rozpouštědlo vizuálně zkontroluje. Rozpouštědlo může být použito pouze v případě, že je čiré a neobsahuje žádné částice. Po vytvoření suspenze může být suspenze použita pouze tehdy, je-li bílá až téměř bílá a zakalená.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se aplikuje ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Nesmí být použit exenatid s prodlouženým uvolňováním, který byl zmrazen.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/696/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. června 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg. Dávka po rekonstituci suspenze podaná z pera je 2 mg v 0,65 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

Prášek: bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý či nahnědlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bydureon je indikován u dospělých pacientů, dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie v kombinaci s jinými léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy včetně bazálního inzulínu, jestliže používaná léčba společně s dietními opatřeními a fyzickou aktivitou neposkytuje dostatečnou glykemickou kontrolu.

Výsledky studie s ohledem na kombinace, účinky na glykemickou kontrolu a kardiovaskulární příhody a studijní populaci viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg exenatidu podaná jednou týdně.

U pacientů převáděných z exenatidu s okamžitým uvolňováním (Byetta) na exenatid s prodlouženým uvolňováním (Bydureon nebo Bydureon BCise) může dojít k přechodnému zvýšení hladiny glukózy v krvi, která se zpravidla upraví během prvních dvou týdnů po zahájení léčby. Pacienti, kteří přecházejí z léčby přípravky s exenatidem s prodlouženým uvolňováním (Bydureon nebo Bydureon BCise), tak mohou učinit bez vlivu na koncentrace glukózy v krvi.

Jestliže je exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k léčbě metforminem a/nebo thiazolidindionem, je možné pokračovat v dosavadní dávce metforminu a/nebo thiazolidindionu. Jestliže je přidán k sulfonylmočovině, má být zvážena redukce dávky sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná léčba s thiazolidindionem byla studována pouze u dospělých pacientů.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se podává jednou týdně ve stejný den. Tento den podání může být v případě potřeby změněn, pokud byla poslední dávka podána nejméně před třemi dny. Exenatid s prodlouženým uvolňováním může být podán kdykoli v průběhu dne nezávisle na jídle.

V případě vynechání dávky, má být dávka podána co nejdříve, za předpokladu, že příští pravidelná dávka je plánovaná za 3 nebo více dnů. Následně mohou pacienti obnovit obvyklý dávkovací režim jednou týdně.

Jestliže je dávka vynechána a další pravidelná dávka je plánovaná za 1 nebo 2 dny, pacient si nemá podat vynechanou dávku, ale přípravek Bydureon si má podat následující pravidelný naplánovaný den.

Užívání exenatidu s prodlouženým uvolňováním nevyžaduje další každodenní měření glykemie prováděné pacientem. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonylmočoviny a inzulínu, zejména po zahájení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním a snížení dávky inzulínu. Doporučuje se postupné snižování dávky inzulínu.

Pokud je zahájena jiná léčba snižující hladinu glukózy v krvi po ukončení podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním, mělo by být prodloužené uvolňování exenatidu s prodlouženým uvolňováním vzato do úvahy (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky v závislosti na věku není nutná. Nicméně vzhledem ke snižování renálních funkcí s věkem má být renálním funkcím pacienta věnována pozornost (viz *Porucha funkce ledvin*) (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí úprava dávky.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nedoporučuje podávat pacientům v konečném stádiu renálního selhávání nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrační rychlost [GFR] < 30 ml/min) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších není nutná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje pro děti mladší 10 let (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Subkutánní podání

Exenatid s prodlouženým uvolňováním je určen k aplikaci pacientem. Každé pero má být použito pouze jednou osobou a je určeno k jednorázovému použití.

Před zahájením léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním se důrazně doporučuje, aby pacienti a jejich opatrovníci byli vyškoleni odborným zdravotnickým pracovníkem v aplikaci přípravku. „Pokyny pro uživatele“, které jsou součástí balení přípravku, se musí pečlivě dodržovat.

Jednotlivá dávka musí být aplikována subkutánně do oblasti břicha, stehna nebo zadní části paže ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Při použití s inzulínem se musí podat exenatid s prodlouženým uvolňováním a inzulín jako dvě samostatné injekce.

Pokyny pro přípravu suspenze léčivého přípravku před jeho podáním naleznete v bodě 6.6 a v „Pokynech pro uživatele“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nemá používat u pacientů s diabetes mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním není náhrada za inzulín. U pacientů závislých na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Porucha funkce ledvin

U dialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního selhávání jednotlivé dávky exenatidu s okamžitým uvolňováním zvýšily frekvenci výskytu a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků, exenatid s prodlouženým uvolňováním se proto nedoporučuje podávat pacientům v konečném stádiu renálního selhávání nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min).

Méně často byly spontánně hlášeny případy změny renálních funkcí, včetně zvýšení sérového kreatininu, poruchy funkce ledvin, zhoršení chronického renálního selhání a akutní renální selhání, někdy vyžadující hemodialýzu. K některým z těchto příhod došlo u pacientů se stavy, které mohou ovlivňovat hydrataci, včetně nauzey, zvracení a/nebo průjmu, a/nebo u pacientů užívajících přípravky, u kterých je znám jejich vliv na renální funkce/celkovou hydrataci. Současně podávané přípravky zahrnovaly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty angiotenzinu-II, nesteroidní protizánětlivé přípravky a diuretika. Reverzibilita porušených renálních funkcí byla pozorována při podpůrné léčbě a při vysazení potenciálně působících léčivých přípravků včetně exenatidu.

Závažná gastrointestinální onemocnění

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nebyl hodnocen u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním včetně gastroparézy. Použití přípravku je často spojeno s nežádoucími účinky v oblasti gastrointestinálního traktu, včetně nauzey, zvracení a průjmu. Z tohoto důvodu se exenatid s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním.

Akutní pankreatitida

Použití agonistů GLP-1 je spojeno s rizikem vývoje akutní pankreatitidy. V klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním se akutní pankreatitida vyskytla u 0,3 % pacientů. U exenatidu s prodlouženým uvolňováním byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Při použití podpůrné léčby byl pozorován ústup pankreatitidy, ale velmi vzácně byly hlášeny případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. Pacienti mají být informováni o charakteristických symptomech akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná bolest břicha. V případě podezření na pankreatitidu má být léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním ukončena, pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním nesmí být znovu zahájena. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou pankreatitidy.

Souběžně podávané léčivé přípravky

Souběžné podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním s deriváty D-fenylalaninu (meglitinidy), inhibitory alfa-glukosidázy, inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 nebo jinými agonisty receptoru pro GLP-1 nebylo studováno. Současné podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním a exenatidu s okamžitým uvolňováním (Byetta) nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

Nedostatečná účinnost způsobená protilátkami proti lékům (ADA) u pediatrických pacientů

Pediatrickí pacienti jsou pravděpodobně náchylnější k rozvoji vysokých titrů ADA než dospělí pacienti (viz bod 4.8). Pacienti s vyšším titrem protilátek mohou mít oslabenou odpověď HbA_{1c}.

Komerční testování protilátek proti lékům není dostupné, ale pokud není dosaženo cílené kontroly glykemie i přes potvrzenou compliance pacienta, mají lékaři zvážit alternativní antidiabetickou léčbu bez ohledu na důvod nedostatečné účinnosti přípravku.

Interakce s warfarinem

Spontánně byly hlášeny případy zvýšení INR (International Normalized Ratio), někdy spojené s krvácením, během současného užívání warfarinu a exenatidu (viz bod 4.5).

Hypoglykemie

Výskyt hypoglykemie byl v klinických studiích vyšší při použití exenatidu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci se sulfonylmočovinou. V klinických studiích měli pacienti s mírnou renální insuficiencí užívající kombinaci se sulfonylmočovinou zvýšený výskyt hypoglykemie v porovnání s pacienty s normální renální funkcí. Pro snížení rizika hypoglykemie spojeného s užíváním sulfonylmočoviny má být zvážena redukce dávky sulfonylmočoviny.

Rychlé snížení tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících exenatid bylo pozorováno rychlé snížení hmotnosti o více než 1,5 kg za týden. Takto vysoký hmotnostní úbytek může mít škodlivé důsledky. Pacienti s rychlým hmotnostním úbytkem se mají sledovat na známky a projevy cholelithiázy.

Ukončení léčby

Po ukončení léčby může účinek exenatidu s prodlouženým uvolňováním přetrvávat v závislosti na snižování plazmatických hladin exenatidu až po dobu 10 týdnů. Při výběru jiného léčivého přípravku a nastavení dávky má být toto vzato do úvahy také vzhledem k tomu, že mohou přetrvávat nežádoucí účinky a částečně i účinnost do doby úplného snížení hladin exenatidu.

Pomocné látky

Obsah sodíku: Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné dávce méně než 1 mmol sodíku (23 mg), tj. v podstatě je bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sulfonylmočoviny

Dávkování sulfonylmočoviny může vyžadovat úpravu vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie spojené s terapií sulfonylmočovinou (viz body 4.2 a 4.4).

Vyprazdňování žaludku

Výsledky studie používající paracetamol jako modelové léčivo k hodnocení vyprazdňování žaludku naznačují, že účinek exenatidu s prodlouženým uvolňováním na zpomalení vyprazdňování žaludku je malý a neočekává se, že způsobí klinicky významné snížení rychlosti a rozsahu absorpce současně perorálně podaných léčivých přípravků. Z tohoto důvodu nejsou vyžadovány úpravy dávek léčivých přípravků senzitivních na zpomalení vyprazdňování žaludku.

Po 14týdenní terapii exenatidem s prodlouženým uvolňováním nebyly po podání tablet s obsahem 1000 mg paracetamolu ať už nalačno, nebo po jídle, pozorovány významné změny AUC paracetamolu v porovnání s kontrolním obdobím. C_{max} paracetamolu se snížila o 16 % (nalačno) a o 5 % (po jídle) a t_{max} se zvýšila oproti kontrolnímu období z přibližně 1 hodiny na 1,4 hodiny (nalačno) a na 1,3 hodiny (po jídle).

Byly provedeny následující studie interakcí za použití 10 µg exenatidu s okamžitým uvolňováním, nikoli exenatidu s prodlouženým uvolňováním:

Warfarin

Při podání warfarinu 35 minut po aplikaci exenatidu s okamžitým uvolňováním bylo pozorováno zpoždění t_{max} přibližně o 2 hodiny. Nebyl pozorován žádný klinicky relevantní vliv na C_{max} nebo AUC. Spontánně byly hlášeny případy zvýšení INR během současného užívání warfarinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Během zahájení podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním se má u pacientů užívajících warfarin a/nebo kumarinové deriváty hodnota INR pečlivě monitorovat (viz bod 4.8).

Inhibitory HMG CoA reductázy

Jestliže byl exenatid s okamžitým uvolňováním podán společně s jednorázovou dávkou lovastatinu (40 mg), AUC a C_{\max} lovastatinu byly sníženy o 40 %, resp. 28 % a t_{\max} byl zpožděn asi o 4 hodiny ve srovnání s podáním samotného lovastatinu. V 30týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích nebylo současné podávání exenatidu s okamžitým uvolňováním a inhibitorů HMG CoA reductázy spojeno se stabilními změnami v lipidovém profilu (viz bod 5.1). Ačkoliv není dopředu vyžadována žádná úprava dávky, lipidové profily se mají pravidelně monitorovat.

Digoxin a lisinopril

Ve studiích interakcí účinku exenatidu s okamžitým uvolňováním na digoxin a lisinopril nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na C_{\max} nebo AUC, nicméně bylo pozorováno zpoždění t_{\max} přibližně o 2 hodiny.

Ethinylestradiol a levonorgestrel

Podání kombinovaných perorálních kontraceptiv (30 μ g ethinylestradiolu a 150 μ g levonorgestrelu) hodinu před aplikací exenatidu s okamžitým uvolňováním neovlivnilo AUC, C_{\max} nebo C_{\min} ethinylestradiolu ani levonorgestrelu. Podání perorálních kontraceptiv 35 minut po exenatidu neovlivnilo AUC, ale mělo za následek snížení C_{\max} ethinylestradiolu o 45 % a C_{\max} levonorgestrelu o 27–41 % a prodloužilo t_{\max} o 2 až 4 hodiny v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku. Snížení maximální koncentrace C_{\max} není klinicky významné a úprava dávky perorálních kontraceptiv není nutná.

Pediatrická populace

Interakční studie s exenatidem byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k dlouhému poločasu eliminace exenatidu s prodlouženým uvolňováním mají ženy ve fertilním věku užívat v průběhu léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním antikoncepci. Používání tohoto léčivého přípravku má být ukončeno nejméně 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Případné riziko pro člověka není známo. V průběhu těhotenství nesmí být exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván a doporučuje se podávat inzulín.

Kojení

Není známo, zda se exenatid vylučuje do lidského mateřského mléka. Exenatid s prodlouženým uvolňováním se kojícím ženám nemá podávat.

Fertilita

Studie fertility nebyly u lidí provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Exenatid s prodlouženým uvolňováním má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže je exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván v kombinaci se sulfonylmočovinou, pacienti mají být poučeni o preventivních opatřeních k zabránění hypoglykemie v průběhu řízení nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky u dospělých pacientů byly převážně spojeny s gastrointestinálním traktem (nauzea, která byla nejčastějším nežádoucím účinkem a byla spojena se zahajováním léčby a

postupně se její výskyt snižoval, a průjem). Mimo to se vyskytly také reakce v místě vpichu (pruritus, uzlíky, erytém), hypoglykemie (se sulfonylmočovinou) a bolest hlavy. Většina nežádoucích účinků spojená s podáváním exenatidu s prodlouženým uvolňováním byla mírné až střední intenzity.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků exenatidu s prodlouženým uvolňováním identifikovaných v klinických studiích a ze spontánních hlášení (které nebyly pozorovány v klinickém hodnocení, frekvence není známo) u dospělých pacientů jsou shrnuty níže v tabulce 1.

V klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů zahrnovala základní léčba dietní opatření a pohybová opatření, metformin, sulfonylmočovinu, thiazolidindion, nebo kombinaci perorálních antidiabetik nebo bazální inzulin.

Účinky jsou uvedeny níže za použití terminologie MedDRA a řazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Frekvence četností jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky exenatidu s prodlouženým uvolňováním identifikované v klinických studiích a ze spontánních hlášení u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů/nežádoucí účinek	Frekvence výskytu					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému						
Poléková trombocytopenie						X ⁴
Poruchy jater a žlučových cest						
Cholecystitida			X ⁶			
Cholelitiáza			X ⁶			
Poruchy imunitního systému						
Anafylaktická reakce				X ¹		
Poruchy metabolismu a výživy						
Hypoglykemie (se sulfonylmočovinou)	X ¹					
Hypoglykemie (s inzulinem)		X ^{2,3}				
Snížená chuť k jídlu		X ¹				
Dehydratace			X ¹			
Poruchy nervového systému						
Bolest hlavy		X ¹				
Závrať		X ¹				
Porucha chuti			X ¹			
Gastrointestinální poruchy						
Střevní obstrukce			X ¹			
Akutní pankreatitida (viz bod 4.4)			X ¹			
Nauzea	X ¹					
Zvracení		X ¹				
Průjem	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Bolest břicha		X ¹				
Gastroesofageální refluxní nemoc		X ¹				
Abdominální distenze		X ¹				
Řihání			X ¹			
Zácpa		X ¹				
Plynatost		X ¹				
Zpožděné vyprazdňování žaludku			X ⁵			
Poruchy kůže a podkožní tkáň						
Makulární a papulární vyrážka						X ⁴
Svědění a/nebo kopřivka		X ¹				
Angioneurotický edém						X ⁴
Absces a celulitida v místě vpichu						X ⁴
Nadměrné pocení			X ¹			
Alopecie			X ¹			
Poruchy ledvin a močových cest						
Zhoršená funkce			X ¹			

ledvin včetně akutního selhání ledvin, zhoršení chronického selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšený sérový kreatinin (viz bod 4.4)						
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Svědění v místě aplikace		X ¹				
Únava		X ¹				
Erytém v místě aplikace		X ¹				
Vyrážka v místě aplikace			X ¹			
Astenie		X ¹				
Pocit nervozity				X ¹		
Vyšetření						
Zvýšení hodnot INR (viz bod 4.4)						X ⁴

¹ Frekvence odvozená z databáze dvanácti dokončených dlouhodobých klinických studií účinnosti a bezpečnosti s exenatidem s prodlouženým uvolňováním, celkové n = 2868 (n = 1002 pacientů na sulfonylmočovíně).

² Na základě hypoglykemických příhod, které vedly 1. ke ztrátě vědomí, k záchvatu nebo ke komatu, které bylo možné řešit podáním glukagonu nebo glukózy. NEBO 2. vyžadují pomoc třetí strany z důvodu poruchy vědomí nebo chování a hladina glukózy je < 54 mg/dl (3 mmol/l) NEBO 3. vedly k projevům odpovídajícím hypoglykemii se současnou hladinou glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) před léčbou.

³ Frekvence hlášené z 28týdenní kontrolované léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním jako přídavné léčby k inzulínu glargin (N = 231).

⁴ Frekvence odvozená od dat ze spontánních hlášení pro exenatid s prodlouženým uvolňováním (neznámá četnost).

⁵ Frekvence hlášená z šestnácti ukončených dlouhodobých studií účinnosti a bezpečnosti s exenatidem s prodlouženým uvolňováním n=4086 celkem.

¹¹ Frekvence hlášená z ukončených studií bezpečnosti a účinnosti přípravku BYDUREON (n=3560 celkem); zahrnuje studie DURATION 7 a DURATION 8.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poléková trombocytopenie

V poregistračním období byla u dospělých pacientů hlášena poléková trombocytopenie (DITP) v důsledku protilátek proti trombocytům závislých na exenatidu. DITP je imunitně podmíněná reakce, která je vyvolána na léčivu závislých reaktivních protilátkách proti trombocytům. Tyto protilátky způsobují zničení destiček v přítomnosti senzitivizujícího léčiva.

Hypoglykemie

Incidence hypoglykemie byla u dospělých pacientů vyšší, pokud byl exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván v kombinaci se sulfonylmočovinou (24,0 % vs. 5,4 %) (viz bod 4.4). Ke snížení rizika hypoglykemie spojeného s podáváním sulfonylmočoviny může být zváženo snížení její dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním bylo spojeno se signifikantně nižším výskytem epizod hypoglykemie oproti bazálnímu inzulínu u pacientů užívajících také metformin (3 % vs. 19 %) a u pacientů užívajících metformin společně se sulfonylmočovinou (20 % vs. 42 %).

Většina případů hypoglykemie (99,9 %, n = 649) byla ve všech 12 studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním mírné intenzity a byly vyřešeny perorálním podáním sacharidů.

U jednoho pacienta byla hlášena závažná hypoglykemie s nízkou hodnotou glukózy v krvi (2,2 mmol/l) a vyžadovala pomoc s perorálním podáním sacharidů, kdy došlo k vyřešení příhody.

Když byl exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k bazálnímu inzulinu, nebyla potřebná počáteční úprava dávky inzulinu. Exenatid s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s bazálním inzulinem nevykazoval žádné klinicky významné rozdíly ve výskytu hypoglykemických příhod ve srovnání s inzulinem. Ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a inzulinem nebyly žádné příhody závažné hypoglykemie.

Nauzea

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u dospělých pacientů byla nauzea. U pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním byl obecně hlášen ve 20 % případů výskyt nejméně jedné epizody nauzey ve srovnání s 34 % případů u pacientů s exenatidem s okamžitým uvolňováním. Ve většině případů byla nauzea mírná až středně těžká. U většiny pacientů s nauzeou na počátku léčby se frekvence s dalším pokračováním léčby snižovala.

V 30týdenní kontrolované klinické studii došlo k ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků u 6 % pacientů léčených exenatidu s prodlouženým účinkem, u 5 % pacientů léčených exenatidem s okamžitým uvolňováním.

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vyřazení ze studie byla u obou skupin pacientů nauzea a zvracení. Mezi pacienty léčenými exenatidem s prodlouženým uvolňováním došlo k vyřazení z důvodu nauzey nebo zvracení u méně než 1 % pacientů, u exenatidu s okamžitým uvolňováním u 1 % pacientů.

Reakce v místě vpichu

V průběhu 6měsíční kontrolní fáze klinických studií byly lokální reakce v místě podání u dospělých pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním pozorovány častěji ve srovnání s pacienty léčenými komparátorem (16 % vs. rozmezí 2-7 %). Obecně byly tyto lokální reakce v místě podání mírné a obvykle nevedly k ukončení účasti ve studii. U pacientů mohou být příznaky ošetřením mírněny, zatímco se pokračuje v léčbě. Následující injekce mají být potom podány každý týden do jiného místa. V poregistračním období byly hlášeny případy abscesů a celulitidy v místě vpichu.

Velmi často byly v klinických studiích pozorovány v místě injekce malé podkožní uzlíky, což je následkem známých vlastností mikročástic z PLGA. Většina jednotlivých uzlíků byla asymptomatická, neměla vliv na účast ve studii a vymizela v průběhu 4-8 týdnů.

Imunogenicita

V souladu s potenciálními imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků na bázi proteinů a peptidů se u pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním mohou vytvořit protilátky proti exenatidu. U většiny pacientů, u kterých k tvorbě protilátek došlo, se titr protilátek časem snižoval.

Přítomnost protilátek (vysoký nebo nízký titr) nepredikuje úroveň glykemické kontroly u jednotlivých pacientů.

V klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním mělo na konci studie nízký titr protilátek přibližně 45 % dospělých pacientů. Průměrné procento pacientů s pozitivním titrem protilátek bylo stále ve všech klinických hodnoceních. Úroveň kontroly glykemie (HbA_{1c}) byla u této skupiny celkově srovnatelná jako u skupiny bez nalezených protilátek. Vyšší titr protilátek mělo ve studiích fáze 3 průměrně 12 % pacientů. Úměrně tomu chyběla na konci kontrolovaného období glykemická odpověď na léčbu exenatidem s prodlouženým uvolňováním; glykemická odpověď se neprojevila u 2,6 % pacientů s vyšším titrem protilátek, zatímco u pacientů s negativním nálezem protilátek se odpověď neprojevila u 1,6 %.

U pacientů, u kterých se vytvořily protilátky na exenatid, byla pozorována větší tendence k lokálním reakcím po podání přípravku (např.: zčervenání kůže a svědění), frekvence a typy ostatních nežádoucích příhod byly srovnatelné s pacienty bez protilátek na exenatid.

V 30týdenní a dvou 26týdenních klinických studiích byla u dospělých pacientů léčených přípravkem Bydureon frekvence výskytu potenciálně imunogenních reakcí v místě podání (nejčastěji pruritus s nebo bez erytému) 9 %. Tyto reakce byly méně často pozorovány u pacientů bez protilátek (4 %) ve srovnání s pacienty s přítomností protilátek (13 %), s větším výskytem u pacientů s vyšším titrem protilátek.

Vyšetření vzorků s pozitivním nálezem protilátek neodhalilo signifikantní zkříženou reaktivitu s podobnými endogenními peptidy (glukagon nebo GLP-1).

Rychlé snížení tělesné hmotnosti

V 30týdenní studii došlo k rychlému snížení tělesné hmotnosti v minimálně jednom časovém období u přibližně 3 % dospělých pacientů (n = 4/148) léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním (zaznamenané snížení tělesné hmotnosti v období mezi dvěma následujícími studijními návštěvami větší než 1,5 kg/týden).

Zvýšení srdeční frekvence

Při celkové analýze klinických studií s exenatidem s prodlouženým uvolňováním bylo u dospělých pacientů pozorováno průměrné zvýšení srdeční frekvence (HR) o 2,6 stahu za minutu (bpm) ve srovnání s výchozí hodnotou (74 bpm). U patnácti procent pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním bylo průměrné zvýšení srdeční frekvence $HR \geq 10$ bpm; přibližně 5 % až 10 % subjektů v jiných léčebných skupinách mělo průměrné zvýšení $HR \geq 10$ bpm.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil exenatidu v klinické studii s dospívajícími pacienty a dětmi ve věku 10 let nebo starších (viz bod 5.1) byl podobný profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů.

V pediatrické studii nebyly zaznamenány žádné závažné příhody hypoglykemie.

Během 24týdenního dvojité zaslepeného léčebného období měl jeden pacient (1,7 %) ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a jeden pacient (4,3 %) ve skupině s placebem mírnou hypoglykémii (definovanou jako nezávažná hypoglykemická příhoda, která měla konzistentní příznaky s hypoglykemií a hodnotu glukózy nižší než 3 mmol/l [54 mg/dl] před léčbou příhody). Oba pacienti dostávali inzulín jako základní léčbu.

Další hypoglykemické příhody, epizody, které nesplňovaly hlavní ani vedlejší kritéria, byly hlášeny zkoušejícím u 8 pacientů (13,6 %) a u 1 pacienta (4,3 %) ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním resp. ve skupině s placebem. Z toho 6 pacientů ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 1 pacient ve skupině s placebem dostávali inzulín jako základní léčbu.

V pediatrické studii byl maximální titr protilátek získaný kdykoli během studie nízký (< 625) u přibližně 30 % pacientů a vysoký (≥ 625) u přibližně 63 % pacientů. Procento pacientů s pozitivními titry protilátek dosáhlo vrcholu přibližně ve 12. týdnu. Jak studie pokračovala do 52. týdne, procento pacientů s vysokými titry se snížilo (31 %) a procento pacientů s nízkými titry (40 %) se zvýšilo. Pacienti s vyšším titrem protilátek mohou mít oslabenou odpověď HbA_{1c} (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Projevy předávkování exenatidem (založené na klinických studiích exenatidu s okamžitým uvolňováním) zahrnovaly závažnou nauzeu, silné zvracení a rychlé snížení koncentrace glukózy

v krvi. V případě předávkování má být s ohledem na pacientovy klinické projevy a příznaky zahájena odpovídající podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ01.

Mechanismus účinku

Exenatid je agonista receptoru peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1), který vykazuje některé antihyperglykemické účinky jako peptid podobný glukagonu 1 (glucagon-like peptid-1, GLP-1). Sekvence aminokyselin exenatidu se částečně překrývá se sekvencí lidského GLP-1. U exenatidu se prokázala vazba a aktivace známého lidského GLP-1 receptoru *in vitro*, mechanismus účinku je zprostředkován cyklickou AMP a/nebo dalšími nitrobuňečnými signálními cestami.

Exenatid zvyšuje, v závislosti na hladině glukózy, sekreci inzulínu v beta-buňkách pankreatu. Se snižováním koncentrace glukózy klesá i produkce inzulínu. Při podávání exenatidu v kombinaci se samotným metforminem a/nebo thiazolidindionem nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu hypoglykemie v porovnání s placebem v kombinaci s metforminem a/nebo thiazolidindionem, což může být způsobeno tímto glukózo-dependentním inzulinotropním mechanismem účinku (viz bod 4.4).

Exenatid potlačuje sekreci glukagonu, jejíž nepřiměřené zvýšení je známé u diabetu 2. typu. Nižší hladiny glukagonu vedou ke snížení tvorby glukózy v játrech. Exenatid však nemá vliv na normální reakci glukagonu a dalších hormonů v odpovědi na hypoglykémii.

Exenatid zpomaluje vyprazdňování žaludečního obsahu a snižuje tedy rychlost absorpce glukózy z potravy do krevního oběhu.

Bylo prokázáno, že podání exenatidu snižuje příjem potravy prostřednictvím snížené chuti k jídlu a zvýšením pocitu sytosti.

Farmakodynamické účinky

Exenatid zlepšuje kontrolu glykemie prostřednictvím trvalého působení, kdy snižuje postprandiální hladiny glukózy i hladiny glukózy nalačno u pacientů s diabetem 2. typu. Na rozdíl od přirozeného GLP-1, má exenatid s prodlouženým uvolňováním u člověka farmakokinetický a farmakodynamický profil vhodný pro podání jednou týdně.

Farmakodynamická studie exenatidu prokázala u pacientů s diabetem 2. typu (n = 13) obnovení první fáze sekrece inzulínu a zlepšení sekrece inzulínu ve druhé fázi jako odpověď na intravenózní bolus glukózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky dlouhodobých klinických studií exenatidu s prodlouženým uvolňováním jsou uvedeny níže, tyto klinické studie zahrnovaly 1356 dospělých osob léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním, 52 % mužů a 48 % žen, 230 osob (17 %) bylo ve věku \geq 65 let.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná kardiovaskulární „outcome“ studie (EXSCCEL) dále zahrnovala 14 752 dospělých subjektů s diabetem 2. typu a s jakoukoli úrovní kardiovaskulárního rizika při zařazení do běžné standardní péče.

Kontrola glykemie

Ve dvou studiích byl exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg u dospělých pacientů podáván jednou týdně srovnáván s 5 μ g exenatidu s okamžitým uvolňováním dvakrát denně následovaného

10 µg exenatidu s okamžitým uvolňováním dvakrát denně. Délka trvání jedné studie byla 24 týdnů (n = 252) a druhé 30 týdnů (n = 295), následovaných nezasklepeným pokračováním v délce dalších 7 let, kdy všichni pacienti užívali exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg podávaný jednou týdně (n = 258). V obou hodnoceních bylo snížení HbA_{1c} zjevné v obou léčebných skupinách již při prvním měření HbA_{1c} po zahájení léčby (týden 4 nebo 6).

Podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním vedlo ke statisticky významnému snížení HbA_{1c} ve srovnání s pacienty užívajícími exenatid s okamžitým uvolňováním (tabulka 2).

Klinicky významný účinek exenatidu s prodlouženým uvolňováním a exenatidu s okamžitým uvolňováním na HbA_{1c} byl v obou studiích pozorován bez ohledu na druh základní antidiabetické terapie.

V těchto dvou klinických studiích dosáhlo snížení HbA_{1c} na hodnoty ≤ 7 % nebo < 7 % klinicky a statisticky významně více subjektů na exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s exenatidem s okamžitým uvolňováním (p < 0,05; resp. p = < 0,0001).

Obě skupiny pacientů užívajících exenatid s prodlouženým uvolňováním a exenatid s okamžitým uvolňováním dosáhly snížení tělesné hmotnosti oproti počátečním hodnotám, ačkoli rozdíl mezi oběma rameny nebyl významný.

V nekontrolovaném pokračování studie dosáhli hodnotitelní pacienti, kteří byli převedeni z exenatidu s okamžitým uvolňováním na exenatid s prodlouženým uvolňováním v 30. týdnu (n = 121) stejného zlepšení HbA_{1c} o -2,0 % v 52. týdnu ve srovnání s výchozím stavem, jako pacienti léčení exenatidem s prodlouženým uvolňováním. Všem pacientům, kteří dokončili účast v 7letém nekontrolovaném pokračování studie (n = 122 z 258 pacientů, kteří byli zahrnuti v pokračovací fázi), se hodnota HbA_{1c} v průběhu času od 52. týdne postupně zvyšovala, ale přesto byla nižší ve srovnání s výchozí hodnotou po 7 letech (-1,5 %). Váhový úbytek byl u těchto pacientů trvalý po dobu 7 let.

Tabulka 2: Výsledky dvou klinických hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním oproti exenatidu s okamžitým uvolňováním v kombinaci s dietou a cvičením samotným, metforminem a/nebo sulfonylmočovinou a metforminem a/nebo thiazolidindionem (intent-to-treat pacienti).

24týdenní studie	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Exenatid s okamžitým uvolňováním 10 µg dvakrát denně
N	129	123
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,4
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} < 7 %	58	30
Změna v plazmatické hladině glukózy nalačno (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	97	94
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30týdenní studie		
N	148	147
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)

Průměrný rozdíl ve změně oproti výchozí hodnotě mezi léčbami (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Změny hladiny glukózy v plazmě nalačno (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	102	102
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE=standardní chyba, CI=interval spolehlivosti, * p< 0,05, **p< 0,0001

Ve 26týdenní studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním srovnáván s inzulinem glargin podávaným dospělým pacientům jednou denně. Ve srovnání s léčbou inzulinem glargin prokázal exenatid s prodlouženým uvolňováním významnější změnu HbA_{1c}, významné snížení průměrné tělesné hmotnosti a jeho podávání bylo spojeno s menším počtem hypoglykemických příhod (tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky 26týdenního klinického hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s inzulinem glargin v kombinaci s metforminem samotným nebo metforminem a sulfonylmočovinou (intent to treat pacienti).

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Inzulin glargin¹
N	233	223
Průměr HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Změny hladiny glukózy v séru nalačno (mmol/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	91	91
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE=standardní chyba, CI=interval spolehlivosti, * p<0,05

¹Inzulin glargin byl dávkován tak, aby se cílová koncentrace glukózy pohybovala v rozmezí od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 až 100 mg/dl). Průměrná dávka inzulínu glargin byla na začátku léčby 10,1 IU/den a zvýšila se na 31,1 IU/den u pacientů léčených inzulinem glargin.

Výsledky 156týdenní byly v souladu s výsledky již dříve publikovanými ve 26týdenní zprávě. Léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s léčbou inzulinem glarginem trvale významně zlepšovala glykemickou kontrolu a kontrolu tělesné hmotnosti. Bezpečnostní údaje po 156 týdnech byly v souladu s výsledky hlášenými po 26 týdnech.

Ve 26týdenní studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním srovnáván s maximálními dávkami sitagliptinu a pioglitazonu u dospělých pacientů užívajících také metformin. Ve všech léčebných skupinách došlo k významnému snížení HbA_{1c} ve srovnání s počáteční hodnotou. U exenatidu s prodlouženým uvolňováním byla prokázána superiorita oproti sitagliptinu i pioglitazonu s ohledem na změnu HbA_{1c} ve srovnání s počáteční hodnotou.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal významně vyšší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání se sitagliptinem. U pacientů užívajících pioglitazon došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky 26týdenního klinického hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se sitagliptinem a pioglitazonem v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti).

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Průměr HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,6	8,5	8,5
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) pioglitazon	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Změny hladiny glukózy v séru nalačno (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	89	87	88
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) pioglitazon	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE=standardní chyba, CI=interval spolehlivosti, * p < 0,05, **p < 0,0001

Ve 28týdenní dvojitě zaslepené studii byla u dospělých pacientů srovnávána kombinace exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. samotným dapagliflozinem u subjektů užívajících také metformin. Ve všech léčebných skupinách se snížila hladina HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina léčená exenatidem s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinem vykazovala větší snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. samotným dapagliflozinem (tabulka 5).

Kombinace exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s oběma léčivými přípravky podávanými samostatně (tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky jedné 28týdenní studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu ve srovnání s podáním samotného exenatidu s prodlouženým uvolňováním, resp. dapagliflozinu, v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	9,3	9,3	9,3
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbami kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Průměrná změna hladiny plazmatické glukózy nalačno ve srovnání s výchozí hodnotou (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Průměrná změna postprandiální hladiny plazmatické glukózy 2 hodiny po jídle ve srovnání s výchozí hodnotou (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Průměra tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	92	89	91
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou mezi léčbou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=jednou týdně, QD=jednou denně, SE=standardní odchylka, CI=interval spolehlivosti, N=počet pacientů.

^a Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry)) a rozdíl(y) změn mezi léčebnými skupinami ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnů jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, region, stratifikaci podle výchozí hodnoty HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci léčby a týdne jako fixní faktory a výchozí hodnotu jako kovarianční faktor.

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

Všechny hodnoty p jsou p hodnoty upravené na multiplicitu.

Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Ve 28týdenní dvojitě zaslepené studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů přidán k inzulínu glargin samotný nebo s metforminem a srovnáván s placebem přidáním k inzulínu glargin samostatně nebo s metforminem. Dávkování inzulínu glargin bylo cíleno na dosažení hladiny glukózy v plazmě nalačno v rozmezí 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 99 mg/dl). Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal ve 28. týdnů superioritu ve srovnání s placebem při snižování HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou (tabulka 6). Ve 28. týdnů prokázal exenatid s prodlouženým uvolňováním superioritu při snižování tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky 28týdenní studie s exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s placebem v kombinaci s inzulínem glargin samotným nebo s metforminem (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg + inzulín glargin^a	Placebo + inzulín glargin^a
N	230	228
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,5
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	94	94
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou u 2hodinové postprandiální plazmatické hladiny glukózy (mmol/l) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = počet pacientů v každé léčebné skupině, SE = standardní odchylka, CI = interval spolehlivosti, hodnota *p < 0,001 (upravená na multiplicitu).

^a Průměrná změna nejmenších čtverců (LS) průměrné denní dávky inzulínu byla 1,6 jednotky ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 3,5 jednotky ve skupině s placebem.

^b Upravené LS průměry a rozdíl(y) změny v léčebných skupinách ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnů vychází ze smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM), který zahrnuje léčbu, geografickou oblast, stratifikaci podle výchozí hodnoty HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), stratifikaci podle výchozího použití sulfonylmočoviny (SU) (ano vs. ne), týden a týden v interakci s léčbou jako fixní faktory a výchozí hodnotu jako kovarianční faktor. Absolutní změna 2hodinové postprandiální plazmatické hladiny glukózy ve 28. týdnů je modelována podobně pomocí ANCOVA.

^c Všichni pacienti bez konečných hodnot jsou považováni za nereagující na léčbu.

^d Po standardním testu na toleranci jídla.

Analýzy nezahrnují měření po záchranné léčbě a po předčasném přerušení studijní léčby.

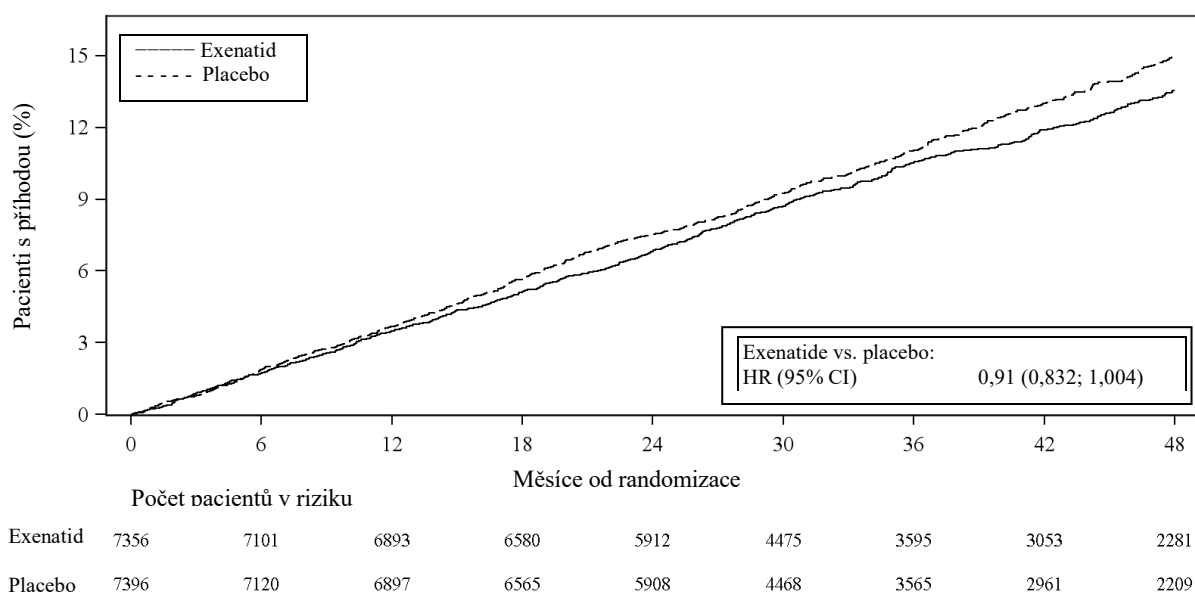
Kardiovaskulární hodnocení

Studie EXSCEL byla účelová kardiovaskulární (CV) „outcome“ studie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a jakoukoli úrovní CV rizika. Celkem bylo randomizováno 14 752 pacientů v poměru 1:1 k používání exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně, nebo k používání placeba, které bylo přidáno ke stávající standardní péči, která mohla zahrnovat inhibitory SGLT2. Pacienti byli sledováni jako v běžné klinické praxi po dobu 38,7 měsíce (medián) a trváním léčby 27,8 měsíce (medián). Zdravotní stav pacientů byl znám na konci studie u 98,9 % pacientů ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. u 98,8 % pacientů ve skupině s placebem. Průměrný věk při vstupu do studie byl 62 let (u 8,5 % pacientů ≥ 75 let). Přibližně 62 % pacientů byli muži. Průměrný BMI byl 32,7 kg/m² a průměrná doba trvání onemocnění diabetem byla 13,1 let. Průměrná hodnota HbA_{1c} byla 8,1 %. Přibližně 49,3 % pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrační rychlost [eGFR] ≥ 60 až ≤ 89 ml/min/1,73 m²) a 21,6 % pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Celkem 26,9 % pacientů nemělo žádnou předchozí CV příhodu, 73,1 % pacientů mělo alespoň jednu předchozí CV příhodu.

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) ve studii EXSCEL byl čas do první potvrzené velké kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí na podkladě kardiovaskulárních (CV) příčin, nefatální infarkt myokardu (MI) nebo nefatální cévní mozková příhoda. Úmrtí z jakékoli příčiny byla původně sekundárním posuzovaným cílovým parametrem.

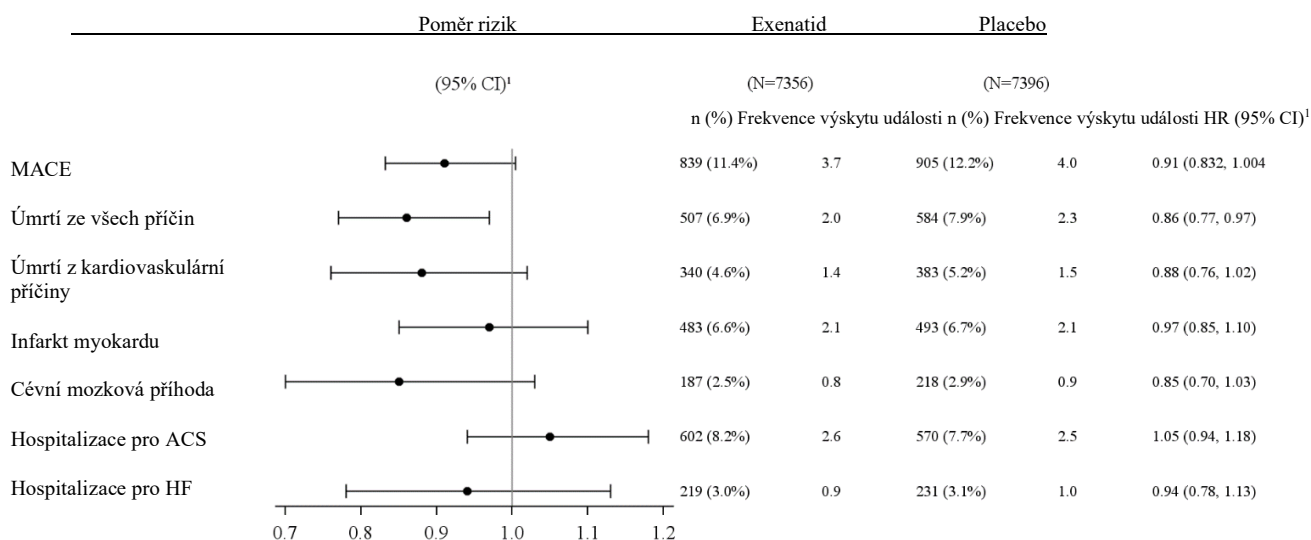
Exenatid s prodlouženým uvolňováním nezvýšil riziko kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve srovnání s placebem, jestliže byl přidán ke stávající standardní péči (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; $p < 0,001$ pro noninferioritu) viz obrázek 1. V předem plánované analýze podskupin ve studii EXSCEL bylo HR pro MACE 0,86 (95% CI: 0,77-0,97) u pacientů s výchozí hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a 1,01 (95% CI: 0,86-1,19) u pacientů s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Výsledky primárních kompozitních a sekundárních kardiovaskulárních cílových parametrů jsou uvedeny na obrázku 2.

Obrázek 1: Čas do první prokázané MACE (pacienti intent to treat)



HR=poměr rizik, CI=interval spolehlivosti

Obrázek 2: Graf podle Foresta: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů (pacienti intent to treat)



<-ve prospěch exenatidu -ve prospěch placeba ->

ACS = akutní koronární syndrom; CI = interval spolehlivosti; CV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; HR = poměr rizik; MACE = velká kardiovaskulární příhoda; MI = infarkt myokardu; n = počet pacientů s příhodou; N = počet pacientů v léčebné skupině.

¹ HR (aktivní/placebo) a CI jsou vypočteny podle Coxova regresního modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle předchozí CV příhody a s léčebnou skupinou pouze jako vysvětlující proměnnou.

Potřeba další antihyperglykemické léčby byla ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním nižší o 33 % (výskyt upravený na expozici 10,5 na 100 pacientoroků) ve srovnání s placebovou skupinou (výskyt upravený na expozici 15,7 na 100 pacientoroků). V průběhu trvání studie bylo pozorováno snížení hodnoty HbA_{1c} s celkovým rozdílem mezi léčbami -0,53 % (exenatid s prodlouženým uvolňováním vs. placebo).

Tělesná hmotnost

Snížení tělesné hmotnosti oproti počátečním hodnotám bylo pozorováno ve všech klinických hodnoceních exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Toto snížení bylo pozorováno ve 4 komparátorech kontrolovaných studiích u pacientů užívajících exenatid s prodlouženým uvolňováním bez ohledu na to, zda se u nich vyskytovala nevolnost nebo ne, ačkoli snížení bylo větší ve skupině pacientů s nauzeou (průměrné snížení o -2,9 kg až -5,2 kg v přítomnosti nauzey oproti -2,2 kg až -2,9 kg bez nauzey).

Ve 4 komparátorech kontrolovaných studiích se pohyboval podíl pacientů, u kterých došlo ke snížení tělesné hmotnosti i HbA_{1c}, od 70 do 79 % (podíl pacientů u kterých došlo ke snížení HbA_{1c} se pohyboval od 88 do 96 %).

Plazmatické/sérové hladiny glukózy

Léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k signifikantnímu snížení plazmatických/sérových hladin glukózy nalačno, tato snížení byla pozorována již po 4 týdnech. V placebem kontrolované studii s inzulínem glargin byla změna plazmatické hladiny glukózy nalačno ve 28. týdně ve srovnání s výchozí hodnotou -0,7 mmol/l ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a -0,1 mmol/l ve skupině s placebem. Byla pozorována také další snížení postprandiálních koncentrací. Zlepšení hladin glukózy nalačno přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

Funkce beta-buněk

Klinická hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ukázala při použití homeostatického modelu (HOMA-B) zlepšení funkce beta-buněk. Tyto účinky na funkci beta-buněk byly trvalé po dobu 52 týdnů.

Krevní tlak

Ve čtyřech komparátorech kontrolovaných klinických hodnoceních exenatidu s prodlouženým uvolňováním bylo pozorováno snížení systolického krevního tlaku (2,9 mmHg až 4,7 mmHg). Ve 30týdenním srovnávacím klinickém hodnocení s exenatidem s okamžitým uvolňováním exenatid s prodlouženým uvolňováním i exenatid s okamžitým uvolňováním signifikantně snižoval systolický krevní tlak oproti výchozím hodnotám ($4,7 \pm 1,1$ mmHg, resp. $3,4 \pm 1,1$ mmHg), rozdíl mezi oběma rameny nebyl významný. Zlepšení krevního tlaku bylo trvalé po dobu 52 týdnů.

V placebem kontrolované studii s inzulinem glargin byla ve 28. týdnu změna systolického krevního tlaku ve srovnání s výchozí hodnotou $-2,6$ mmHg ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a $-0,7$ mmHg ve skupině s placebem.

Léčba kombinací exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinem ve 28. týdnu vedla k významné změně průměrného snížení hodnoty systolického krevního tlaku o $-4,3 \pm 0,8$ mmHg ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$), resp. se samotným dapagliflozinem $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Hladiny lipidů nalačno

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nemá negativní vliv na lipidové parametry.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně nebo placebo byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami u dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších s diabetem 2. typu léčených dietou a cvičením samotným nebo v kombinaci se stabilní dávkou perorálních antidiabetik a/nebo inzulinu. Exenatid s prodlouženým uvolňováním byl ve snižování HbA_{1c} po 24 týdnech lepší než placebo (tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky jedné 24týdenní studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním oproti placebu u dospívajících a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW	Placebo QW
Intent-to-treat populace (n)	58	24
Průměrná HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,11	8,22
Změna od výchozí hodnoty (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Průměrná plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)		
Výchozí hodnota	9,24	9,08
Změna od výchozí hodnoty (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Průměrná tělesná hodnota (kg)		
Výchozí hodnota	100,33	96,96
Změna od výchozí hodnoty (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW	Placebo QW
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Podíl dosahující HbA_{1c} <7,0%	31,0 %	8,3 %
Podíl dosahující HbA_{1c} ≤6,5%	19,0 %	4,2 %
Podíl dosahující HbA_{1c} <6,5%	19,0 %	4,2 %

*p=0,012

^a Upravený průměr nejmenších čtverců a rozdíl v léčebné skupině ve změně od výchozích hodnot při každé návštěvě jsou modelovány pomocí MMRM zahrnující léčebnou skupinu, region, návštěvu, interakci léčebné skupiny a návštěvy, výchozí hodnotu HbA_{1c} a výchozí hodnotu HbA_{1c} podle interakce při návštěvě jako fixní efekty, s použitím nestrukturované kovarianční matice.

^b Upravený průměr LS a rozdíl v léčebné skupině ve změně od výchozích hodnot při každé návštěvě jsou modelovány pomocí MMRM zahrnující léčebnou skupinu, region, návštěvu, interakci léčebné skupiny a návštěvy, výchozí hodnotu, screening HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %) a výchozí hodnotu podle interakce při návštěvě jako fixní efekty pomocí nestrukturované kovarianční matice.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce exenatidu je ovlivněna vlastnostmi lékové formy exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Po absorpci do krevního oběhu je exenatid distribuován a eliminován v souladu s jeho známými farmakokinetickými vlastnostmi (tak jak je popsáno v tomto bodu).

Absorpce

Po podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg přesáhly průměrné koncentrace exenatidu minimální účinné koncentrace (~ 50 pg/ml) v průběhu 2 týdnů s postupným zvyšováním průměrné plazmatické koncentrace exenatidu v průběhu 6 až 7 týdnů. Následně bylo dosaženo koncentrace exenatidu přibližně 151-265 pg/ml indikující dosažení rovnovážného stavu. Rovnovážné koncentrace exenatidu jsou udržovány v průběhu týdenního intervalu mezi dávkami s minimálními výkyvy nahoru či dolů od této průměrné terapeutické koncentrace.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem exenatidu po subkutánním podání jednorázové dávky exenatidu je 28 litrů.

Biotransformace a eliminace

Neklinické studie ukázaly, že exenatid je eliminován převážně glomerulární filtrací s následnou proteolytickou degradací. V klinických studiích je průměrná zdánlivá clearance exenatidu 9 l/h. Tyto farmakokinetické parametry exenatidu jsou nezávislé na dávce. Střední plazmatické koncentrace exenatidu klesnou pod detekovatelnou hranici přibližně za 10 týdnů po ukončení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické populační analýzy pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg, naznačují zvýšení systémové expozice o 74 % a 23 % (odhad střední hodnoty v každé skupině) u pacientů se středně těžkou (N = 10) a lehkou (N = 56) poruchou funkce ledvin, ve srovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi (N = 84).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné farmakokinetické studie. Exenatid je primárně eliminován ledvinami, proto se neočekává, že by jaterní dysfunkce ovlivňovala koncentrace exenatidu v krvi.

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost nemají na farmakokinetiku exenatidu klinicky významný vliv.

Starší pacienti

Data o starších pacientech jsou omezená, nenaznačují však žádné výrazné změny v expozici exenatidu s rostoucím věkem až do věku 75 let.

Ve farmakokinetické studii exenatidu s okamžitým uvolňováním u pacientů s diabetem 2. typu vedlo podávání exenatidu (10 µg) k průměrnému zvýšení celkové plochy pod křivkou exenatidu o 36 % u 15 starších subjektů ve věku 75-85 let ve srovnání s 15 subjekty ve věku 45-65 let pravděpodobně z důvodu snížené renální funkce u starší věkové skupiny (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická analýza u dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu s nízkým titrem ADA prokázala, že podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním (2 mg) vedlo k podobné expozici pozorované u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity provedené s exenatidem s okamžitým uvolňováním, nebo exenatidem s prodlouženým uvolňováním, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U laboratorních potkanů a myší, kterým byly podávány dlouhodobě působící agonisté receptoru pro GLP-1, byly pozorovány nádory štítné žlázy. Ve 2leté studii karcinogenity u laboratorních potkanů s exenatidem s prodlouženým uvolňováním byl pozorován zvýšený výskyt C-buněk adenomů a C-buněk karcinomů v dávkách ≥ 2 násobku systémové expozice u člověka na základě AUC. Klinický význam těchto nálezů není v současné době známý.

Ve všech dosud provedených neklinických studiích, včetně rozsáhlých vyšetřovacích studií, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (akutní ani chronické) na strukturu nebo funkci pankreatu, včetně exokrinní funkce pankreatu.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na plodnost nebo těhotenství, vysoké dávky exenatidu způsobovaly poruchy vývoje kostry a zpomalení fetálního a neonatálního růstu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy
chlorid sodný
polysorbát 20
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
voda pro injekci
hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci suspenze

Suspenze musí být aplikována okamžitě po smísení prášku a rozpouštědla.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Před použitím mohou být pera uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů. Na konci této doby se musí pera použít nebo zlikvidovat.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání přípravku po smísení viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno pero s dvojitou komorou obsahuje prášek s exenatidem a rozpouštědlo ve skleněném zásobníku Typu I na jedné straně uzavřeném pryžovým chlorobutylovým uzávěrem a hliníkovým pertlem a na druhé straně chlorobutylovým pryžovým pístem. Obě komory jsou odděleny druhým chlorobutylovým pryžovým pístem. Spolu s perem je dodávána jedna injekční jehla. V krabičce je též jedna náhradní jehla. Používejte pouze injekční jehly dodávané s perem.

Balení obsahující 4 předplněná pera nebo multipack obsahující 12 (3 balení po 4) předplněných per pro jednorázové podání.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Předplněné pero je určeno pro jednorázové použití.

Pero musí být vyjmutο z chladničky nejméně 15 minut před podáním injekce. Prášek, který je obsažen v jedné komoře předplněného pera, musí být smísen s rozpouštědlem z druhé komory předplněného pera. Před použitím se rozpouštědlo vizuálně zkontroluje. Rozpouštědlo může být použito pouze v případě, že je čiré a neobsahuje žádné částice. Po rekonstituci suspenze lze směs použít pouze tehdy, je-li směs skoro bílá až bílá a zakalená. Další informace o suspenzi a podání viz Příbalová informace a Pokyny pro uživatele.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se aplikuje subkutánně ihned po smísení prášku a rozpouštědla.

Použijte pouze zakázkové injekční jehly dodané spolu s perem.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nesmí použít, pokud byl zmrazen.

Pacient má být poučen o bezpečné likvidaci pera po každé aplikaci, s jehlou stále nasazenou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/696/003-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. června 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg v 0,85ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru (BCise).

Bílá až téměř bílá neprůhledná suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bydureon je indikován u dospělých pacientů, dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie v kombinaci s jinými léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy včetně bazálního inzulínu, jestliže používaná léčba společně s dietními opatřeními a fyzickou aktivitou neposkytuje dostatečnou glykemickou kontrolu.

Výsledky studie s ohledem na kombinace, účinky na glykemickou kontrolu a kardiovaskulární příhody a studijní populaci viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg exenatidu podaná jednou týdně.

U pacientů převáděných z exenatidu s okamžitým uvolňováním (Byetta) na exenatid s prodlouženým uvolňováním (Bydureon nebo Bydureon BCise) může dojít k přechodnému zvýšení hladiny glukózy v krvi, která se zpravidla upraví během prvních čtyř týdnů po zahájení léčby. Pacienti, kteří přecházejí mezi přípravky s exenatidem s prodlouženým uvolňováním (Bydureon nebo Bydureon BCise), tak mohou učinit bez toho, že by došlo k ovlivnění koncentrace glukózy v krvi.

Jestliže je exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k léčbě metforminem a/nebo thiazolidindionem, je možné pokračovat v dosavadní dávce metforminu a/nebo thiazolidindionu. Jestliže je přidán k sulfonylmočovině, má být zváženo snížení dávky sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná léčba s thiazolidindionem byla studována pouze u dospělých pacientů.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se podává jednou týdně ve stejný den. Tento den podání může být v případě potřeby změněn, pokud byla poslední dávka podána nejméně před třemi dny. Exenatid s prodlouženým uvolňováním může být podán kdykoli v průběhu dne nezávisle na jídle.

V případě vynechání dávky, má být dávka podána co nejdříve, za předpokladu, že příští pravidelná dávka je plánovaná za 3 nebo více dnů. Následně mohou pacienti obnovit obvyklý dávkovací režim jednou týdně.

Jestliže je dávka vynechána a další pravidelná dávka je plánovaná za 1 nebo 2 dny, pacient si nemá podat vynechanou dávku, ale exenatid s prodlouženým uvolňováním si má podat v následující pravidelný naplánovaný den.

Užívání exenatidu s prodlouženým uvolňováním nevyžaduje další každodenní měření glykemie prováděné pacientem. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonylmočoviny a inzulínu, zejména po zahájení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním a snížení dávky inzulínu. Doporučuje se postupné snižování dávky inzulínu.

Pokud je zahájena jiná léčba snižující hladinu glukózy v krvi po ukončení podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním, má se vzít prodloužený účinek přípravku v úvahu (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky v závislosti na věku není nutná. Nicméně vzhledem ke snižování renálních funkcí s věkem má být renálním funkcím pacienta věnována pozornost (viz Porucha funkce ledvin) (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí úprava dávky.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nedoporučuje podávat pacientům v konečném stádiu renálního selhávání nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrační rychlost [GFR] < 30 ml/min) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších není nutná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje pro děti mladší 10 let (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Subkutánní podání

Exenatid s prodlouženým uvolňováním je určen k aplikaci pacientem. Každé pero má být použito pouze jednou osobou a je určeno k jednorázovému použití.

Před zahájením léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním se důrazně doporučuje, aby pacienti a jejich opatrovníci byli vyškoleni odborným zdravotnickým pracovníkem v aplikaci přípravku. „Pokyny pro uživatele“, které jsou součástí balení přípravku, se musí pečlivě dodržovat.

Jednotlivá dávka musí být aplikována subkutánně do oblasti břicha, stehna nebo zadní části paže ihned po přípravě suspenze.

Při použití s inzulínem se musí podat exenatid s prodlouženým uvolňováním a inzulín jako dvě samostatné injekce.

Pokyny pro přípravu suspenze léčivého přípravku před jeho podáním naleznete v bodě 6.6 a v „Pokynech pro uživatele“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nemá používat u pacientů s diabetes mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním není náhrada za inzulín. U pacientů závislých na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Porucha funkce ledvin

U dialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního selhávání jednotlivé dávky exenatidu s okamžitým uvolňováním zvýšily frekvenci výskytu a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků, exenatid s prodlouženým uvolňováním se proto nedoporučuje podávat pacientům v konečném stádiu renálního selhávání nebo s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min).

Méně často byly spontánně hlášeny případy změny renálních funkcí, včetně zvýšení sérového kreatininu, poruchy funkce ledvin, zhoršení chronického renálního selhání a akutní renální selhání, někdy vyžadující hemodialýzu. K některým z těchto příhod došlo u pacientů se stavy, které mohou ovlivňovat hydrataci, včetně nauzey, zvracení a/nebo průjmu, a/nebo u pacientů užívajících přípravky, u kterých je znám jejich vliv na renální funkce/celkovou hydrataci. Současně podávané přípravky zahrnovaly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty angiotenzinu-II, nesteroidní protizánětlivé přípravky a diuretika. Reverzibilita porušených renálních funkcí byla pozorována při podpůrné léčbě a při vysazení potenciálně působících léčivých přípravků včetně exenatidu.

Závažná gastrointestinální onemocnění

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nebyl hodnocen u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním včetně gastroparézy. Použití přípravku je často spojeno s nežádoucími účinky v oblasti gastrointestinálního traktu, včetně nauzey, zvracení a průjmu. Z tohoto důvodu se tento léčivý přípravek nedoporučuje u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním.

Akutní pankreatitida

Použití agonistů GLP-1 je spojeno s rizikem vývoje akutní pankreatitidy. V klinických studiích s přípravkem Bydureon BCise se akutní pankreatitida vyskytla u 0,4 % pacientů. U exenatidu s prodlouženým uvolňováním byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Při použití podpůrné léčby byl pozorován ústup pankreatitidy, ale velmi vzácně byly hlášeny případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. Pacienti mají být informováni o charakteristických symptomech akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná bolest břicha. V případě podezření na pankreatitidu má být léčba tímto léčivým přípravkem ukončena, pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba tímto léčivým přípravkem nesmí být znovu zahájena. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou pankreatitidy.

Souběžně podávané léčivé přípravky

Souběžné podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním s deriváty D-fenylalaninu (meglitinidy), inhibitory alfa-glukosidázy, inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 nebo jinými agonisty receptoru pro GLP-1 nebylo studováno. Souběžné podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním a exenatidu s okamžitým uvolňováním nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

Nedostatečná účinnost způsobená protilátkami proti lékům (ADA) u pediatrických pacientů

Pediatrickí pacienti jsou pravděpodobně náchylnější k rozvoji vysokých titrů ADA než dospělí pacienti (viz bod 4.8). Pacienti s vyšším titrem protilátek mohou mít oslabenou odpověď HbA_{1c}.

Komerční testování protilátek proti lékům není dostupné, ale pokud není dosaženo cílené kontroly glykemie i přes potvrzenou compliance pacienta, mají lékaři zvážit alternativní antidiabetickou léčbu bez ohledu na důvod nedostatečné účinnosti přípravku.

Interakce s warfarinem

Spontánně byly hlášeny případy zvýšení INR (International Normalized Ratio), někdy spojené s krvácením, když byl warfarin podáván souběžně s exenatidem (viz bod 4.5).

Hypoglykemie

Výskyt hypoglykemie byl v klinických studiích vyšší při použití exenatidu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci se sulfonylmočovinou. V klinických studiích měli pacienti s mírnou renální insuficiencí užívající kombinaci se sulfonylmočovinou zvýšený výskyt hypoglykemie v porovnání s pacienty s normální renální funkcí. Pro snížení rizika hypoglykemie spojeného s užíváním sulfonylmočoviny má být zvážena redukce dávky sulfonylmočoviny.

Rychlé snížení tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících exenatid bylo pozorováno rychlé snížení hmotnosti o více než 1,5 kg za týden. Takto vysoký hmotnostní úbytek může mít škodlivé důsledky. Pacienti s rychlým hmotnostním úbytkem mají být pečlivě sledováni na známky a příznaky cholelithiázy.

Ukončení léčby

Po ukončení léčby může účinek přípravku Bydureon přetrvávat v závislosti na snižování plazmatických hladin exenatidu až po dobu 10 týdnů. Při výběru jiného léčivého přípravku a nastavení dávky má být toto vzato do úvahy také vzhledem k tomu, že mohou přetrvávat nežádoucí účinky a částečně i účinnost do doby úplného snížení hladin exenatidu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sulfonylmočovina

Dávkování sulfonylmočoviny může vyžadovat úpravu vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie spojené s terapií sulfonylmočovinou (viz body 4.2 a 4.4).

Vyprazdňování žaludku

Výsledky studie používající paracetamol jako modelové léčivo k hodnocení vyprazdňování žaludku naznačují, že účinek exenatidu s prodlouženým uvolňováním na zpomalení vyprazdňování žaludku je malý a neočekává se, že způsobí klinicky významné snížení rychlosti a rozsahu absorpce současně perorálně podaných léčivých přípravků. Z tohoto důvodu nejsou vyžadovány úpravy dávek léčivých přípravků senzitivních na zpomalení vyprazdňování žaludku.

Po 14týdenní terapii exenatidem s prodlouženým uvolňováním nebyly po podání tablet s obsahem 1000 mg paracetamolu ať už nalačno, nebo po jídle, pozorovány významné změny AUC paracetamolu v porovnání s kontrolním obdobím. C_{max} paracetamolu se snížila o 16 % (nalačno) a o 5 % (po jídle) a t_{max} se zvýšila oproti kontrolnímu období z přibližně 1 hodiny na 1,4 hodiny (nalačno) a na 1,3 hodiny (po jídle).

Byly provedeny následující studie interakcí za použití 10 µg exenatidu s okamžitým uvolňováním, avšak nikoli s exenatidem s prodlouženým uvolňováním:

Warfarin

Při podání warfarinu 35 minut po aplikaci exenatidu s okamžitým uvolňováním bylo pozorováno zpoždění t_{max} přibližně o 2 hodiny. Nebyl pozorován žádný klinicky relevantní vliv na C_{max} nebo AUC. Spontánně byly hlášeny případy zvýšení INR během současného užívání warfarinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Během zahájení podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním se má u pacientů užívajících warfarin a/nebo kumarinové deriváty hodnota INR pečlivě monitorovat (viz body 4.4 a 4.8).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy

Jestliže byl exenatid s okamžitým uvolňováním podán společně s jednorázovou dávkou lovastatinu (40 mg), AUC a C_{max} lovastatinu byly sníženy o 40 %, resp. 28 % a t_{max} byl zpožděn asi o 4 hodiny ve srovnání s podáním samotného lovastatinu. V 30týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích nebylo současné podávání exenatidu s okamžitým uvolňováním a inhibitorů HMG CoA reduktázy spojeno se stabilními změnami v lipidovém profilu (viz bod 5.1). Ačkoliv není dopředu vyžadována žádná úprava dávky, lipidové profily se mají pravidelně monitorovat.

Digoxin a lisinopril

Ve studiích interakcí účinku exenatidu s okamžitým uvolňováním na digoxin a lisinopril nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na C_{\max} nebo AUC, nicméně bylo pozorováno zpoždění t_{\max} přibližně o 2 hodiny.

Ethinylestradiol a levonorgestrel

Podání kombinovaných perorálních kontraceptiv (30 μg ethinylestradiolu a 150 μg levonorgestrelu) hodinu před aplikací exenatidu s okamžitým uvolňováním neovlivnilo AUC, C_{\max} nebo C_{\min} ethinylestradiolu ani levonorgestrelu. Podání perorálních kontraceptiv 35 minut po exenatidu neovlivnilo AUC, ale mělo za následek snížení C_{\max} ethinylestradiolu o 45 % a C_{\max} levonorgestrelu o 27-41 % a prodloužilo t_{\max} o 2-4 hodiny v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku. Snížení maximální koncentrace C_{\max} není klinicky významné a úprava dávky perorálních kontraceptiv není nutná.

Pediatrická populace

Interakční studie s exenatidem byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k dlouhému poločasu eliminace exenatidu s prodlouženým uvolňováním mají ženy ve fertilním věku užívat v průběhu léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním antikoncepci. Používání tohoto přípravku má být ukončeno nejméně 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Případné riziko pro člověka není známo. V průběhu těhotenství nesmí být exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván a doporučuje se podávat inzulin.

Kojení

Není známo, zda se exenatid vylučuje do lidského mateřského mléka. Exenatid s prodlouženým uvolňováním se nemá podávat kojícím ženám.

Fertilita

Studie fertility nebyly u lidí provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Exenatid s prodlouženým uvolňováním má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže je exenatid s prodlouženým uvolňováním podáván v kombinaci se sulfonylmočovinou, pacienti mají být poučeni o preventivních opatřeních k zabránění hypoglykemie v průběhu řízení nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospělých pacientů v průběhu klinického hodnocení byly gastrointestinální nežádoucí účinky (zejména nauzea (8 %), jejíž výskyt se s pokračující léčbou snižoval), bolest hlavy (4 %) a reakce v místě vpichu jako je pruritus (3 %), a erytém v místě vpichu (2 %). Dále se velmi často objevila hypoglykemie v kombinaci se sulfonylmočovinou (viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků). Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků přípravku Bydureon BCise, identifikované v klinických studiích u dospělých pacientů jsou shrnuty níže v tabulce 1.

Souhrnné údaje z klinických studií s přípravkem Bydureon BCise u dospělých pacientů zahrnují dvě komparátorem kontrolované studie fáze 3 v délce trvání 6 až 12 měsíců. Období následného sledování

a extenzí studií je zahrnuto v souhrnných údajích. Základní léčba zahrnovala dietu a cvičení samotné nebo v kombinaci s metforminem, sulfonylmočovinou, thiazolidindionem nebo kombinaci perorálních antidiabetik. V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované u exenatidu s prodlouženým uvolňováním, avšak nikoli v klinických studiích s přípravkem Bydureon BCise.

Základní léčba v klinických studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním zahrnovala dietu a cvičení, metformin, sulfonylmočovinu, thiazolidindion, kombinaci perorálních antidiabetik nebo bazální inzulin.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže za použití terminologie MedDRA a řazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Frekvence četností jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky léčivého přípravku Bydureon BCise identifikované v klinických studiích a ve spontánních hlášeníh u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů/nežádoucí účinek	Frekvence výskytu					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému						
Poléková trombocytopenie ⁹						X
Poruchy jater a žlučových cest						
Cholecystitida			X ⁶			
Cholelitiáza			X ⁶			
Poruchy imunitního systému						
Anafylaktická reakce				X		
Poruchy metabolismu a výživy						
Hypoglykemie (se sulfonylmočovinou) ^{5, 6, 7}	X					
Hypoglykemie (bez sulfonylmočoviny) ^{5, 6, 7}			X			
Hypoglykemie (s inzulínem) ^{3, 4, 5}		X				
Snížená chuť k jídlu			X			
Dehydratace			X			
Poruchy nervového systému						
Bolest hlavy		X				
Závrať		X				
Porucha chuti			X			
Somnolence ²			X			
Gastrointestinální poruchy						
Nauzea ⁵		X				
Průjem		X				
Zvracení		X				
Zácpa		X				
Dyspepsie		X				
Gastroesofageální refluxní nemoc		X				
Abdominální distenze		X				
Bolest břicha		X				
Plynatost			X			
Akutní pankreatitida (viz bod 4.4)			X			
Eruktae ²			X			
Střevní obstrukce ²			X			
Zpožděné vyprazdňování žaludku			X			
Poruchy kůže a podkožní tkáň						
Kopřivka			X			
Hyperhidróza			X			
Makulární a papulární vyrážka			X			
Pruritus			X			
Alopecie ²			X			
Angioneurotický						X

edém ⁹						
Abscesy a celulitida v místě vpichu ⁹						X
Poruchy ledvin a močových cest						
Zhoršená funkce ledvin ⁸			X			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Svědění v místě aplikace ⁵		X				
Erytém v místě aplikace ⁵		X				
Únava		X				
Reakce v místě aplikace ⁵			X			
Astenie			X			
Vyrážka v místě aplikace ⁵			X			
Pocit nervozity ²				X		
Vyšetření						
Zvýšení hodnot INR ⁹ (viz bod 4.4)						X

¹ Frekvence odvozená z dokončených dlouhodobých klinických studií účinnosti a bezpečnosti (n = 526), pokud není uvedeno jinak. Zahrnuje následné sledování po dobu sedmdesáti dnů od poslední dávky a období extenze.

² Frekvence odvozená z databáze dvanácti dokončených dlouhodobých klinických studií účinnosti a bezpečnosti s exenatidem s prodlouženým uvolňováním, celkově n = 2868.

³ Na základě hypoglykemických příhod, které vedly 1. ke ztrátě vědomí, k záchvatu nebo ke komatu, které bylo možné řešit podáním glukagonu nebo glukózy. NEBO 2. vyžadují pomoc třetí strany z důvodu poruchy vědomí nebo chování a hladina glukózy byla < 54 mg/dl (3 mmol/l) NEBO 3. vedly k projevům odpovídajícím hypoglykemii s hladinou glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) před léčbou.

⁴ Frekvence hlášené z 28týdenní kontrolované léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním jako přídatné léčby k inzulínu glargin (N = 231).

⁵ Viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků.

⁶ Frekvence hlášené ze souhrnných údajů z kontrolních období dvou klinických studií fáze 3 (n = 410).

⁷ Na základě hypoglykemických příhod, které mají před léčbou symptomy odpovídající hypoglykemii souběžně s hodnotou glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l).

⁸ Zahrnuje akutní renální selhání, zhoršení chronického selhání ledvin, poruchu funkce ledvin, zvýšený sérový kreatinin. Viz bod 4.4.

⁹ Frekvence podle údajů ze spontánních hlášení exenatidu s prodlouženým uvolňováním (neznámý jmenovatel).

¹⁰ Frekvence hlášená z šestnácti ukončených dlouhodobých studiích účinnosti a bezpečnosti s exenatidem s prodlouženým uvolňováním n=4086 celkem.

¹¹ Frekvence hlášená z ukončených studiích bezpečnosti a účinnosti přípravku BYDUREON (n=3560 celkem); zahrnuje studie DURATION 7 a DURATION 8.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poléková trombocytopenie

V poregistračním období byla u dospělých pacientů hlášena poléková trombocytopenie (DITP) v důsledku protilátek proti trombocytům závislých na exenatidu. DITP je imunitně podmíněná reakce, která je vyvolána na léčivu závislých reaktivních protilátkách proti trombocytům. Tyto protilátky způsobují zničení destiček v přítomnosti senzitivizujícího léčiva.

Hypoglykemie

S léčivým přípravkem Bydureon BCise nebyly v klinických studiích u dospělých pacientů zaznamenány případy závažné hypoglykemie. Celkový výskyt méně závažné hypoglykemie byl 6,3 %. Tento výskyt se zvýšil, pokud byl přípravek Bydureon BCise podáván v kombinaci se

sulfonylmočovinou (26,1 %) ve srovnání s podáváním bez sulfonylmočoviny (0,9 %) (viz bod 4.4). Ke snížení rizika hypoglykemie spojeného s podáváním sulfonylmočoviny může být zvaženo snížení její dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Když byl exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k bazálnímu inzulinu, nebyla potřebná počáteční úprava dávky inzulinu. Exenatid s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s bazálním inzulinem nevykazoval žádné klinicky významné rozdíly ve výskytu hypoglykemických příhod ve srovnání s inzulinem. Ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a inzulinem nebyly žádné příhody závažné hypoglykemie.

Nauzea

Nejčastěji hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem u dospělých pacientů byla nauzea. Během kontrolovaného období klinické studie srovnávající přípravek Bydureon BCise s exenatidem s okamžitým uvolňováním byla nauzea hlášena u 9,6 %, resp. u 20,5 % pacientů v každé skupině. Celkově 9,3 % pacientů léčených přípravkem Bydureon BCise hlásilo nauzeu během kontrolního období v obou klinických studiích. Většina epizod nauzey měla mírný až středně těžký průběh, souvisela se zahájením léčby a s časem klesala.

Reakce v místě vpichu

V průběhu kontrolované fáze klinických studií byly reakce v místě podání u dospělých pacientů léčených přípravkem Bydureon BCise pozorovány častěji ve srovnání s pacienty léčenými komparátorem (24 %, resp. 4 % u exenatidu s okamžitým uvolňováním). Obecně byly tyto lokální reakce v místě podání mírné a obvykle nevedly k ukončení účasti ve studii. U pacientů mohou být příznaky ošetřením mírněny, zatímco se pokračuje v léčbě. Následující injekce mají být podány každý týden do jiného místa. V poregistračním období byly hlášeny případy abscesů a celulitidy v místě vpichu.

Často byly v klinických studiích pozorovány v místě injekce malé podkožní uzlíky, což je následkem známých vlastností mikročastic z polyglaktinu. Většina jednotlivých uzlíků byla asymptomatická, neměla vliv na účast ve studii a časem vymizela.

Imunogenicitá

V souladu s potenciálními imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků na bázi proteinů a peptidů se u pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním mohou vytvořit protilátky proti exenatidu.

Přibližně 42 % pacientů si vytvořilo nízký titr protilátek proti exenatidu a 32 % pacientů mělo někdy v průběhu studie u dospělých pacientů vysoký titr protilátek. Podíl subjektů s pozitivními titry protilátek, zejména s vysokými titry, byl nejvyšší přibližně v týdnech 8 až 16 a poté se s časem snižoval. Na konci studie mělo přibližně 43 % pacientů nízký titr protilátek proti exenatidu a 14 % pacientů mělo vysoký titr protilátek. Celkově byla úroveň kontroly glykémie (HbA_{1c}) u pacientů léčených přípravkem Bydureon BCise s nízkým titrem protilátek při poslední návštěvě (-1,1 % až -1,5 %) srovnatelná s pacienty bez protilátek (-1,1 % až -1,4 %). Zatímco u pacientů s vysokým titrem protilátek při poslední návštěvě došlo ke snížení odpovědi HbA_{1c} , bylo snížení HbA_{1c} u těchto pacientů klinicky významné (-0,6 % až -0,7 %).

U dospělých pacientů léčených přípravkem Bydureon BCise s hodnotitelnými protilátkami (N = 393), byl výskyt potenciálně imunogenních reakcí v místě vpichu (nejčastěji uzlíky v místě vpichu) ve dvou studiích přibližně 20 %. Tyto reakce byly méně často pozorovány u pacientů bez protilátek (16 %) a u pacientů s nízkým titrem protilátek (16 %) ve srovnání s pacienty s vysokým titrem protilátek (27 %).

Rychlé snížení tělesné hmotnosti

V 30týdenní studii u dospělých pacientů došlo k rychlému snížení tělesné hmotnosti v minimálně jednom časovém období u přibližně 3 % pacientů (n=4/148) léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním (zaznamenané snížení tělesné hmotnosti v období mezi dvěma následujícími studijními návštěvami větší než 1,5 kg/týden).

Zvýšení srdeční frekvence

Při celkové analýze klinických studií u dospělých pacientů s přípravkem Bydureon BCise bylo pozorováno průměrné zvýšení srdeční frekvence (HR) o 2,4 stahu za minutu (bpm) ve srovnání s výchozí hodnotou (74 bpm). U patnácti procent pacientů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním bylo průměrné zvýšení srdeční frekvence $HR \geq 10$ bpm; přibližně 5 % až 10 % subjektů v jiných léčebných skupinách mělo průměrné zvýšení $HR \geq 10$ bpm.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil exenatidu v klinické studii s dospívajícími pacienty a dětmi ve věku 10 let nebo starších (viz bod 5.1) byl podobný profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů.

V pediatrické studii nebyly zaznamenány žádné závažné příhody hypoglykemie.

Během 24týdenního dvojité zaslepeného léčebného období měl jeden pacient (1,7 %) ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a jeden pacient (4,3 %) ve skupině s placebem mírnou hypoglykemií (definovanou jako nezávažná hypoglykemická příhoda, která měla konzistentní příznaky s hypoglykemií a hodnotu glukózy nižší než 3 mmol/l [54 mg/dl] před léčbou příhody). Oba pacienti dostávali inzulin jako základní léčbu.

Další hypoglykemické příhody, epizody, které nesplňovaly hlavní ani vedlejší kritéria, byly hlášeny zkoušejícím u 8 pacientů (13,6 %) a u 1 pacienta (4,3 %) ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním resp. ve skupině s placebem. Z toho 6 pacientů ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 1 pacient ve skupině s placebem dostávali inzulin jako základní léčbu.

V pediatrické studii byl maximální titr protilátek získaný kdykoli během studie nízký (< 625) u přibližně 30 % pacientů a vysoký (≥ 625) u přibližně 63 % pacientů. Procento pacientů s pozitivními titry protilátek dosáhlo vrcholu přibližně ve 12. týdnu. Jak studie pokračovala do 52. týdne, procento pacientů s vysokými titry se snížilo (31 %) a procento pacientů s nízkými titry (40 %) se zvýšilo. Pacienti s vyšším titrem protilátek mohou mít oslabenou odpověď HbA_{1c} (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Projevy předávkování exenatidem (založené na klinických studiích exenatidu s okamžitým uvolňováním) zahrnovaly závažnou nauzeu, silné zvracení a rychlé snížení koncentrace glukózy v krvi. V případě předávkování má být s ohledem na pacientovy klinické projevy a příznaky zahájena odpovídající podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ01.

Mechanismus účinku

Exenatid je agonista receptoru peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1), který vykazuje některé antihyperglykemické účinky jako peptid podobný glukagonu 1 (glucagon-like peptid-1, GLP-1). Sekvence aminokyselin exenatidu se částečně překrývá se sekvencí lidského GLP-1. U exenatidu se

prokázala vazba a aktivace známého lidského GLP-1 receptoru *in vitro*, mechanismus účinku je zprostředkován cyklickou AMP a/nebo dalšími nitrobuňečnými signálními cestami.

Exenatid zvyšuje, v závislosti na hladině glukózy, sekreci inzulínu v beta-buňkách pankreatu. Se snižováním koncentrace glukózy klesá i produkce inzulínu. Při podávání exenatidu v kombinaci se samotným metforminem a/nebo thiazolidindionem nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu hypoglykemie v porovnání s placebem v kombinaci s metforminem a/nebo thiazolidindionem, což může být způsobeno tímto glukózo-dependentním inzulinotropním mechanismem účinku (viz bod 4.4).

Exenatid potlačuje sekreci glukagonu, jejíž nepřiměřené zvýšení je známé u diabetu 2. typu. Nižší hladiny glukagonu vedou ke snížení tvorby glukózy v játrech. Exenatid však nemá vliv na normální reakci glukagonu a dalších hormonů v odpovědi na hypoglykémii.

Exenatid zpomaluje vyprazdňování žaludečního obsahu a snižuje tedy rychlost absorpce glukózy z potravy do krevního oběhu.

Bylo prokázáno, že podání exenatidu snižuje příjem potravy prostřednictvím snížené chuti k jídlu a zvýšením pocitu sytosti.

Farmakodynamické účinky

Exenatid zlepšuje kontrolu glykemie prostřednictvím trvalého působení, kdy snižuje postprandiální hladiny glukózy i hladiny glukózy nalačno u pacientů s diabetem 2. typu. Na rozdíl od přirozeného GLP-1, má exenatid s prodlouženým uvolňováním u člověka farmakokinetický a farmakodynamický profil vhodný pro podání jednou týdně.

Farmakodynamická studie exenatidu prokázala u pacientů s diabetem 2. typu (n = 13) obnovení první fáze sekrece inzulínu a zlepšení sekrece inzulínu ve druhé fázi jako odpověď na intravenózní bolus glukózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky dvou klinických studií s přípravkem Bydureon BCise a šesti dlouhodobých klinických studií s exenatidem s prodlouženým uvolňováním jsou uvedeny níže; tato hodnocení zahrnovala 1766 dospělých subjektů (556 léčených přípravkem Bydureon BCise), 53 % mužů a 47 % žen, 304 subjektů (17 %) bylo ve věku ≥ 65 let.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná kardiovaskulární „outcome“ studie (EXSCEL) dále zahrnovala 14 752 dospělých subjektů s diabetem 2. typu a s jakoukoli úrovní kardiovaskulárního rizika při zařazení do běžné standardní péče.

Kontrola glykemie

Bydureon BCise

Ve 28týdenní otevřené studii u dospělých byl přípravek Bydureon BCise srovnáván s exenatidem s okamžitým uvolňováním u subjektů na dietě a cvičení nebo se stabilním režimem perorálních antidabetik. V obou léčebných skupinách došlo ke snížení HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou. Přípravek Bydureon BCise prokázal superioritu při snížení HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou vs. exenatid s okamžitým uvolňováním v týdnu 28 (tabulka 2). 28týdenní komparátorem kontrolované období studie bylo následováno prodloužením v délce trvání 24 týdnů, během kterého byly všechny zúčastněné subjekty léčeny tímto léčivým přípravkem. Účinek na HbA_{1c} zůstal klinicky významný po dobu 52 týdnů, ale během času se částečně snížil ve skupině, která původně používala přípravek Bydureon BCise.

Obě skupiny pacientů používající přípravek Bydureon BCise a exenatid s okamžitým uvolňováním dosáhly ve 28. týdnu snížení tělesné hmotnosti oproti počátečním hodnotám (tabulka 2). Rozdíl mezi oběma léčebnými skupinami nebyl významný. Snížení tělesné hmotnosti bylo trvalé do 52. týdne.

Tabulka 2: Výsledky jedné 28týdenní studie s přípravkem Bydureon BCise ve srovnání s exenatidem s okamžitým uvolňováním s dietou a cvičením samotným nebo v kombinaci se stabilním režimem perorálních antidiabetik. (intent-to-treat pacienti, upraveno¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Exenatid s okamžitým uvolňováním 10 mcg BID
N	229	146
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,5
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (\pm SE) ²	-1,4 (\pm 0,1)	-1,0 (\pm 0,1)
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. exenatid s okamžitým uvolňováním (95% CI)²	-0,37* (-0,63; -0,10)	
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 %³	49	43
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	97	97
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (\pm SE) ²	-1,5 (\pm 0,3)	-1,9 (\pm 0,4)
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. exenatid s okamžitým uvolňováním (95% CI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou v plazmatické hladině glukózy nalačno (mmol/l) (\pm SE)²	-1,8 (\pm 0,2)	-1,3 (\pm 0,3)
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. exenatid s okamžitým uvolňováním (95% CI)²	-0,56 (-1,20; 0,08)	

QW = jednou týdně, BID = dvakrát denně, N = počet pacientů v léčebné skupině, SE = standardní chyba, CI = interval spolehlivosti.

*hodnota $p < 0,01$.

¹Všichni randomizovaní pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní medikace.

²Průměr nejmenších čtverců.

³Poslední provedené pozorování (LOCF).

Ve 28týdenní otevřené studii (zaslepená perorální medikace) byl přípravek Bydureon BCise srovnáván se sitagliptinem a placebem u subjektů užívajících také metformin ≥ 1500 mg denně. Přípravek Bydureon BCise prokázal superioritu ve srovnání se sitagliptinem i placebem při snížení HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou až do 28. týdne (tabulka 3).

Pacienti používající přípravek Bydureon BCise i sitagliptin dosáhli ve 28. týdně snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozí hodnotou (tabulka 3). Rozdíl mezi oběma léčebnými skupinami nebyl významný.

Tabulka 3: Výsledky jedné 28týdenní studie s přípravkem Bydureon BCise ve srovnání se sitagliptinem a placebem v kombinaci s metforminem (intent-to-treat pacienti, upraveno¹)

	Přípravek Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,4	8,5	8,5
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)

	Přípravek Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. sitagliptin (95% CI)²	-0,38* (-0,70; -0,06)		
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. placebo (95% CI)²	-0,72** (-1,15; -0,30)		
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} < 7 %³	43*	32	25
Průměrná tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	89	88	89
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (± SE) ²	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. sitagliptin (95% CI)²	+0,07 (-0,73; 0,87)		
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. placebo (95% CI)²	-1,27 [#] (-2,34; -0,20)		
Průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou plazmatické hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)²	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Průměrný rozdíl ve srovnání s výchozí hodnotou vs. sitagliptin (95% CI)²	-0,56 (-1,21; 0,09)		
Průměrný rozdíl ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou vs. placebo (95% CI)²	-1,71§ (-2,59; -0,83)		

QW = jednou týdně, QD = jednou denně, N = počet pacientů v léčebné skupině, SE = standardní chyba, CI = interval spolehlivosti.

*hodnota $p < 0,05$; ** hodnota $p < 0,01$; [#]nominální hodnota $p < 0,05$; [§] nominální hodnota $p < 0,001$.

¹Všichni randomizovaní pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní medikace.

²Průměr nejmenších čtverců.

³Poslední provedené pozorování (LOCF).

Exenatid s prodlouženým uvolňováním

Ve dvou klinických studiích u dospělých pacientů byl exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním podáván jednou týdně srovnáván s exenatidem 5 mikrogramů s okamžitým uvolňováním podáváným dvakrát denně po dobu 4 týdnů a následně s exenatidem 10 mikrogramů s okamžitým uvolňováním podáváným dvakrát denně. Jedna studie trvala 24 týdnů ($n = 252$) a druhá 30 týdnů ($n = 295$), následovala otevřená extenze studie, ve které byli všichni pacienti léčeni exenatidem s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně dalších 7 let ($n = 258$). V obou studiích došlo k poklesu HbA_{1c} u obou léčebných skupin již při prvním měření HbA_{1c} po ukončení léčby (týden 4 nebo 6).

Exenatid s prodlouženým uvolňováním vedl ke statisticky významnému snížení HbA_{1c} ve srovnání s pacienty, kteří dostávali exenatid s okamžitým uvolňováním (tabulka 4).

Klinicky významný účinek na HbA_{1c} byl pozorován u subjektů léčených exenatidem s prodlouženým uvolňováním a u subjektů léčených exenatidem s okamžitým uvolňováním v obou studiích, bez ohledu na základní antidiabetickou léčbu.

Klinicky a statisticky významně více subjektů používajících exenatid s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s pacienty používajícími exenatid s okamžitým uvolňováním dosáhlo ve dvou studiích snížení hodnoty HbA_{1c} $\leq 7\%$ nebo $< 7\%$ ($p < 0,05$, resp. $p < 0,0001$).

Pacienti používající exenatid s prodlouženým uvolňováním a pacienti používající exenatid s okamžitým uvolňováním dosáhli snížení hmotnosti ve srovnání s výchozí hodnotou, i když rozdíl mezi oběma léčebnými rameny nebyl významný.

V nekontrolované extenzi klinické studie dosáhli hodnocení pacienti, kteří přešli z používání exenatidu s okamžitým uvolňováním na exenatid s prodlouženým uvolňováním v týdnu 30 ($n = 121$), stejného zlepšení HbA_{1c} $-2,0\%$ v týdnu 52 ve srovnání s výchozí hodnotou, jako pacienti léčení exenatidem s prodlouženým uvolňováním. U všech pacientů, kteří dokončili nekontrolovanou extenzi klinické studie po dobu 7 let ($n = 122$ z 258 pacientů zařazených do extenze studie) se od týdne 52 hodnota HbA_{1c} postupně zvyšovala, ale po sedmi letech byla stále nižší ve srovnání s výchozí hodnotou o $-1,5\%$). Úbytek tělesné hmotnosti byl u těchto pacientů trvalý po dobu 7 let.

Tabulka 4: Výsledky dvou klinických studií exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s exenatidem s okamžitým uvolňováním v kombinaci se samotnou dietou a cvičením, metforminem a/nebo sulfonylmočovinou a metforminem a/nebo thiazolidindionem (intent to treat pacienti)

24týdenní studie	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Exenatid s okamžitým uvolňováním 10 mikrogramů dvakrát denně
N	129	123
Průměrná hodota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,4
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Podíl pacientů (%) dosahující HbA_{1c} < 7 %	58	30
Změna plazmatické hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	97	94
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30týdenní studie		
N	148	147
Průměrná hodota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Změna plazmatické hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	102	102
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardní chyba, CI = interval spolehlivosti, *hodnota p < 0,05; ** hodnota p < 0,0001

Byla provedena klinická studie u dospělých pacientů s délkou trvání 26 týdnů, ve které byl srovnáván exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním s inzulinem glargin podávaným jednou denně. Ve srovnání s léčbou inzulinem glargin prokázal exenatid s prodlouženým uvolňováním superioritu ve změně HbA_{1c}, významně snížil průměrnou tělesnou hmotnost a byl spojen s nižším počtem hypoglykemických příhod (tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky jedné 26týdenní klinické studie s exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s inzulinem glargin v kombinaci se samostatným metforminem nebo metforminem a sulfonylmočovinou (intent to treat pacienti)

	Exenatid	Inzulin
--	-----------------	----------------

	s prodlouženým uvolňováním 2 mg	glargin ¹
N	233	223
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Podíl pacientů (%) dosahujících HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Změna plazmatické hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	91	91
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = standardní chyba, CI = interval spolehlivosti, *hodnota $p < 0,05$

¹Inzulin glargin byl dávkován na cílovou koncentraci hladiny glukózy 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 100 mg/dl).

Průměrná dávka inzulínu glargin na počátku léčby byla 10,1 IU/den a u pacientů léčených inzulínem glargin stoupala na 31,1 IU/den.

Výsledky 156týdenní studie byly v souladu s výsledky již dříve publikovanými z 26týdenní studie. Léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s léčbou inzulínem glargin trvale významně zlepšovala glykemickou kontrolu a kontrolu tělesné hmotnosti. Bezpečnostní údaje po 156 týdnech byly v souladu s výsledky hlášenými po 26 týdnech.

Ve 26týdenní dvojité zaslepené studii byl exenatid s prodlouženým uvolňováním srovnáván s maximální denní dávkou sitagliptinu u dospělých subjektů užívajících také metformin. Všechny léčebné skupiny zaznamenaly významné snížení hodnoty HbA_{1c} v porovnání s výchozí hodnotou. Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal superioritu ve srovnání se sitagliptinem i pioglitazonem s ohledem na změnu HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou.

Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání se sitagliptinem. U pacientů s pioglitazonem došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky jedné 26týdenní klinické studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se sitagliptinem a ve srovnání s pioglitazonem v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,6	8,5	8,5
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) pioglitazon	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Podíl pacientů (%) dosahujících	62	36	49

HbA_{1c} ≤ 7 %			
Změna plazmatické hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	89	87	88
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně oproti výchozí hodnotě (95% CI) pioglitazon	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = standardní chyba, CI = interval spolehlivosti, *hodnota $p < 0,05$; ** hodnota $p < 0,0001$

Ve 28týdenní dvojité zaslepené klinické studii u dospělých pacientů byla srovnávána kombinace exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním a samotným dapagliflozinem u subjektů užívajících také metformin. Ve všech léčebných skupinách se snížila hodnota HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina léčená exenatidem s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinem vykazovala větší snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, resp. samotným dapagliflozinem (tabulka 5).

Kombinace exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s oběma léčivými přípravky podávanými samostatně (tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky jedné 28týdenní studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinu ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním a samotným dapagliflozinem v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	9,3	9,3	9,3
Změna oproti výchozí hodnotě (± SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Podíl pacientů (%) kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Změna plazmatické hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Průměrná změna postprandiální hladiny plazmatické glukózy 2 hodiny po jídle ve srovnání s výchozí hodnotou (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Průměrná tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	92	89	91
Změna oproti výchozí hodnotě (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou kombinací léčivých přípravků a jednotlivými léčivými přípravky (95% CI)		-2,00** (-2,7; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=jednou týdně, QD=jednou denně, SE=standardní odchylka, CI=interval spolehlivosti, N=počet pacientů.

^a Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry) a rozdíl(y) změn mezi léčebnými skupinami ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu

s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, region, stratifikaci podle výchozí hodnoty HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci léčby a týdne jako fixní faktory a výchozí hodnotu jako kovarianční faktor.

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

Všechny hodnoty p jsou p hodnoty upravené na multiplicitu.

Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Ve 28týdenní dvojitě zaslepené klinické studii u dospělých pacientů byl exenatid s prodlouženým uvolňováním přidán k samotnému inzulínu glargin nebo s metforminem a srovnáván s placebem přidáním k inzulínu glargin samostatně nebo s metforminem. Dávkování inzulínu glargin bylo cíleno na dosažení hladiny glukózy v plazmě nalačno v rozmezí 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 99 mg/dl). Exenatid s prodlouženým uvolňováním prokázal ve 28. týdnu superioritu ve srovnání s placebem při snižování HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou (tabulka 8). Ve 28. týdnu prokázal exenatid s prodlouženým uvolňováním superioritu při snižování tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky 28týdenní studie s exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s placebem v kombinaci s inzulínem glargin samotným nebo s metforminem (intent to treat pacientí)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg + inzulín glargin^a	Placebo + inzulín glargin^a
N	230	228
Průměrná hodnota HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,5	8,5
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Průměrná tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	94	94
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (±SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou u 2hodinové postprandiální plazmatické hladiny glukózy (mmol/l) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Průměrný rozdíl mezi léčbami ve změně ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = počet pacientů v každé léčebné skupině, SE = standardní odchylka, CI = interval spolehlivosti, hodnota *p < 0,001 (upravená na multiplicitu).

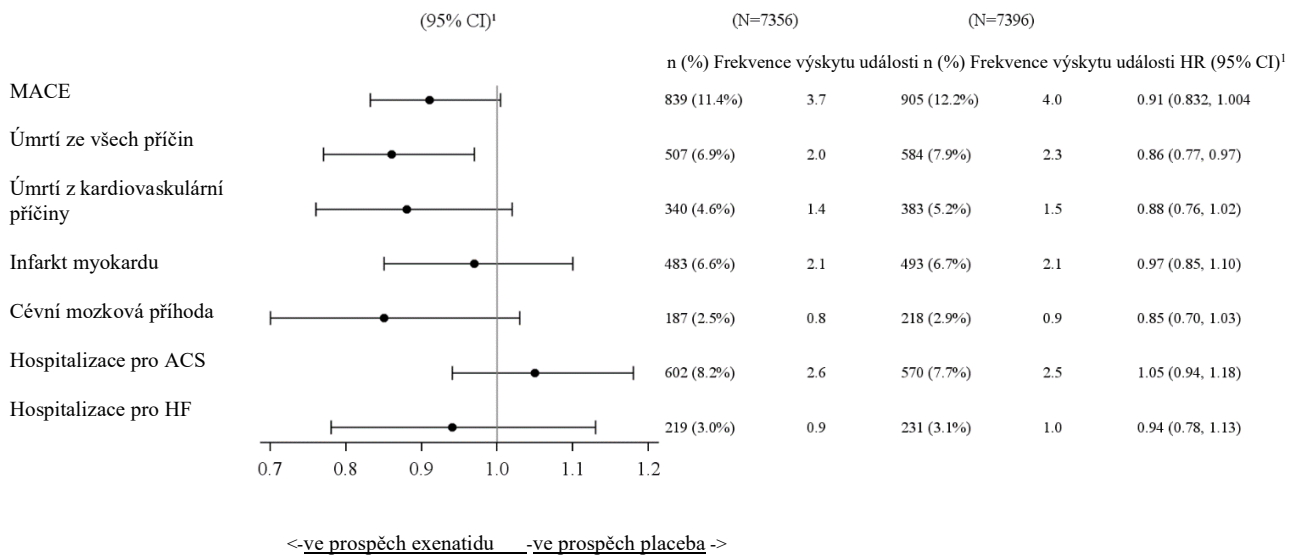
^a. Průměrná změna nejmenších čtverců (LS) průměrné denní dávky inzulínu byla 1,6 jednotky ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a 3,5 jednotky ve skupině s placebem.

^b. Upravené LS průměry a rozdíl(y) změny v léčebných skupinách ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu vychází ze smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM), který zahrnuje léčbu, geografickou oblast, stratifikaci podle výchozí hodnoty HbA_{1c} (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), stratifikaci podle výchozího použití sulfonylmočoviny (SU) (ano vs. ne), týden a týden v interakci s léčbou jako fixní faktory a výchozí hodnotu jako kovarianční faktor. Absolutní změna 2hodinové postprandiální plazmatické hladiny glukózy ve 28. týdnu je modelována podobně pomocí ANCOVA.

^c. Všichni pacienti bez konečných hodnot jsou považováni za nereagující na léčbu.

^d. Po standardním testu na toleranci jídla.

Analýzy nezahrnují měření po záchranné léčbě a po předčasném přerušení studijní léčby.



ACS = akutní koronární syndrom; CI = interval spolehlivosti; CV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; HR = poměr rizik; MACE = velká kardiovaskulární příhoda; MI = infarkt myokardu; n = počet pacientů s příhodou; N = počet pacientů v léčebné skupině.

¹ HR (aktivní/placebo) a CI jsou vypočteny podle Coxova regresního modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle předchozí CV příhody a s léčebnou skupinou pouze jako vysvětlující proměnnou.

Potřeba další antihyperglykemické léčby byla ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním nižší o 33 % (výskyt upravený na expozici 10,5 na 100 pacientoroků) ve srovnání s placebovou skupinou (výskyt upravený na expozici 15,7 na 100 pacientoroků). V průběhu trvání studie bylo pozorováno snížení hodnoty HbA_{1c} s celkovým rozdílem mezi léčbami -0,53 % (exenatid s prodlouženým uvolňováním vs. placebo).

Tělesná hmotnost

Snížení tělesné hmotnosti oproti počátečním hodnotám bylo pozorováno ve všech klinických hodnoceních exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Toto snížení bylo pozorováno bez ohledu na to, zda se u pacientů vyskytovala nevolnost nebo ne, ačkoli snížení bylo větší ve skupině pacientů s nauzeou (průměrné snížení o -1,9 kg až -5,2 kg při projevech nauzey oproti -1,0 kg až -2,9 kg bez projevů nauzey).

Plazmatické/sérové hladiny glukózy

Léčba exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k signifikantnímu snížení plazmatických/sérových hladin glukózy nalačno, tato snížení byla pozorována již po 4 týdnech. V placebem kontrolované studii s inzulínem glargin byla změna plazmatické hladiny glukózy nalačno ve 28. týdně ve srovnání s výchozí hodnotou -0,7 mmol/l ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a -0,1 mmol/l ve skupině s placebem. Byla pozorována také další snížení postprandiálních koncentrací. Zlepšení hladin glukózy nalačno přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

Funkce beta-buněk

Klinická hodnocení exenatidu s prodlouženým uvolňováním ukázala při použití homeostatického modelu (HOMA-B) zlepšení funkce beta-buněk. Tyto účinky na funkci beta-buněk byly trvalé po dobu 52 týdnů.

Krevní tlak

Ve studiích s exenatidem s prodlouženým uvolňováním bylo pozorováno snížení systolického krevního tlaku (0,8 mmHg až 4,7 mmHg). Ve 30týdenním srovnávacím klinickém hodnocení s exenatidem s okamžitým uvolňováním, exenatid s prodlouženým uvolňováním i exenatid s okamžitým uvolňováním signifikantně snižovaly systolický krevní tlak oproti výchozím hodnotám

(4,7±1,1 mmHg, resp. 3,4±1,1 mmHg), rozdíl mezi oběma rameny nebyl významný. Zlepšení krevního tlaku bylo trvalé po dobu 52 týdnů.

V placebem kontrolované studii s inzulinem glargin byla ve 28. týdnu změna systolického krevního tlaku ve srovnání s výchozí hodnotou -2,6 mmHg ve skupině s exenatidem s prodlouženým uvolňováním a -0,7 mmHg ve skupině s placebem.

Léčba kombinací exenatidu s prodlouženým uvolňováním a dapagliflozinem ve 28. týdnu vedla k významné změně průměrného snížení hodnoty systolického krevního tlaku o -4,3±0,8 mmHg ve srovnání se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním -1,2±0,8 mmHg ($p < 0,01$), resp. se samotným dapagliflozinem -1,8±0,8 mmHg ($p < 0,05$).

Hladiny lipidů nalačno

Exenatid s prodlouženým uvolňováním nevykazuje negativní účinky na lipidové parametry.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost exenatidu s prodlouženým uvolňováním 2 mg jednou týdně nebo placeba byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami u dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších s diabetem 2. typu léčených dietou a cvičením samotným nebo v kombinaci se stabilní dávkou perorálních antidiabetik a/nebo inzulínu. Exenatid s prodlouženým uvolňováním byl ve snižování HbA_{1c} po 24 týdnech lepší než placebo (tabulka 7).

Tabulka 9: Výsledky jedné 24týdenní studie exenatidu s prodlouženým uvolňováním oproti placebu u dospívajících a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších (intent to treat pacienti)

	Exenatid s prodlouženým uvolňováním 2 mg QW	Placebo QW
Intent-to-treat populace (n)	58	24
Průměrná HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,11	8,22
Změna od výchozí hodnoty (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Průměrná plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)		
Výchozí hodnota	9,24	9,08
Změna od výchozí hodnoty (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Průměrná tělesná hodnota (kg)		
Výchozí hodnota	100,33	96,96
Změna od výchozí hodnoty (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Změna průměrného rozdílu od výchozí hodnoty vs. placebo (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Podíl dosahující HbA_{1c} <7,0%	31,0 %	8,3 %
Podíl dosahující HbA_{1c} ≤6,5%	19,0 %	4,2 %
Podíl dosahující HbA_{1c} <6,5%	19,0 %	4,2 %

* $p=0,012$

^a Upravený průměr nejmenších čtverců a rozdíl v léčebné skupině ve změně od výchozích hodnot při každé návštěvě jsou modelovány pomocí MMRM zahrnující léčebnou skupinu, region, návštěvu,

interakci léčebné skupiny a návštěvy, výchozí hodnotu HbA1c a výchozí hodnotu HbA1c podle interakce při návštěvě jako fixní efekty, s použitím nestrukturované kovarianční matice.

^b Upravený průměr LS a rozdíl v léčebné skupině ve změně od výchozích hodnot při každé návštěvě jsou modelovány pomocí MMRM zahrnující léčebnou skupinu, region, návštěvu, interakci léčebné skupiny a návštěvy, výchozí hodnotu, screening HbA1c ($< 9,0\%$ nebo $\geq 9,0\%$) a výchozí hodnotu podle interakce při návštěvě jako fixní efekty pomocí nestrukturované kovarianční matice.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce exenatidu je ovlivněna vlastnostmi lékové formy exenatidu s prodlouženým uvolňováním. Po absorpci do krevního oběhu je exenatid distribuován a eliminován v souladu s jeho známými farmakokinetickými vlastnostmi (tak jak je popsáno v tomto bodě).

Absorpce

Po podávání přípravku Bydureon BCise 2 mg jednou týdně přesáhly průměrné koncentrace exenatidu minimální účinné koncentrace (~ 50 pg/ml) v průběhu 2 týdnů s postupným zvyšováním průměrné plazmatické koncentrace exenatidu v průběhu až 8 týdnů. Následně bylo dosaženo koncentrace exenatidu přibližně 153-208 pg/ml indikující dosažení rovnovážného stavu. Rovnovážné koncentrace exenatidu jsou udržovány v průběhu týdenního intervalu mezi dávkami s minimálními výkyvy nahoru či dolů od této průměrné terapeutické koncentrace.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem exenatidu po subkutánním podání jednorázové dávky exenatidu je 28 litrů.

Biotransformace a eliminace

Neklinické studie ukázaly, že exenatid je eliminován převážně glomerulární filtrací s následnou proteolytickou degradací. V klinických studiích je průměrná zdánlivá clearance exenatidu 9 l/h. Tyto farmakokinetické parametry exenatidu jsou nezávislé na dávce. Střední plazmatické koncentrace exenatidu klesnou pod detekovatelnou hranici přibližně za 10 týdnů po ukončení léčby exenatidem s prodlouženým uvolňováním.

Zvláštní populace

Procuha funkce ledvin

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v ustálených koncentracích exenatidu nebo v toleranci léčby u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73m²), kteří dostávali přípravek Bydureon BCise, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s hepatální nedostatečností nebyly prováděny žádné farmakokinetické studie. Exenatid je primárně eliminován ledvinami, proto se neočekává, že by jaterní dysfunkce ovlivňovala koncentrace exenatidu v krvi.

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost nemají na farmakokinetiku exenatidu klinicky významný vliv.

Starší pacienti

Data o starších pacientech jsou omezená, nenaznačují však žádné výrazné změny v expozici exenatidu s rostoucím věkem až do věku 75 let.

Ve farmakokinetické studii exenatidu s okamžitým uvolňováním u pacientů s diabetem 2. typu vedlo podávání exenatidu (10 µg) k průměrnému zvýšení celkové plochy pod křivkou exenatidu o 36 % u 15 starších subjektů ve věku 75–85 let ve srovnání s 15 subjekty ve věku 45-65 let pravděpodobně z důvodu snížené renální funkce u starší věkové skupiny (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

Populační farmakokinetická analýza u dospívajících pacientů a dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu s nízkým titrem ADA prokázala, že podávání exenatidu s prodlouženým uvolňováním (2 mg) vedlo k podobné expozici pozorované u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity provedené s exenatidem s okamžitým uvolňováním, nebo exenatidem s prodlouženým uvolňováním, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U laboratorních potkanů a myší, kterým byly podávány dlouhodobě působící agonisté receptoru pro GLP-1, byly pozorovány nádory štítné žlázy. Ve 2leté studii karcinogenity u laboratorních potkanů s exenatidem s prodlouženým uvolňováním byl pozorován zvýšený výskyt C-buněk adenomů a C-buněk karcinomů v dávkách ≥ 2 násobku systémové expozice u člověka na základě hladiny AUC. Klinický význam těchto nálezů není v současné době známý.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na plodnost nebo těhotenství, vysoké dávky exenatidu způsobovaly poruchy vývoje kostry a zpomalení fetálního a neonatálního růstu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

triacylglyceroly se středním řetězcem

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Před použitím může být pero uchováváno až po dobu 4 týdnů při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pero musí být uchováváno ve vodorovné poloze.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Suspenze je balena do 2 ml skleněné (typ I) zásobní vložky uzavřené na jedné straně pryžovým (bromobutylovým) kombinovaným uzávěrem/víčkem (combiseal) a na druhé straně (bromobutylovým) pryžovým pístem. Léčivý přípravek se skládá ze zásobní vložky naplněné suspenzí, která je součástí pera. Pero obsahuje integrovanou jehlu.

Balení obsahuje 4 předplněná jednodávková pera (BCise) a vícenásobné balení obsahuje 12 (3 balení po 4) předplněných jednodávkových per (BCise).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

Pacienti a pečovatelé mají být proškoleni lékařem.

Pero BCise musí být vyjmuto z chladničky a uloženo ve vodorovné poloze po dobu nejméně 15 minut před podáním injekce. Suspenze se musí silně protřepat po dobu nejméně 15 sekund. Suspenze má být před použitím vizuálně zkontrolována. Suspenze má být použita pouze tehdy, je-li rovnoměrně promíchána, je bílá až téměř bílá a zakalená, bez viditelného bílého prášku podél bočního, spodního nebo horního okraje okénka pera. Po úplném promíchání suspenze musí být ihned dokončeny přípravné kroky a suspenze podána subkutánně. Další informace o suspenzi a způsobu podání léčivého přípravku viz příbalovou informaci a „Pokyny pro uživatele“.

Pacient má být poučen o bezpečné likvidaci pera po každém podání injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/696/005-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. června 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresy výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 4 SOUPRAVY PRO JEDNORÁZOVÉ PODÁNÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje exenatidum 2 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy
chlorid sodný
polysorbát 20
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

Jedno balení obsahuje 4 soupravy pro jednorázové podání.

1 souprava pro jednorázové podání obsahuje:

1 injekční lahvička obsahující 2 mg exenatidu

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 0,65 ml rozpouštědla

1 spojka lahvičky

2 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.

Subkutánní podání

Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Před použitím může být souprava uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA – VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ - 3 x (4 SOUPRAVY PRO JEDNORÁZOVÉ PODÁNÍ) – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje exenatidum 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)

sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy

chlorid sodný

polysorbát 20

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného

voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

Součást vícenásobného balení 3 x (4 soupravy pro jednorázové podání). Neprodávejte zvlášť.

Jedna krabička obsahuje 4 jednorázové soupravy:

Jedna jednorázová souprava obsahuje:

1 injekční lahvička obsahující 2 mg exenatidu

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 0,65 ml rozpouštědla

1 spojka lahvičky

2 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.

Subkutánní podání

Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Před použitím může být souprava uchovávána při teplotě do 30° C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

bydureon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ - 3 x (4 SOUPRAVY PRO JEDNORÁZOVÉ PODÁNÍ) – VČETNĚ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje exenatidum 2 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)

sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy

chlorid sodný

polysorbát 20

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

Jedno balení obsahuje 3 x 4 soupravy pro jednorázové podání. Neprodávejte zvlášť.

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.

Subkutánní podání

Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Před použitím může být souprava uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bydureon 2 mg prášek pro injekční suspenzi
exenatidum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg

6. JINÉ

AstraZeneca AB

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK ROZPOUŠTĚDLA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro přípravek Bydureon

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,65 ml

6. JINÉ

AstraZeneca AB

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (BALENÍ PO 4 JEDNODÁVKOVÝCH PŘEDPLNĚNÝCH PERECH)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru
exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg. Po vytvoření suspenze je podaná dávka 2 mg/0,65 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy
chlorid sodný
polysorbát 20
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
voda pro injekci
hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.
4 jednodávková předplněná pera
1 náhradní injekční jehla

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.
Subkutánní podání
Pouze pro jednorázové podání
Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po smísení.
Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Před použitím mohou být předplněná pera uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA - VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – 3 x (4 JEDNODÁVKOVÁ PŘEDPLNĚNÁ PERA) – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru
exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg. Po vytvoření suspenze je podaná dávka 2 mg/0,65 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy
chlorid sodný
polysorbát 20
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
voda pro injekci
hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

4 jednodávková předplněná pera. Součást vícenásobného balení, nelze prodat zvlášť.

1 náhradní injekční jehla

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.

Subkutánní podání

Pouze pro jednorázové podání

Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po smísení.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Před použitím mohou být předplněná pera uchovávána při teplotě do 30° C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

bydureon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA - VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – 3 x (4 JEDNODÁVKOVÁ PŘEDPLNĚNÁ PERA) – VČETNĚ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru
exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg. Po vytvoření suspenze je podaná dávka 2 mg/0,65 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo

sodná sůl karmelosy
chlorid sodný
polysorbát 20
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
voda pro injekci
hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Vícenásobné balení: 12 (3 balení po 4) jednodávkových předplněných per

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.
Subkutánní podání
Pouze pro jednorázové podání
Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po smísení.
Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněné pera mohou být uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA TĚLE PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
exenatidum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg

6. JINÉ

AstraZeneca AB

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – (4 SOUPRAVY PRO JEDNORÁZOVÉ PODÁNÍ V PŘEDPLNĚNÉM PERU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru
exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg v 0,85 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
Prášek
polyglaktin (1:1)
sacharosa

Rozpouštědlo
triacylglyceroly se středním řetězcem

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
4 předplněná pera pro jednorázové podání (BCise)
BCise

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.
Pouze pro jednorázové použití
Jednou týdně
Před použitím dobře protřepejte.
Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po smíchání a přípravě.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Před použitím může být předplněné pero uchováváno až po dobu 4 týdnů při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Předplněné pero musí být uchováváno ve vodorovné poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon bcise

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ 3 x (4 PŘEDPLNĚNÁ PERA PRO JEDNORÁZOVÉ PODÁNÍ) – BEZ BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg v 0,85 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)

sacharosa

Rozpouštědlo

triacylglyceroly se středním řetězcem

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

4 předplněná pera pro jednorázové podání (BCise). Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

BCise

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.

Pouze pro jednorázové použití

Jednou týdně

Před použitím dobře protřepejte.

Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po smíchání a přípravě.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Před použitím může být předplněné pero uchováváno až po dobu 4 týdnů při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné pero musí být uchováváno ve vodorovné poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon bcise

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ 3 x (4 PŘEDPLNĚNÁ PERA PRO JEDNORÁZOVÉ PODÁNÍ) – S BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru exenatidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg v 0,85 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek

polyglaktin (1:1)

sacharosa

Rozpouštědlo

triacylglyceroly se středním řetězcem

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Vícenásobné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných per pro jednorázové podání (BCise)

BCise

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Dodržujte pokyny pro uživatele pro přípravu a podání dávky.

Pouze pro jednorázové použití

Jednou týdně

Před použitím dobře protřepejte.

Přípravek Bydureon musí být aplikován ihned po smíchání a přípravě.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Před použitím může být předplněné pero uchováváno až po dobu 4 týdnů při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Předplněné pero musí být uchováváno ve vodorovné poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/696/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bydureon bcise

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
exenatidum
s.c.
BCise

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg

6. JINÉ

AstraZeneca AB

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním exenatidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo diabetologické sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo diabetologické sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bydureon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bydureon používat
3. Jak se přípravek Bydureon používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bydureon uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bydureon a k čemu se používá

Přípravek Bydureon obsahuje léčivou látku exenatid. Bydureon je injekční léčivý přípravek používaný ke zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi u dospělých pacientů dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s cukrovkou 2. typu (diabetes mellitus nezávislý na inzulinu).

Tento léčivý přípravek se používá v kombinaci s následujícími přípravky používanými k léčbě cukrovky: metformin, deriváty sulfonylmočoviny, thiazolidindiony (kombinovaná léčba s thiazolidindionem byla studována pouze u dospělých pacientů), inhibitory SGLT2 a/nebo dlouhodobě působící inzulin. Lékař Vám nyní předepsal tento léčivý přípravek jako další lék ke zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi. Pokračujte v dodržování svého dosavadního dietetického programu a programu cvičení.

Trpíte cukrovkou, protože vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu ke kontrole hladiny cukru v krvi nebo vaše tělo není schopno využívat vlastní inzulin. Tento léčivý přípravek pomáhá tělu zvýšit tvorbu inzulinu v případě, kdy je hladina cukru v krvi vysoká.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bydureon používat

Nepoužívejte přípravek Bydureon:

- jestliže jste alergický(á) na exenatid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Bydureon se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo diabetologickou sestrou:

- jestliže užíváte tento léčivý přípravek v kombinaci se sulfonylmočovinou, může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Pravidelně si kontrolujte hladinu cukru v krvi. Zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka, nebo diabetologické sestry v případě, kdy si nejste jisti, zda Vaše další léky obsahují sulfonylmočovinu.
- pokud trpíte cukrovkou 1. typu nebo diabetickou ketoacidózou, tento léčivý přípravek se nemá používat.
- jak podat tento léčivý přípravek. Má být podán pod kůži a ne do žíly nebo do svalů.
- jestliže máte vážné problémy s vyprazdňováním žaludku (včetně gastroparézy) nebo se zažíváním potravy, podávání tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje. Léčivá látka v tomto přípravku zpomaluje vyprazdňování žaludku, takže potrava prochází žaludkem pomaleji.
- pokud jste někdy prodělal(a) zánět slinivky břišní (pankreatitida) (viz bod 4).
- pokud u Vás dojde k příliš rychlému úbytku tělesné hmotnosti (více než 1,5 kg za týden), oznamte to svému lékaři, protože takto rychlý úbytek může způsobit problémy se žlučovými kameny.
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin nebo chodíte na dialýzu (umělá ledvina), nedoporučuje se podávat tento přípravek.

Přípravek Bydureon není inzulin, a nemá se tedy používat jako náhrada za inzulin.

Děti a dospívající

Přípravek Bydureon může být podáván dospívajícím a dětem ve věku 10 let a starších. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tohoto léčivého přípravku u dětí mladších 10 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bydureon

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště:

- další léčivé přípravky používané k léčbě diabetu 2. typu, které účinkují jako Bydureon (například liraglutid a jiné přípravky obsahující exenatid), neboť jejich souběžné podávání s přípravkem Bydureon se nedoporučuje.
- léčivé přípravky používané k ředění krve (antikoagulační), např. warfarin, neboť bude třeba, aby se u Vás provádělo dodatečné sledování změn INR (měření ředění krve) na počátku léčby tímto léčivým přípravkem.
- léčivý přípravek, který obsahuje sulfonylmočovinu, neboť při kombinaci s přípravkem Bydureon může docházet k hypoglykémii (nízká hladina cukru v krvi).
- užíváte inzulin. Lékař Vám sdělí, jak dávku inzulinu snižovat, a doporučí Vám častěji si monitorovat hladinu cukru v krvi, aby se předešlo hyperglykémii (vysoké hladině cukru v krvi) a diabetické ketoacidóze (komplikaci diabetu, ke které dojde, když organismus není schopen odbourávat glukózu, protože nemá dostatek inzulinu).

Těhotenství a kojení

Není známo, zda tento léčivý přípravek poškozuje Vaše nenarozené dítě, a proto nesmíte tento léčivý přípravek používat v průběhu těhotenství a nejméně 3 měsíce před plánovaným otěhotněním. Není známo, zda exenatid přechází do mateřského mléka. V období kojení nesmíte tento léčivý přípravek používat.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud můžete v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem otěhotnět, používejte antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže užíváte tento léčivý přípravek v kombinaci se sulfonylmočovinou, může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Hypoglykemie může snížit Vaši schopnost se soustředit. Berte, prosím, tento možný problém v úvahu ve všech situacích, které mohou být pro Vás nebo pro ostatní riskantní (např. řízení auta nebo obsluha strojů).

Důležité informace o některých složkách přípravku Bydureon

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Bydureon používá

Vždy používejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo diabetologické sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo diabetologickou sestrou.

Tento léčivý přípravek si máte podat injekcí jednou týdně, kdykoli v průběhu dne nezávisle na jídle.

Tento léčivý přípravek si máte podat injekcí pod kůži (subkutánní injekce) do oblasti břicha, horní části nohy (stehna), nebo do zadní horní části paže. Nepodávejte injekci do žíly nebo do svalu.

Každý týden můžete použít stejnou oblast těla. Ujistěte se, že v této oblasti pro injekci vyberete odlišné místo.

Nikdy nemíchejte inzulin a přípravek Bydureon v jedné injekci. Pokud máte použít oba přípravky ve stejnou dobu, použijte dvě injekce. Můžete je podat do stejné oblasti těla (např. do oblasti břicha), ale nesmíte je podat vedle sebe.

Pravidelně si kontrolujte hladinu cukru v krvi, obzvláště je to pro Vás důležité, pokud užíváte také sulfonylmočovinu.

Při aplikaci přípravku Bydureon dodržujte „Pokyny pro uživatele“ přiložené k balení.

Lékař nebo diabetologická sestra Vás musí naučit, jak správně podávat tento léčivý přípravek před tím, než ho použijete poprvé.

Nejprve zkontrolujte, zda je roztok v injekční stříkačce čirý a neobsahuje žádné částice. Po smíchání může být suspenze použita pouze tehdy, je-li směs skoro bílá až bílá a zakalená. Pokud na stěnách nebo dně lahvičky vidíte shluky částic nebo suchý prášek, přípravek NENÍ dobře promíchán. Důkladně jej protřepejte, dokud není dobře promíchán.

Přípravek musíte aplikovat ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Ke každé injekci použijte novou injekční jehlu, kterou po podání bezpečně zlikvidujte tak, jak Vás poučil lékař nebo diabetologická sestra.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Bydureon, než jste měl(a)

Jestliže použijete příliš mnoho tohoto léčivého přípravku, poraďte se, prosím, nejprve s lékařem, protože můžete potřebovat lékařskou pomoc. Podání příliš velkého množství tohoto léčivého přípravku může způsobit pocit na zvracení, zvracení, závratě nebo příznaky související s nízkou hladinou cukru v krvi (viz bod 4).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Bydureon

Můžete si vybrat den v týdnu, kdy si naplánujete pravidelně aplikovat svou injekci přípravku Bydureon.

V případě vynechání dávky a do další pravidelné dávky zbývají 3 nebo více dnů, je třeba podat vynechanou dávku co nejdříve. Další injekci si můžete podat v původně vybraném dni v týdnu. Jestliže vynecháte dávku a další dávka je plánovaná za 1 nebo 2 dny, vynechejte ji a další dávku podejte jako obvykle ve vybraném dni. Můžete také vybraný den aplikace injekce změnit, pokud jste poslední dávku podal(a) před 3 nebo více dny.

Nepodávejte dvě dávky přípravku Bydureon v odstupu menším než 3 dny.

Jestliže si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku přípravku Bydureon

Pokud si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku, další dávku tohoto léčivého přípravku si neaplikujte, pokračujte až další týden podle plánu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Bydureon

Jestliže se domníváte, že byste měl(a) přestat používat tento léčivý přípravek, poraďte se svým lékařem. Jestliže přestanete používat tento léčivý přípravek, může to ovlivnit hladinu Vašeho cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo diabetologické sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může vyvolávat i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vzácně byly hlášeny **závažné alergické reakce** (anafylaxe) (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).

Kontaktujte neprodleně lékaře v případě výskytu následujících příznaků:

- otékání oblasti obličeje, jazyka nebo hrdla (angioedém)
- přecitlivělost (vyrážka, svědění a rychlé otékání krku, obličeje, úst nebo hrdla)
- obtížné polykání
- vyrážka a potíže s dýcháním

Případy zánětu slinivky břišní (pankreatitida) byly hlášeny méně často (může postihnout až 1 ze 100 lidí) u pacientů používajících tento léčivý přípravek. Pankreatitida může být závažný, potenciálně život ohrožující stav.

- Informujte svého lékaře, pokud jste prodělal(a) pankreatitidu, trpíte žlučovými kameny, alkoholismem nebo vysokou hladinou tuků v krvi. Tyto stavy mohou zvýšit riziko, že u Vás dojde k onemocnění pankreatitidou, nebo se pankreatitida znovu projeví, a to nezávisle na tom, zda používáte tento léčivý přípravek, nebo ne.
- **PŘESTAŇTE** používat tento léčivý přípravek a kontaktujte ihned svého lékaře v případě, že se u Vás objeví **silná a přetrvávající** bolest v oblasti břicha, ať už se zvracením, nebo bez něj, protože se může jednat o zánět slinivky břišní (pankreatitida).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- pocit na zvracení (pocit na zvracení je nejčastější při zahájení podávání tohoto léčivého přípravku, u většiny pacientů se časem snižuje)
- průjem
- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při souběžném užívání léčivého přípravku s obsahem **sulfonylmočoviny**.

Jestliže se tento léčivý přípravek podává společně s léky obsahujícími **sulfonylmočovinu**, velmi často může dojít k případům přílišného snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie, obvykle mírná až střední). V případě, že užíváte tento léčivý přípravek, může být zapotřebí snížit dávku léku se sulfonylmočovinou. Známky a příznaky nízké hladiny cukru v krvi mohou zahrnovat bolest hlavy, ospalost, slabost, závratě, zmatek, podrážděnost, hlad, zrychlení srdečního tepu, pocení a pocit nervozity. Váš lékař by Vám měl poradit, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při souběžném používání s inzulínem
- závratě
- bolest hlavy

- ztráta energie a síly
- únava (vyčerpání)
- zvracení
- zácpa
- bolest v žaludeční oblasti
- nadýmání
- trávicí potíže
- plynatost
- pálení žáhy
- snížení chuti k jídlu

Tento léčivý přípravek může snižovat Vaši chuť k jídlu, množství přijaté potravy a tělesnou hmotnost. Pokud u Vás dojde k příliš rychlému úbytku tělesné hmotnosti (více než 1,5 kg za týden), oznamte to svému lékaři, protože takto rychlý úbytek může způsobit problémy jako jsou žlučové kameny.

- reakce v místě injekce

Pokud u Vás dojde k reakci v místě injekce (červenání, kopřivka nebo svědění), můžete požádat svého lékaře o pomoc při mírnění těchto potíží a příznaků. Po podání injekce můžete pod kůží vidět nebo cítit malé bulky, měly by zmizet po 4 až 8 týdnech. Není nutné přerušovat léčbu.

Méně časté nežádoucí účinky

- snížená funkce ledvin
- dehydratace (ztráta tělesných tekutin), někdy doprovázená sníženou funkcí ledvin
- neprůchodnost střeva
- říhání
- nezvyklá chuť v ústech
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- ospalost
- zpoždění vyprazdňování žaludku
- zánět žlučníku
- žlučové kameny

Vzácné nežádoucí účinky přípravku

- pocit nervozity

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny některé **další nežádoucí účinky**:

- krvácení nebo snadnější tvorba modřin než je obvyklé v důsledku snížené hladiny krevních destiček
- změny INR (měření míry srážlivosti krve) byly hlášeny při souběžném podávání warfarinu
- reakce v místě vpichu. Po podání injekce s exenatidem byly hlášeny kožní reakce v místě vpichu. Jedná se o: dutiny obsahující hnis (absces) a oteklé červené plochy kůže na pohmat horké a měkké (celulitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo diabetologické sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bydureon uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před použitím může být souprava uchovávána při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Bydureon, který byl vystaven mrazu, musí být zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bydureon obsahuje

- Léčivou látkou je exenatidum. Jedna injekční lahvička obsahuje exenatidum 2 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
- Prášek: polyglaktin (1:1), sacharosa.
- Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, chlorid sodný, polysorbát 20, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

Jak přípravek Bydureon vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Prášek je bílý až téměř bílý, rozpouštědlo je čirý bezbarvý až lehce nažloutlý či nahnědlý roztok.

Jedna souprava pro jednorázové podání obsahuje jednu injekční lahvičku obsahující 2 mg exenatidu, jednu předplněnou injekční stříkačku obsahující 0,65 ml rozpouštědla, jednu spojku lahvičky a dvě injekční jehly. Jedna injekční jehla je záložní.

Balení tohoto léčivého přípravku obsahuje 4 soupravy pro jednorázové podání nebo vícenásobné balení obsahující 3 x 4 soupravy pro jednorázové podání. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru exenatidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo diabetologické sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo diabetologické sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bydureon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bydureon používat
3. Jak se přípravek Bydureon používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bydureon uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bydureon a k čemu se používá

Přípravek Bydureon obsahuje léčivou látku exenatid. Bydureon je injekční léčivý přípravek používaný ke zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi u dospělých pacientů dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s cukrovkou 2. typu (diabetes mellitus nezávislý na inzulinu).

Tento léčivý přípravek se používá v kombinaci s následujícími přípravky používanými k léčbě cukrovky: metformin, deriváty sulfonylmočoviny, thiazolidindiony (kombinovaná léčba s thiazolidindionem byla studována pouze u dospělých pacientů), inhibitory SGLT2 a/nebo dlouhodobě působící inzulin. Lékař Vám nyní předepsal tento léčivý přípravek jako další lék k zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi. Pokračujte v dodržování svého dosavadního dietetického programu a programu cvičení.

Trpíte cukrovkou, protože Vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu ke kontrole hladiny cukru v krvi nebo Vaše tělo není schopno využívat vlastní inzulin. Tento léčivý přípravek pomáhá tělu zvýšit tvorbu inzulinu v případě, kdy je hladina cukru v krvi vysoká.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bydureon používat

Nepoužívejte přípravek Bydureon:

- jestliže jste alergický(á) na exenatid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenu v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Bydureon se poradte se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo diabetologickou sestrou:

- používáte tento léčivý přípravek v kombinaci se sulfonylmočovinou, neboť může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Pravidelně si kontrolujte hladinu cukru v krvi. Zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka, nebo diabetologické sestry v případě, kdy si nejste jisti, zda Vaše další léky obsahují sulfonylmočovinu.
- pokud trpíte cukrovkou 1. typu nebo diabetickou ketoacidózou, tento léčivý přípravek se nemá používat.
- jak podávat tento léčivý přípravek. Má být podán pod kůži a ne do žíly nebo do svalu.
- jestliže máte vážné problémy s vyprazdňováním žaludku (včetně gastroparézy) nebo s trávením potravy, podávání tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje. Léčivá látka v tomto léčivém přípravku zpomaluje vyprazdňování žaludku, takže potrava prochází žaludkem pomaleji.
- pokud jste někdy prodělal(a) zánět slinivky břišní (pankreatitida) (viz bod 4).
- pokud u Vás dojde k příliš rychlému úbytku tělesné hmotnosti (více než 1,5 kg za týden), oznamte to svému lékaři, protože takto rychlý úbytek může způsobit problémy se žlučovými kameny.
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin nebo chodíte na dialýzu (umělá ledvina), nedoporučuje se podávat přípravek Bydureon.

Přípravek Bydureon není inzulin, a nemá se tedy používat jako náhrada za inzulin.

Děti a dospívající

Přípravek Bydureon může být podáván dospívajícím a dětem ve věku 10 let a starších. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tohoto léčivého přípravku u dětí mladších 10 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bydureon

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště:

- léčivé přípravky používané k léčbě diabetu 2. typu, které účinkují jako Bydureon (například liraglutid a jiné přípravky obsahující exenatid, neboť jejich souběžné podávání s přípravkem Bydureon se nedoporučuje.
- léčivé přípravky používané k ředění krve (antikoagulační), např. warfarin, neboť bude třeba, aby se u Vás provádělo dodatečné sledování změn INR (měření ředění krve) na počátku léčby tímto léčivým přípravkem.
- léčivý přípravek, který obsahuje sulfonylmočovinu, neboť při kombinaci s přípravkem Bydureon může docházet k hypoglykémii (nízká hladina cukru v krvi).
- užíváte inzulin. Lékař Vám sdělí, jak dávku inzulinu snižovat, a doporučí Vám častěji si monitorovat hladinu cukru v krvi, aby se předešlo hyperglykémii (vysoké hladině cukru v krvi) a diabetické ketoacidóze (komplikaci diabetu, ke které dojde, když organismus není schopen odbourávat glukózu, protože nemá dostatek inzulinu).

Těhotenství a kojení

Není známo, zda tento léčivý přípravek poškozuje Vaše nenarozené dítě, a proto nesmíte tento léčivý přípravek používat v průběhu těhotenství a nejméně 3 měsíce před plánovaným otěhotněním.

Není známo, zda exenatid přechází do mateřského mléka. V období kojení nesmíte tento léčivý přípravek používat.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Pokud můžete v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem otěhotnět, používejte antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže užíváte tento léčivý přípravek v kombinaci se sulfonylmočovinou, může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Hypoglykemie může snížit Vaši schopnost se soustředit. Berte, prosím, tento možný problém v úvahu ve všech situacích, které mohou být pro Vás nebo pro ostatní riskantní (např. řízení auta nebo obsluha strojů).

Důležité informace o některých složkách přípravku Bydureon

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Bydureon používá

Vždy používejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo diabetologické sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo diabetologickou sestrou.

Tento léčivý přípravek si máte podat injekcí jednou týdně, kdykoli v průběhu dne nezávisle na jídle.

Tento léčivý přípravek si máte podat injekcí pod kůži (subkutánní injekce) do oblasti břicha, horní části nohy (stehna), nebo do zadní horní části paže. Nepodávejte injekci do žíly nebo do svalu.

Každý týden můžete použít stejnou oblast těla. Ujistěte se, že v této oblasti pro injekci vyberete odlišné místo.

Nikdy nemíchejte inzulin a přípravek Bydureon v jedné injekci. Pokud máte použít oba přípravky ve stejnou dobu, použijte dvě samostatné injekce. Můžete je podat do stejné oblasti těla (např. do oblasti břicha), ale nesmíte je podat vedle sebe.

Pravidelně si kontrolujte hladinu cukru v krvi, obzvláště je to pro Vás důležité, pokud užíváte také sulfonylmočovinu.

Při aplikaci přípravku Bydureon dodržujte „Pokyny pro uživatele“ přiložené k balení.

Lékař nebo diabetologická sestra Vás musí naučit, jak správně podávat injekci tohoto léčivého přípravku před tím, než jej použijete poprvé.

Vyjměte jedno pero z chladničky a ponechte pero při pokojové teplotě nejméně 15 minut. Nejprve zkontrolujte, zda je roztok v peru čirý a neobsahuje žádné částice. Po smíchání roztoku a prášku může být suspenze použita pouze tehdy, je-li směs skoro bílá až bílá a zakalená. Pokud na stěnách pera vidíte shluky částic nebo suchý prášek, přípravek NENÍ dobře promíchán. Důkladně znovu protřepejte, dokud není dobře promíchán.

Tento léčivý přípravek musíte aplikovat ihned po přípravě suspenze prášku v rozpouštědle.

Ke každé injekci použijte nové pero. Pero musíte po použití bezpečně zlikvidovat, s jehlou stále nasazenou, tak, jak Vám poradil lékař nebo diabetologická sestra.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Bydureon, než jste měl(a)

Jestliže použijete příliš mnoho tohoto léčivého přípravku, poraďte se, prosím, s lékařem, protože můžete potřebovat lékařskou pomoc. Podání příliš velkého množství přípravku může způsobit pocit na zvracení, zvracení, závratě nebo příznaky související s nízkou hladinou cukru v krvi (viz bod 4).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Bydureon

Můžete si vybrat den v týdnu, kdy si naplánujete pravidelně aplikovat svou injekci tohoto léčivého přípravku.

V případě vynechání dávky a do další pravidelné dávky zbývají 3 nebo více dnů, je třeba podat vynechanou dávku co nejdříve. Další injekci si můžete podat v původně vybraném dni v týdnu. Jestliže vynecháte dávku a další dávka je plánovaná za 1 nebo 2 dny, vynechejte ji a další dávku podejte jako obvykle ve vybraném dni. Můžete také vybraný den aplikace injekce změnit, pokud jste poslední dávku podal(a) před 3 nebo více dny.

Nepodávejte dvě dávky přípravku Bydureon v odstupu menším než 3 dny.

Jestliže si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku přípravku Bydureon

Pokud si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku, další dávku tohoto léčivého přípravku si neaplikujte, pokračujte pouze další týden podle plánu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Bydureon

Jestliže se domníváte, že byste měl(a) přestat používat tento léčivý přípravek, poraďte se svým lékařem. Jestliže přestanete používat tento léčivý přípravek, může to ovlivnit hladinu Vašeho cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo diabetologické sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může vyvolávat i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vzácně byly hlášeny **závažné alergické reakce** (anafylaxe) (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).

Kontaktujte neprodleně lékaře v případě výskytu následujících příznaků:

- otekání obličeje, jazyka nebo hrdlo (angioedém)
- precitlivělost (vyrážka, svědění a rychlé otékání oblasti krku, obličeje, úst nebo hrdla)
- obtížné polykání
- vyrážka a potíže s dýcháním

Byly hlášeny případy zánětu slinivky břišní (pankreatitida) méně často (může postihnout až 1 ze 100 lidí) u pacientů užívajících tento léčivý přípravek. Pankreatitida může být závažný, potenciálně život ohrožující stav.

- Informujte svého lékaře, pokud jste prodělal(a) pankreatitidu, trpíte žlučovými kameny, alkoholismem nebo vysokou hladinou tuků v krvi. Tyto stavy mohou zvýšit riziko, že u Vás dojde k onemocnění pankreatitidou, nebo se pankreatitida znovu projeví, a to nezávisle na tom, zda používáte tento léčivý přípravek, nebo ne.
- **PŘESTAŇTE** používat tento léčivý přípravek a kontaktujte ihned svého lékaře v případě, že se u Vás objeví **silná a přetrvávající** bolest v oblasti břicha, ať už se zvracením, nebo bez něj, protože se může jednat o zánět slinivky břišní (pankreatitida).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- pocit na zvracení (pocit na zvracení je nejčastější při zahájení podávání přípravku Bydureon, u většiny pacientů časem ustupuje)
- průjem
- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při souběžném používání s léčivým přípravkem s obsahem **sulfonylmočoviny**

Jestliže je tento léčivý přípravek podáván společně s léky obsahujícími **sulfonylmočovinu**, velmi často může dojít k případům přílišného snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie, obvykle mírná až střední). V případě, že užíváte tento léčivý přípravek, může být zapotřebí snížit dávku léku se sulfonylmočovinou. Známky a příznaky nízké hladiny cukru v krvi mohou zahrnovat bolest hlavy, ospalost, slabost, závratě, zmatek, podrážděnost, hlad, zrychlení srdečního tepu, pocení a pocit nervozity. Váš lékař by Vám měl poradit, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při souběžném používání s inzulínem
- závratě

- bolest hlavy
- zvracení
- ztráta energie a síly
- únava (vyčerpání)
- zácpa
- bolest v žaludeční oblasti
- nadýmání
- trávicí potíže
- plynatost
- pálení žáhy
- snížení chuti k jídlu

Tento léčivý přípravek může snižovat Vaši chuť k jídlu, množství přijaté potravy a tělesnou hmotnost. Pokud u Vás dojde k příliš rychlému úbytku tělesné hmotnosti (více než 1,5 kg za týden), oznamte to svému lékaři, protože takto rychlý úbytek může způsobit problémy jako jsou žlučové kameny.

- reakce v místě injekce

Pokud u Vás dojde k reakci v místě injekce (červenání, kopřivka nebo svědění), můžete požádat svého lékaře o pomoc při mírnění těchto potíží a příznaků. Po podání injekce můžete pod kůží vidět nebo cítit malé bulky, měly by zmizet po 4 až 8 týdnech. Není nutné přerušovat léčbu.

Méně časté nežádoucí účinky

- snížená funkce ledvin
- dehydratace (ztráta tělesných tekutin), někdy doprovázená sníženou funkcí ledvin
- neprůchodnost střeva
- říhání
- nezvyklá chuť v ústech
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- ospalost
- zpoždění vyprazdňování žaludku
- zánět žlučníku
- žlučové kameny

Vzácné nežádoucí účinky

- pocit nervozity

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny některé **další nežádoucí účinky**

- krvácení nebo snadnější tvorba modřin než je obvyklé v důsledku snížené hladiny krevních destiček
 - změny INR (měření míry srážlivosti krve) byly hlášeny při souběžném podávání warfarinu
- reakce v místě vpichu
- po podání injekce s exenatidem byly hlášeny kožní reakce v místě vpichu. Jedná se o: dutiny obsahující hnis (absces) a oteklé červené plochy kůže na pohmat horké a měkké (celulitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo diabetologické sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bydureon uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před použitím může být pero uchováváno při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Bydureon pero, který byl vystaven mrazu, musí být zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bydureon obsahuje

- Léčivou látkou je exenatidum. Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg. Po smísení je podaná dávka 2 mg/0,65 ml.
- Pomocnými látkami jsou:
- Prášek: polyglaktin (1:1), sacharosa.
- Rozpouštědlo: sodná sůl karmelosy, chlorid sodný, polysorbát 20, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci a hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak přípravek Bydureon vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je dodáván jako prášek a rozpouštědlo (tekutina) pro přípravu injekční suspenze v předplněném peru.

Prášek (2 mg) v jedné komoře je bílý až téměř bílý a rozpouštědlo (0,65 ml) ve druhé komoře je čirý bezbarvý až lehce nažloutlý či nahnědlý roztok. Jedno jednodávkové předplněné pero je dodáváno s vhodnou jehlou. Každá krabička obsahuje jednu náhradní jehlu.

Tento léčivý přípravek se dodává v balení po 4 jednodávkových předplněných perech a jako vícenásobné balení po 12 (3 balení po 4) jednodávkových předplněných perech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

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

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru exenatidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo diabetologické sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo diabetologické sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bydureon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bydureon používat
3. Jak se přípravek Bydureon používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bydureon uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bydureon a k čemu se používá

Přípravek Bydureon obsahuje léčivou látku exenatid. Bydureon je injekční léčivý přípravek používaný ke zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi u dospělých pacientů dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s cukrovkou 2. typu.

Tento léčivý přípravek se používá v kombinaci s následujícími přípravky používanými k léčbě cukrovky: metformin, deriváty sulfonylmočoviny, thiazolidindiony (kombinovaná léčba s thiazolidindionem byla studována pouze u dospělých pacientů), inhibitory SGLT2 a/nebo dlouhodobě působící inzulin. Lékař Vám nyní předepsal tento léčivý přípravek jako další lék k zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi. Pokračujte v dodržování svého dosavadního dietetického programu a programu cvičení.

Trpíte cukrovkou, protože Vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu ke kontrole hladiny cukru v krvi nebo Vaše tělo není schopno využívat vlastní inzulin. Tento léčivý přípravek pomáhá tělu zvýšit tvorbu inzulinu v případě, kdy je hladina cukru v krvi vysoká.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bydureon používat

Nepoužívejte přípravek Bydureon:

- jestliže jste alergický(á) na exenatid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Bydureon se poradte se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo diabetologickou sestrou:

- jestliže používáte tento léčivý přípravek v kombinaci se sulfonylmočovinou, neboť může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Pravidelně si kontrolujte hladinu cukru v krvi. Zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka, nebo diabetologické sestry v případě, kdy si nejste jisti, zda Vaše další léky obsahují sulfonylmočovinu.
- pokud trpíte cukrovkou 1. typu nebo diabetickou ketoacidózou, tento léčivý přípravek se nemá používat.
- jak podávat tento léčivý přípravek. Má být podán pod kůži a ne do žíly nebo do svalu.
- jestliže máte vážné problémy s vyprazdňováním žaludku (včetně gastroparézy) nebo s trávením potravy, podávání tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje. Léčivá látka v tomto léčivém přípravku zpomaluje vyprazdňování žaludku, takže potrava prochází žaludkem pomaleji.
- pokud jste někdy prodělal(a) zánět slinivky břišní (pankreatitida) (viz bod 4).
- pokud u Vás dojde k příliš rychlému úbytku tělesné hmotnosti (více než 1,5 kg za týden), oznamte to svému lékaři, protože takto rychlý úbytek může způsobit problémy se žlučovými kameny.
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin nebo chodíte na dialýzu (umělá ledvina), nedoporučuje se podávat přípravek Bydureon.

Přípravek Bydureon není inzulin, a nemá se tedy používat jako náhrada za inzulin.

Děti a dospívající

Přípravek Bydureon může být podáván dospívajícím a dětem ve věku 10 let a starších. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tohoto léčivého přípravku u dětí mladších 10 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bydureon

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště:

- léčivé přípravky používané k léčbě diabetu 2. typu, které účinkují jako Bydureon (například liraglutid nebo jiné přípravky obsahující exenatid), neboť jejich souběžné podávání s přípravkem Bydureon se nedoporučuje.
- léčivé přípravky používané k ředění krve (antikoagulanty), např. warfarin, neboť bude třeba, aby se u Vás provádělo dodatečné sledování změn INR (měření ředění krve) na počátku léčby tímto léčivým přípravkem.
- léčivý přípravek, který obsahuje sulfonylmočovinu, neboť při kombinaci s přípravkem Bydureon může docházet k hypoglykémii (nízká hladina cukru v krvi).
- užíváte inzulin. Lékař Vám sdělí, jak dávku inzulinu snižovat, a doporučí Vám častěji si monitorovat hladinu cukru v krvi, aby se předešlo hyperglykémii (vysoké hladině cukru v krvi) a diabetické ketoacidóze (komplikaci diabetu, ke které dojde, když organismus není schopen odbourávat glukózu, protože nemá dostatek inzulinu).

Těhotenství a kojení

Není známo, zda tento léčivý přípravek poškozuje Vaše nenarozené dítě, a proto nesmíte tento léčivý přípravek používat v průběhu těhotenství a nejméně 3 měsíce před plánovaným otěhotněním.

Není známo, zda exenatid přechází do mateřského mléka. V období kojení nesmíte tento léčivý přípravek používat.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Pokud můžete v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem otěhotnět, používejte antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže užíváte tento léčivý přípravek v kombinaci se sulfonylmočovinou, může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Hypoglykemie může snížit Vaši schopnost se soustředit. Berte, prosím, tento možný problém v úvahu ve všech situacích, které mohou být pro Vás nebo pro ostatní riskantní (např. řízení auta nebo obsluha strojů).

3. Jak se přípravek Bydureon používá

BCise je název předplněného pera, které se používá k injekčnímu podání přípravku Bydureon.

Vždy používejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo diabetologické sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo diabetologickou sestrou.

Tento léčivý přípravek si máte podat injekcí jednou týdně, kdykoli v průběhu dne nezávisle na jídle.

Tento léčivý přípravek si máte podat injekcí pod kůži (subkutánní injekce) do oblasti břicha, horní části nohy (stehna), nebo do zadní horní části paže. Nepodávejte injekci do žíly nebo do svalu.

Každý týden můžete použít stejnou oblast těla. Ujistěte se, že v této oblasti pro injekci vyberete odlišné místo.

Pravidelně si kontrolujte hladinu cukru v krvi, obzvláště je to pro Vás důležité, pokud užíváte také sulfonylmočovinu.

Při aplikaci přípravku Bydureon BCise dodržujte „Pokyny pro uživatele“ přiložené k balení.

Lékař nebo diabetologická sestra Vás musí naučit, jak správně podávat injekci tohoto léčivého přípravku před tím, než jej použijete poprvé.

Vyndejte jedno pero z chladničky a nechte ve vodorovné poloze nejméně po dobu 15 minut. Promíchejte suspenzi silným třepáním nejméně po dobu 15 sekund. Použijte suspenzi pouze, pokud je rovnoměrně promíchána, bílá až skoro bílá a zakalená. Jestliže uvidíte bílý prášek podél bočního, spodního nebo horního okraje okénka pera, léčivý přípravek NENÍ správně promíchán. Intenzivně protřepejte, dokud není léčivý přípravek dobře promíchán.

Tento léčivý přípravek musíte aplikovat ihned po promíchání suspenze.

Pro každou injekci použijte nové pero. Po každém použití bezpečně zlikvidujte pero podle pokynů svého lékaře nebo diabetologické zdravotní sestry.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Bydureon, než jste měl(a)

Jestliže použijete příliš mnoho tohoto léčivého přípravku, poraďte se, prosím, s lékařem, protože můžete potřebovat lékařskou pomoc. Podání příliš velkého množství přípravku může způsobit pocit na zvracení, zvracení, závratě nebo příznaky související s nízkou hladinou cukru v krvi (viz bod 4).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Bydureon

Můžete si vybrat den v týdnu, kdy si naplánujete pravidelně aplikovat svou injekci tohoto léčivého přípravku.

V případě vynechání dávky a do další pravidelné dávky zbývají 3 nebo více dnů, je třeba podat vynechanou dávku co nejdříve. Další injekci si můžete podat v původně vybraném dni v týdnu. Jestliže vynecháte dávku a další dávka je plánovaná za 1 nebo 2 dny, vynechejte ji a další dávku podejte jako obvykle ve vybraném dni. Můžete také vybraný den aplikace injekce změnit, pokud jste poslední dávku podal(a) před 3 nebo více dny.

Nepodávejte dvě dávky přípravku Bydureon v odstupu menším než 3 dny.

Jestliže si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku přípravku Bydureon

Pokud si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku, další dávku tohoto léčivého přípravku si neaplikujte, pokračujte pouze další týden podle plánu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Bydureon

Jestliže se domníváte, že byste měl(a) přestat používat tento léčivý přípravek, poraďte se svým lékařem. Jestliže přestanete používat tento léčivý přípravek, může to ovlivnit hladinu Vašeho cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo diabetologické sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může vyvolávat i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vzácně byly hlášeny **závažné alergické reakce** (anafylaxe) (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).

Kontaktujte neprodleně lékaře v případě výskytu následujících příznaků:

- otekání obličeje, jazyka nebo hrdlo (angioedém)
- přecitlivělost (vyrážka, svědění a rychlé otékání oblasti krku, obličeje, úst nebo hrdla)
- obtížné polykání
- vyrážka a potíže s dýcháním

Méně často byly hlášeny případy zánětu slinivky břišní (pankreatitida) u pacientů používajících tento léčivý přípravek (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí). Pankreatitida může být závažný, potenciálně život ohrožující stav.

- Informujte svého lékaře, pokud jste prodělal(a) pankreatitidu, trpíte žlučovými kameny, alkoholismem nebo vysokou hladinou tuků v krvi. Tyto stavy mohou zvýšit riziko, že u Vás dojde k onemocnění pankreatitidou, nebo se pankreatitida znovu projeví, a to nezávisle na tom, zda používáte tento léčivý přípravek, nebo ne.
- **PŘESTAŇTE** používat tento léčivý přípravek a kontaktujte ihned svého lékaře v případě, že se u Vás objeví **silná a přetrvávající** bolest v oblasti břicha, ať už se zvracením, nebo bez něj, protože se může jednat o zánět slinivky břišní (pankreatitida).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při souběžném používání s léčivým přípravkem s obsahem **sulfonylmočoviny**

Jestliže je tento léčivý přípravek podáván společně s léky obsahujícími **sulfonylmočovinu**, velmi často může dojít k případům přílišného snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykemie, obvykle mírná až střední). V případě, že užíváte tento léčivý přípravek, může být zapotřebí snížit dávku léku se sulfonylmočovinou. Známký a příznaky nízké hladiny cukru v krvi mohou zahrnovat bolest hlavy, ospalost, slabost, závratě, zmatek, podrážděnost, hlad, zrychlení srdečního tepu, pocení a pocit nervozity. Váš lékař by Vám měl poradit, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při používání s inzulínem
- bolest hlavy
- závratě
- nauzea (nauzea se vyskytuje nejčastěji při zahájení používání tohoto léčivého přípravku, ale časem její výskyt u většiny pacientů klesá)
- průjem
- zvracení
- zácpa
- trávicí potíže
- pálení žáhy
- nadýmání

- bolest v žaludeční oblasti
- svědění nebo zarudnutí v místě vpichu
- únava (vyčerpání)

Méně časté nežádoucí účinky

- hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi) při používání s léčivým přípravkem, který neobsahuje **sulfonylmočovinu**
- snížená chuť k jídlu

Tento léčivý přípravek může snižovat Vaši chuť k jídlu, množství přijaté potravy a tělesnou hmotnost. Pokud u Vás dojde k příliš rychlému úbytku tělesné hmotnosti (více než 1,5 kg za týden), oznamte to svému lékaři, protože takto rychlý úbytek může způsobit problémy jako jsou žlučové kameny.

- dehydratace
- nezvyklá chuť v ústech
- ospalost
- plynatost (průchod plynů)
- říhání
- střevní obstrukce (neprůchodnost střeva)
- kopřivka
- zvýšené pocení
- vyrážka, svědění
- vypadávání vlasů
- snížená funkce ledvin
- reakce v místě vpichu

Pokud u Vás dojde k reakci v místě vpichu (červenání, kopřivka nebo svědění), můžete požádat svého lékaře o pomoc při mírnění těchto potíží a příznaků. Po podání injekce můžete pod kůží vidět nebo cítit malé bulky, měly by zmizet po 4 až 8 týdnech. Není nutné přerušovat léčbu.

- ztráta energie a síly
- zpoždění vyprazdňování žaludku
- zánět žlučníku
- žlučové kameny

Vzácné nežádoucí účinky

- pocit nervozity

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny některé **další nežádoucí účinky**

- krvácení nebo snadnější tvorba modřin než je obvyklé v důsledku snížené hladiny krevních destiček
- po podání injekce s exenatidem byly hlášeny kožní reakce v místě vpichu. Jedná se o: dutiny obsahující hnis (absces) a oteklé červené plochy kůže na pohmat horké a citlivé (celulitida)
- změny INR (měření míry srážlivosti krve) byly hlášeny při souběžném podávání warfarinu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo diabetologické sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bydureon uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Pero Bydureon BCise má být uchováváno následujícím způsobem:

- Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Před použitím může být pero uchováváno při teplotě do 30 °C až po dobu 4 týdnů.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Pero musí být uchováváno ve vodorovné poloze.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bydureon BCise obsahuje

- Léčivou látkou je exenatidum. Jedno předplněné pero obsahuje exenatidum 2 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
- Polyglaktin (1:1), sacharosa a triacylglyceroly se středním řetězcem.

Jak přípravek Bydureon vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru (BCise).

Bílá až skoro bílá neprůhledná suspenze.

Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg exenatidu v objemu 0,85 ml.

Tento léčivý přípravek se dodává v balení po 4 jednodávkových předplněných perech (BCise) a jako vícenásobné balení, které obsahuje 12 (3 balení po 4) předplněných jednodávkových per (BCise). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +371 67377100

Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

POKYNY PRO UŽIVATELE

Váš průvodce krok za krokem

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Pokud máte otázky týkající se přípravku Bydureon

- Podívejte se do části **Často kladené otázky a odpovědi**

Užitečné tipy

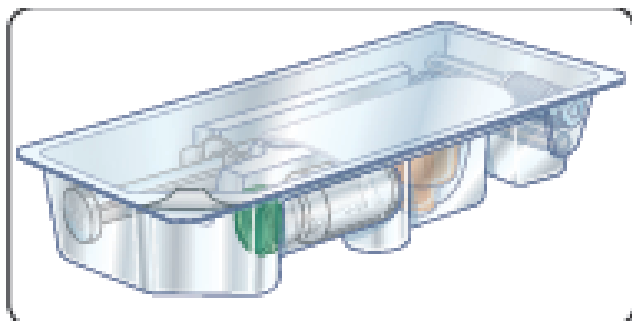
- Věnujte pokynům dostatek času.
- Dodržujte pokyny krok za krokem.
- Budete potřebovat dostatek času pro dokončení všech kroků bez přestávky.
- Méně času budete potřebovat, jakmile se sám (sama) důkladně naučíte aplikovat injekci.

DŮLEŽITÉ:

Čtěte a pečlivě dodržujte každý krok v těchto pokynech *pokaždé*, když si budete aplikovat přípravek Bydureon. Žádné kroky nevynechávejte. Přečtěte si také *Příbalovou informaci* obsaženou v balení přípravku.

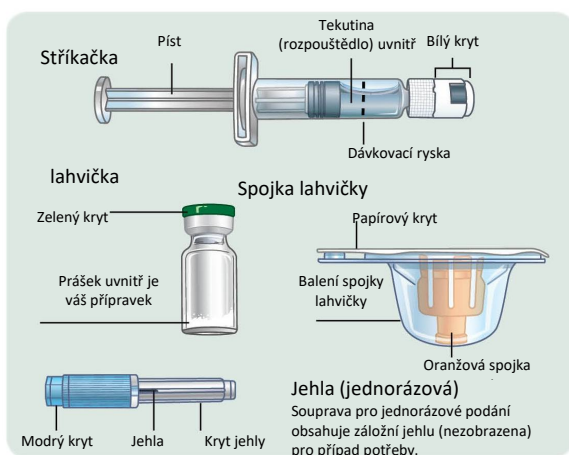
Průvodce jednotlivými součástmi

- **Souprava pro jednorázové podání**



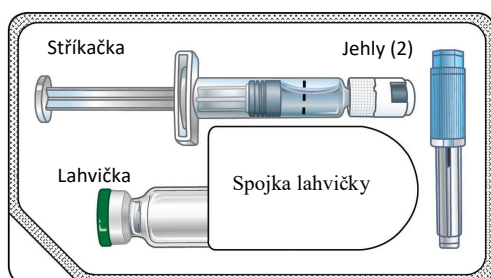
Zde nadzvedněte pro podrobnější seznámení s jednotlivými součástmi.

Ponechte tuto záložku otevřenou, abyste se později mohl(a) v průběhu všech kroků kdykoli vrátit.



Průvodce jednotlivými součástmi

Souprava pro jednorázové podání



Co balení obsahuje

Pro podání přesné dávky čtete **každou** část tak, abyste mohli postupně provádět **každý** krok.

Tento návod je rozdělen do následujících částí:

- 1 **Začínáme**
 - 2 **Spojení součástí**
 - 3 **Promíchání přípravku a naplnění stříkačky**
 - 4 **Aplikace přípravku**
- Často kladené otázky a odpovědi.

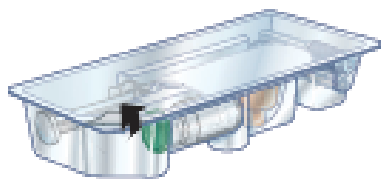
1. Začínáme

1a **Vyndejte soupravu pro jednorázové podání dávky z ledničky.**

Připravte se na bezpečné zlikvidování použité jehly a stříkačky. Připravte si vše, co budete pro bezpečnou likvidaci použitých jehel a stříkaček potřebovat.

1b **Umyjte si ruce.**

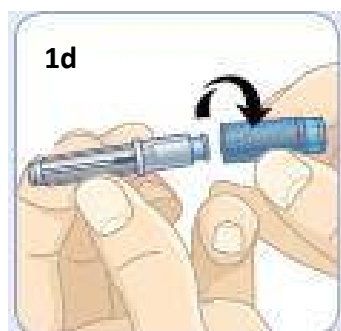
1c



Pro otevření odtrhněte vrchní obal.

Vytáhněte stříkačku. Tekutina ve stříkačce má být čirá a bez částic. Je v pořádku, pokud obsahuje vzduchové bubliny.

Vyndejte jehlu, spojku lahvičky, lahvičku a stříkačku na čistý, rovný povrch.



Vytáhněte jehlu a odšroubujte modrý kryt.

Jehlu v pouzdře odložte. Jehla je nyní připravena. Budete ji potřebovat později.

Pro případ potřeby je v balení záložní jehla.



Vezměte lahvičku.

Poklepejte s ní několikrát o tvrdý povrch pro uvolnění prášku.



1f
Palcem odstraňte zelený kryt.

Lahvičku odložte.

2. Spojení součástí



2a
Vezměte spojku lahvičky a odtrhněte papírovou fólii. Nedotýkejte se oranžové spojky uvnitř.



2b
Uchopte balení spojky lahvičky.

Do druhé ruky uchopte lahvičku.



Zatlačte pevně vršek lahvičky do oranžové spojky.

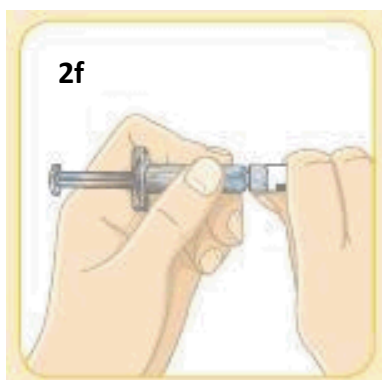


Nyní vytáhněte lahvičku s připojenou oranžovou spojkou z balení.



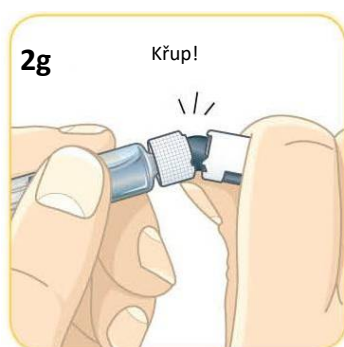
Takto by nyní měla injekční lahvička vypadat.

Odložte ji nyní na pozdější použití.



Vezměte injekční stříkačku.

Druhou rukou pevně uchopte 2 šedé čtverečky na bílém krytu.



Odlomte kryt

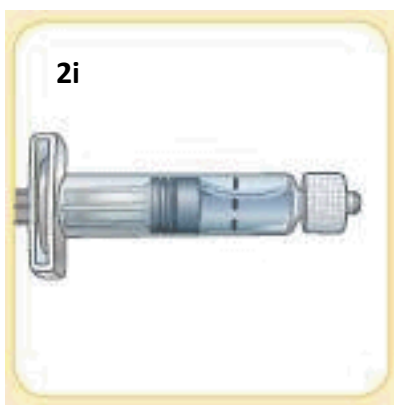
Buďte opatrní, abyste nezatlačili píst dovnitř.

Kryt odlomte, jako byste lámali větvičku.

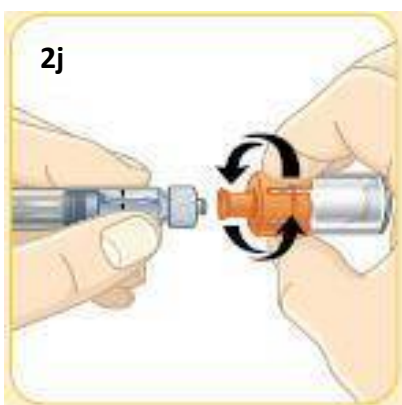


Takto vypadá odlomený kryt.

Kryt nebudete potřebovat, můžete jej vyhodit.

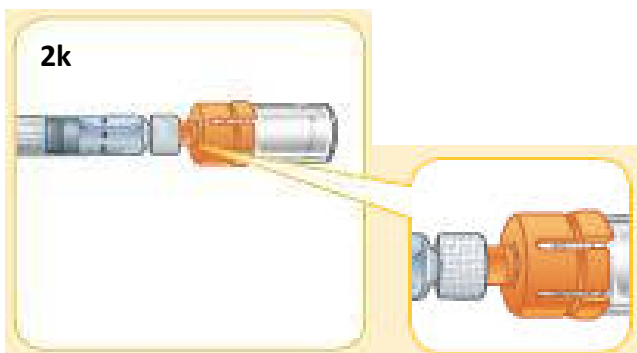


Takto nyní vypadá injekční stříkačka.



Nyní uchopte injekční lahvičku s připojenou oranžovou spojkou.

Našroubujte oranžovou spojku na stříkačku, dokud se nepřipojí. Při otáčení držte oranžovou spojku. Neutahujte přespříliš. Buďte opatrní, abyste nezatlačili píst dovnitř.

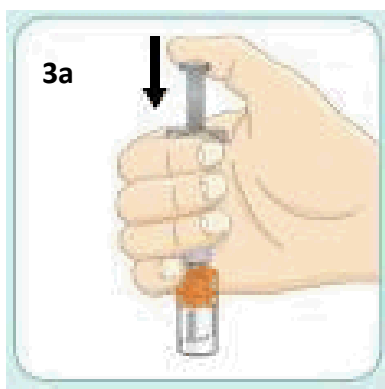


Takto nyní vypadají součásti po spojení.

3. Promíchání přípravku a naplnění stříkačky

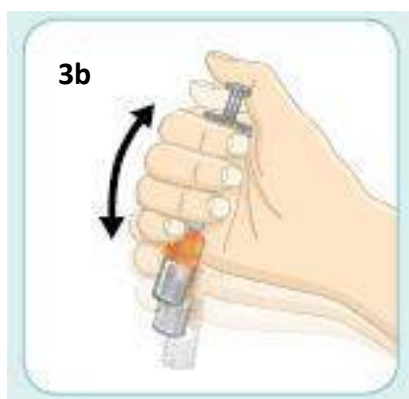
DŮLEŽITÉ:

Během těchto kroků smícháte přípravek a naplníte jej do stříkačky. Jakmile smícháte přípravek, musíte jej ihned aplikovat. **Nesmíte uchovávat smíchaný přípravek pro pozdější aplikaci injekce.**



Palcem zatlačte píst, dokud se nezastaví a držte jej palcem na místě.

Můžete cítit, jako by píst pružil poněkud zpět.



Držte dál píst stisknutý palcem dole a důkladně třepajte. Protřepávejte, dokud nejsou tekutina a prášek dobře promíchány.

Neobávejte se, že se lahvička uvolní. Oranžová spojka udrží lahvičku připojenou ke stříkačce.

Protřepávejte opravdu důkladně.



Pokud je přípravek dobře promíchán, má vypadat zakalený.



Pokud na stěnách nebo dně lahvičky vidíte shluky částic nebo suchý prášek, přípravek NENÍ dobře promíchán.

Důkladně jej znovu protřepejte, dokud není dobře promíchán.

V průběhu protřepávání držte píst palcem stále stisknutý.

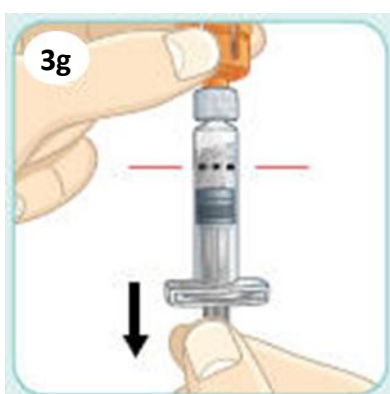


Nyní uchopte lahvičku tak, aby byla stříkačka otočena vzhůru. Stiskněte dál píst palcem, dokud se nezastaví, a držte jej na místě.



Jemně poklepejte lahvičku druhou rukou. Tiskněte dál píst palcem a držte jej na místě.

Poklepání napomůže přípravku stéct dolů po stěnách lahvičky. Je v pořádku, pokud obsahuje vzduchové bubliny.



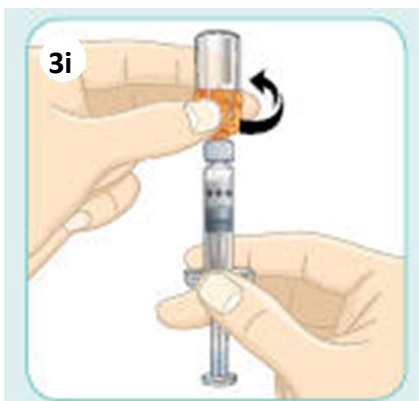
Vytáhněte píst dolů až za černě označenou dávkovací rysku.

Tímto nasajete přípravek z lahvičky do stříkačky. Můžete vidět vzduchové bubliny. To je normální.

Na stěnách lahvičky může ulpět malé množství tekutiny. To je také normální.



Držte jednou rukou píst na místě tak, aby se nemohl pohybovat.



Druhou rukou odšroubujte oranžovou spojku.

Po odstranění spojky dejte pozor, abyste nestiskli píst.

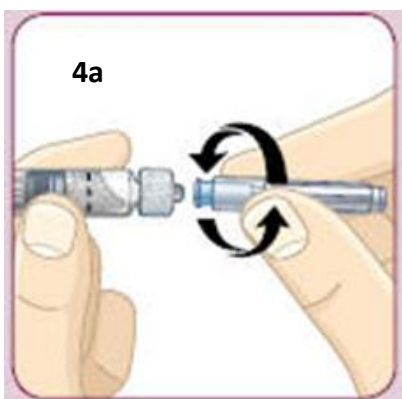


Injekční stříkačka by nyní měla vypadat takto.

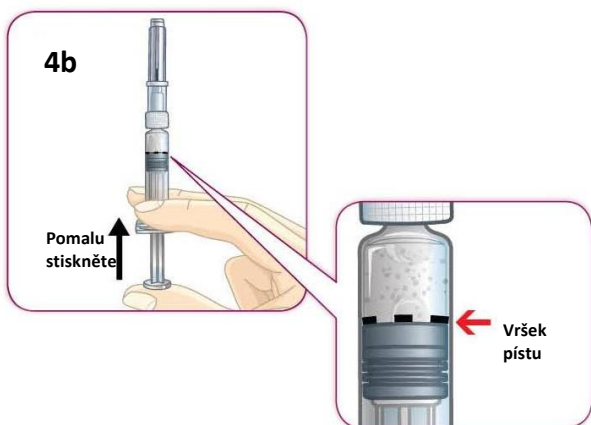
4. Aplikace přípravku

DŮLEŽITÉ:

Přečtěte si pečlivě následující kroky a důkladně si prohlédněte obrázky. Pomůže Vám to aplikovat si přesnou dávku přípravku.



Našroubujte jehlu na stříkačku do dotažení. Zatím neodstraňujte kryt jehly. Dejte pozor, abyste nestiskli píst.



Pomalu tiskněte píst tak, aby se vršek pístu dostal do úrovně černě označené dávkovací rysky. Nyní uvolněte píst.

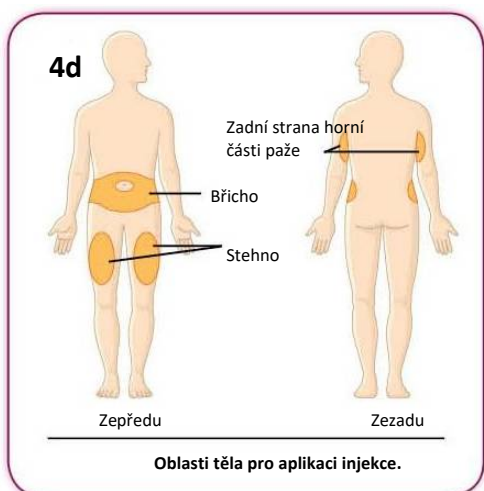
Je důležité v tomto okamžiku ukončit stlačování pístu, jinak budete plýtvat přípravkem a nepodáte si přesnou dávku.



Vršek pístu musí zůstat na úrovni s černě značenou dávkovací linkou pro následující kroky. Toto Vám pomůže zajistit, že si podáte správnou dávku přípravku.

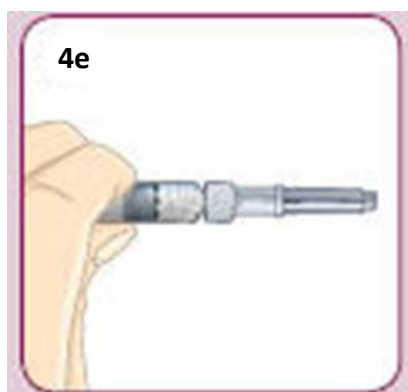
DŮLEŽITÉ:

Je normální, pokud ve směsi vidíte několik vzduchových bublin. Vzduchové bubliny Vám neublíží ani neovlivní dávku.

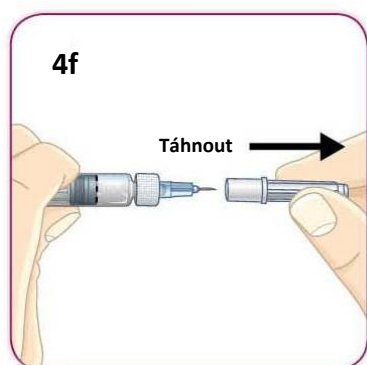


Jednotlivé dávky přípravku můžete aplikovat do oblasti břicha, stehna nebo zadní strany horní části paže.

Každý týden můžete použít stejnou oblast těla. Ujistěte se však, že v této oblasti pro injekci vyberete odlišné místo.



Držte stříkačku poblíž černě značené dávkovací rysky.



Stáhněte kryt jehly.
Neotáčejte.

Dejte pozor, abyste nestiskli píst.

Při odstraňování krytu můžete vidět 1 nebo 2 kapky tekutiny. To je normální.



Ujistěte se, že používáte injekční techniku doporučenou Vaším lékařem nebo diabetologickou sestrou. Přípomnutí: Přípravek Bydureon musíte aplikovat ihned po smíchání.

Vbodněte jehlu do kůže (subkutánně). Abyste si aplikovali celou dávku, zatlačte na píst palcem, dokud se nezastaví.

Vytáhněte jehlu.

V příbalové informaci se dozvíte (bod 3) co dělat, pokud si nejste jistý(á), jestli jste si podal(a) celou dávku.

4h. Stříkačku s nasazenou jehlou zlikvidujte podle doporučení lékaře nebo diabetologické sestry. NESNAŽTE se jehlu uvolnit nebo znovu použít.

Nemusíte uchovávat žádnou součást. Každá souprava pro jednorázové podání obsahuje všechny součásti nutné pro podání týdenní dávky přípravku Bydureon.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Když nastane čas pro další týdenní dávku, začněte opět krokem 1.

Často kladené otázky a odpovědi

Pokud se vaše otázka týká:

Jak brzy aplikovat injekci po smíchání

Mísení přípravku

Vzduchové bubliny ve stříkačce

Připojení jehly

Sundání krytu jehly

Píst není v úrovni černě označené dávkovací rysky

Není možné stlačit píst při aplikaci injekce

Viz číslo otázky:

1

2

3

4

5

6

7

Často kladené otázky a odpovědi

1. Po smíchání přípravku, jak dlouho mohu čekat před aplikací injekce?

Přípravek **Bydureon** musíte aplikovat ihned po smíchání. Pokud si neaplikujete přípravek **Bydureon** okamžitě, začnou se ve stříkačce tvořit malé shluky. Tyto shluky mohou při aplikaci injekce ucpat jehlu (viz otázka 7).

2. Jak poznám, že je přípravek dobře promísen?

Pokud je přípravek dobře promíchán, má být zakalený. Na stěnách nebo dně lahvičky nesmí být suchý prášek. Pokud uvidíte suchý prášek, důkladně třepjte a držte píst stále stisknutý palcem. (Tato otázka se vztahuje ke krokům popsáním v bodech 3a až 3d).

3. Jsem připraven(a) podat si injekci. Co mám udělat, pokud ve stříkačce uvidím vzduchové bubliny?

Vzduchové bubliny se ve stříkačce vyskytují normálně. Vzduchové bubliny Vám neublíží ani neovlivní dávku. Přípravek **Bydureon** je nyní aplikován do kůže (subkutánně). Při tomto typu aplikace nejsou vzduchové bubliny problém.

4. Co mám dělat, pokud mám potíže s nasazením jehly?

Nejdříve se ujistěte, že jste odstranili modrý kryt. Potom našroubujte jehlu na stříkačku do utažení. Abyste předešli ztrátám přípravku, vyvarujte se stisknutí pístu při nasazování jehly. Pro více informací týkajících se injekční techniky kontaktujte svého lékaře. (Tato otázka se vztahuje ke kroku 4a)

5. Co mám dělat, pokud mám potíže se sundáním krytu jehly?

Jednou rukou držte stříkačku poblíž černě značené dávkovací rysky. Druhou rukou uchopte kryt jehly. Plynule stáhněte kryt jehly. Neotáčejte krytem. (Tato otázka se vztahuje ke kroku 4f)

6. Jsem u kroku 4c. Co mám dělat, když se vršek pístu dostal za černě označenou dávkovací rysku?

Černě označená dávkovací ryska označuje správnou dávku. Když se vršek pístu dostane za rysku, měli byste pokračovat krokem 4d a aplikovat si injekci. Před další injekcí v následujícím týdnu si pečlivě přečtěte pokyny v krocích 3a až 4h.

7. Co mám dělat, pokud při aplikaci injekce nemohu píst stisknout úplně dolů?

Znamená to, že došlo k ucpání jehly. Odstraňte jehlu a vyměňte ji za náhradní jehlu ze soupravy. Potom vyberte odlišné místo pro aplikaci a dokončete injekci.

Pro kontrolu jak:

- Odstranit modrý kryt jehly, viz krok 1d
- Připojit jehlu, viz krok 4a
- Odstranit kryt jehly a podat si injekci, viz kroky 4e až 4g

Pokud stále nemůžete stisknout píst úplně dolů, vytáhněte jehlu. Přečtěte si v příbalové informaci (bod 3) co dělat, pokud si nejste jistý(á), že jste si podal(a) celou dávku.

Abyste předešli ucpání jehly, vždy důkladně promíchejte přípravek a aplikujte jej ihned po promíchání.

Přípravek Bydureon je nutné podávat jednou týdně.

Udělejte si poznámku, že jste si dnes aplikoval(a) přípravek **Bydureon**, a poznamenejte si v kalendáři Vaši další injekci.

Kde se dozvědět více o přípravku Bydureon

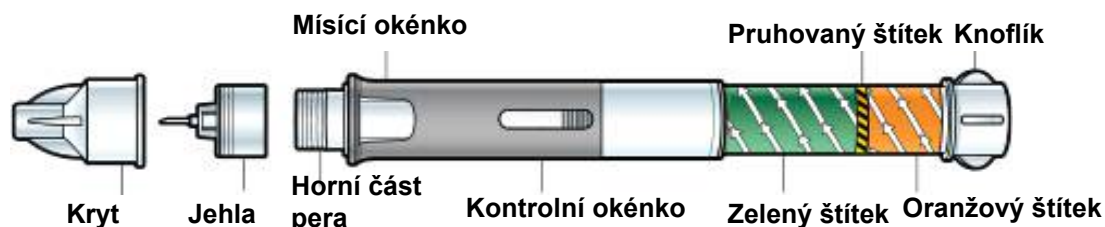
- **Promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo diabetologickou sestrou**
Přečtěte si pečlivě příbalovou informaci

POKYNY PRO UŽIVATELE

Před použitím si přečtete pečlivě tyto pokyny

Bydureon 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru

Jak používat Bydureon předplněné pero



Před použitím pera se doporučuje, abyste byl(a) proškolen(a) lékařem nebo diabetologickou sestrou o správném používání pera.

Nedoporučuje se, aby pero používali lidé, kteří nevidí či lidé slabozrací, pokud nemůže pomoci podat injekci proškolená osoba.

Krok 1: Příprava Vašeho pera

A. Nechte Vaše pero, aby se ohřálo.

Vyndejte jedno pero z chladničky a ponechte ho při pokojové teplotě po dobu alespoň 15 minut.

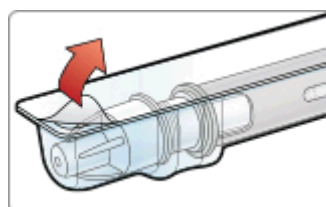
NEPOUŽÍVEJTE pero po ukončení doby použitelnosti.



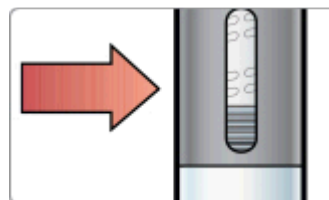
Umyjte si ruce, zatímco se pero ohřívá.

B. Otevřete plastovou vložku tahem za fólii od rohu. Vyjměte pero a jehlu.

NEPOUŽÍVEJTE Vaše pero nebo jehlu, pokud je kterákoli část poškozená nebo chybí.



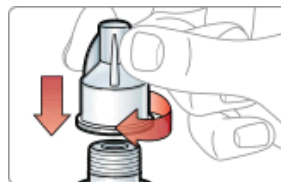
C. Zkontrolujte kapalinu uvnitř kontrolního okénka. Musí být čirá a prostá pevných částic. Pokud v kapalině uvidíte vzduchové bubliny, je to normální.



D. Odstraňte papírový kryt z krytu jehly.



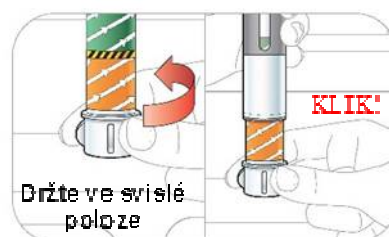
- E. **Upevněte jehlu na pero** zatlačením a zašroubováním na horní část pera až na doraz. Zatím **NESUNDÁVEJTE** kryt jehly.



NEPOKRAČUJTE, pokud není jehla připevněna

Krok 2: Smísení Vaší dávky

- A. **Smísení léčivého přípravku.** Držte pero ve svislé poloze s krytem jehly směrem nahoru a **pomalů** otáčejte knoflíkem proti směru hodinových ručiček. **PŘESTAŇTE** otáčet, jakmile uslyšíte kliknutí a zelený štítek zmizí.



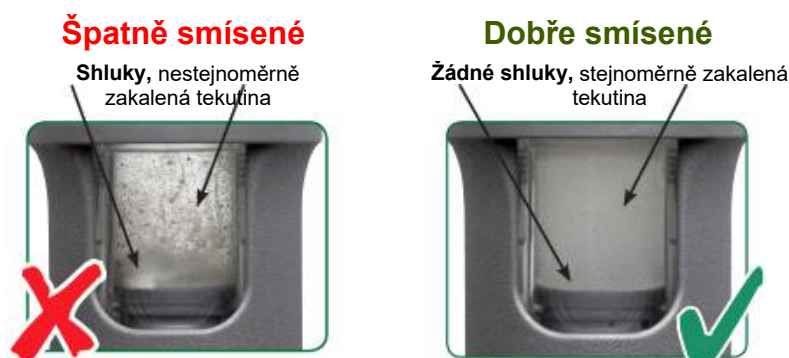
- B. **Silně klepejte perem, aby došlo ke smísení.**

- Držte pero v místě oranžového štítku a **klepejte jím silně do dlaně Vaší ruky.**
- Po několika klepnutích vždy **OTOČTE** poněkud pero **BEZ** toho, že byste otáčel(a) knoflíkem.
- Může být potřebné poklepat 80krát nebo i vícekrát.



- C. **Zkontrolujte suspenzi.**

Držte pero směrem vzhůru proti světlu a podívejte se z obou stran mísícího okénka. Tekutina nesmí obsahovat žádné **SHLUKY** a musí být stejnoměrně zakalená.



Léčivý přípravek musí být dobře smísený, abyste dostal(a) celou dávku.

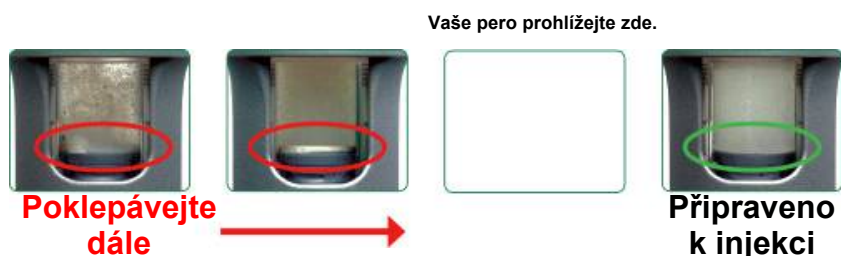
Pokud není dobře smísený, klepejte dále a silněji.



NEPOKRAČUJTE dále, dokud není léčivý přípravek dobře smísený.

Léčivý přípravek musí být dobře smísený, abyste dostal(a) celou dávku. Pokud není dobře smísený, klepejte dále a silněji. Pokud vidíte v tekutině vzduchové bubliny, je to normální a nepředstavují žádné riziko.

- D. Porovnejte obě strany mísícího okénka s fotografiemi níže tak, že podržíte pero proti této stránce. Věnujte pozornost povrchu dolní strany. Pokud nevidíte shluky, máte pero připraveno k podání injekce.**

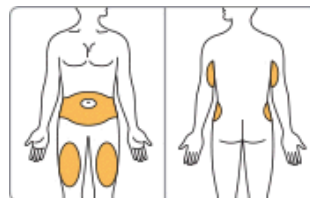


Krok 3: Podejte si Vaši dávku

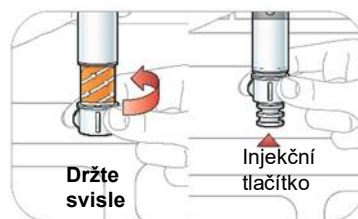
DŮLEŽITÉ. Jakmile je léčivý přípravek dobře smísen, musíte ihned podat dávku injekcí.

Nemůžete přípravek schovat k pozdějšímu použití.

- A. Vyberte si místo pro podání** buďto na Vašem břiše, stehně, nebo zadní horní části paže. Každý týden můžete zvolit stejnou část Vašeho těla, ale použijte vždy jiné místo v této části. **Lehce očistěte plochu** mýdlem a vodou nebo vatou namočenou v lihu.



- B. Otočte knoflíkem, abyste odjistil(a) injekční tlačítko. Držte pero ve svislé poloze s krytem jehly směrem nahoru a otáčejte knoflíkem proti směru hodinových ručiček, až oranžový štítek zmizí a objeví se injekční tlačítko. Zatím injekční tlačítko **NETISKNĚTE**.**



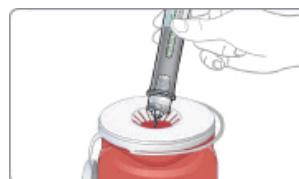
- C. Odstraňte kryt jehly tahem směrem od pera. **NEOTÁČEJTE**. Můžete vidět několik kapek tekutiny na jehle nebo v krytu jehly.**



- D. Podejte si léčivý přípravek. Vpíchněte jehlu do Vaší kůže. Stlačte na injekční tlačítko Vaším palcem dokud neuslyšíte kliknutí. **Držte takto po dobu 10 sekund**, abyste podal(a) celou dávku.**



- E. Vaše pero správně zlikvidujte i s nasazenou jehlou v nádobě, kterou nelze propíchnout. **NESNAŽTE SE** jehlu snímat nebo znovu používat.**



Často kladené otázky a odpovědi

1. Jak zjistím, že je léčivý přípravek dobře smísen?

Léčivý přípravek je dobře smísen, když je tekutina zakalená z obou stran mísicího okénka. V tekutině nesmíte vidět žádné shluky. Může Vám pomoci, když se podíváte do okénka proti světlu. Pokud vidíte shluky jakékoliv velikosti, pokračujte v důkladném poklepávání perem proti dlani Vaší ruky, až je dobře smísen.

2. Mám problém se smísením své dávky. Co bych měl(a) udělat?

Zapamatujte si: Před přípravou dávky vyndejte pero z chladničky na dobu alespoň 15 minut. Tím se pero ohřeje na teplotu místnosti. Když má pero teplotu místnosti, smísení léčivého přípravku bude snadnější.

Ověřte si, že pero držíte na konci za knoflík a oranžový štítek. Tak se Vám bude pero lépe držet a klepání proti dlani ruky bude silnější.

Může též pomoci, když budete klepat proti dlani ruky po obou stranách v místě mísicího okénka. Pokud vidíte shluky, pokračujte v klepání.

3. Jak dlouho mám čekat před podáním injekce, když mám léčivý přípravek smíšený?

Injekci musíte podat hned po smísení přípravku. Pokud si nepodáte Vaši dávku hned, mohou se v peru vytvořit malé shluky a Vy si nepodáte celou dávku.

4. Jsem připraven si podat svou dávku. Co mám dělat, když v peru vidím vzduchové bubliny?

Vzduchové bubliny v peru jsou normální. Léčivý přípravek se podává pod kůži (subkutánně). Vzduchové bubliny Vám neublíží, ani nemají vliv na dávku u tohoto způsobu podání injekce.

5. Co bych měl(a) dělat v případě, že nemohu úplně stlačit injekční tlačítko při podávání své dávky?

Zkontrolujte, zda jste dobře dotáhl(a) injekční jehlu na pero. Ujistěte se také, že jste otočil(a) knoflíkem až do konce, oranžový štítek není vidět a injekční tlačítko je venku.

Pokud stále nemůžete stlačit injekční tlačítko, může být ucpaná injekční jehla. Vytáhněte jehlu z kůže a nahraďte ji náhradní jehlou z krabičky. Podívejte se znovu na způsob, jak nasazovat jehlu. Potom si vyberte jiné místo pro injekci a dokončete podání injekce.

Pokud stále nemůžete úplně stlačit injekční tlačítko, vytáhněte jehlu z Vaší kůže. Pero i s nasazenou jehlou vhodte do nádoby odolné proti propíchnutí.

6. Jak se dozvím, že jsem si podal(a) injekcí celou dávku?

Abyste měl(a) jistotu, že si podáte celou dávku, stlačte injekční tlačítko Vaším palcem, až uslyšíte klapnutí. Po tomto klapnutí podržte jehlu ve Vaší kůži po dobu 10 sekund. To je dostatečná doba pro to, aby se veškerý léčivý přípravek dostal z pera pod Vaši kůži.

7. Jak mám zacházet s perem Bydureon?

Budete potřebovat nádobu, která je odolná proti propíchnutí, která je dostatečně velká, aby se do ní vešlo pero i s nasazenou jehlou. Ujistěte se, že nádoba se dá uzavřít. Můžete použít nádobu na nebezpečný biologický odpad, jinou nádobu z tvrdého plastu nebo kovovou nádobu. Nádoba není součástí balení přípravku.

Zeptejte se svého lékárníka, jak bezpečně naložit s nádobou s použitými pery a jehlami. Nevyhazujte nádobu do Vašeho domovního odpadu.

POKYNY PRO UŽIVATELE

Před použitím si přečtete pečlivě tyto pokyny

Také si přečtete příbalovou informaci v krabici

Bydureon 2 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněném peru exenatidum

Jednou týdně

Pouze pro subkutánní podání

Jednodávkové předplněné pero pro podání

BCise je název předplněného pera, které se používá k injekčnímu podání přípravku Bydureon.



Než začnete

Bydureon BCise pero:

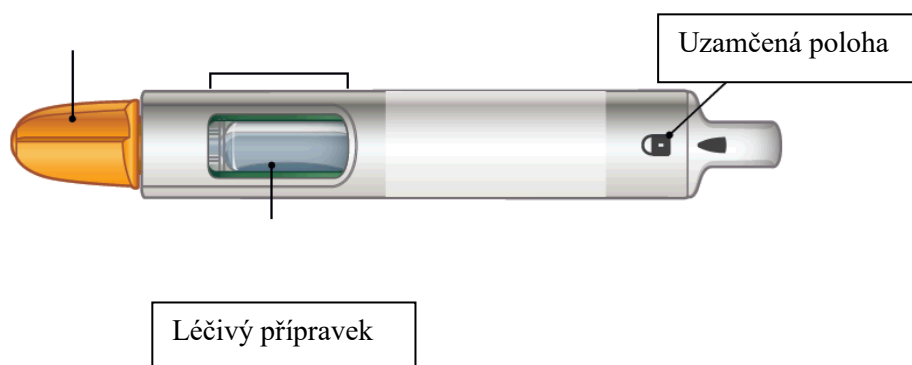
- je jednorázové pero s fixní dávkou, které automaticky podává Váš lék.
- je v uzamčené poloze předtím, než ho použijete. Neodemykejte pero, dokud nebudete připraven(a) na podání injekce.
- Jehla je skrytá. Nevidíte ji před, během ani po použití pera.
- **Nepoužívejte** pero, jestliže některé součásti vypadají, že jsou rozbité nebo poškozené.
- Uchovávejte pero ve vodorovné poloze v chladničce při teplotě v rozmezí 2 °C až 8 °C.
- Pero Bydureon BCise **nemají** používat lidé, kteří nevidí nebo jsou slabozrací, pokud nemůže pomoci podat injekci proškolená osoba.
- Uchovávejte pero a všechny léky mimo dosah dětí.

Před použitím

Váš lékař nebo diabetologická zdravotní sestra Vás má naučit, jak si máte tento přípravek podat, ještě před prvním použitím

Oranžový kryt

Okénko



Obrázek A

Pomůcky potřebné k podání injekce:

• Pero Bydureon BCise • Vatový tampón napuštěný alkoholem • Čistý a rovný povrch • Nádobu odolnou proti propíchnutí (viz „pokyny k likvidaci“ na konci těchto „Pokynů pro uživatele“)

KROK 1: Příprava na podání injekce

A. Nechte pero ohřát při pokojové teplotě.

Vyndejte jedno pero z chladničky a ponechte ho při pokojové teplotě ve vodorovné poloze po dobu 15 minut. Pero Bydureon BCise může být uchováváno při pokojové teplotě až 4 týdny.



Obrázek B

B. Zkontrolujte dobu použitelnosti (označeno EXP) na štítku pera. Nepoužívejte pero po ukončení doby použitelnosti.



Obrázek C

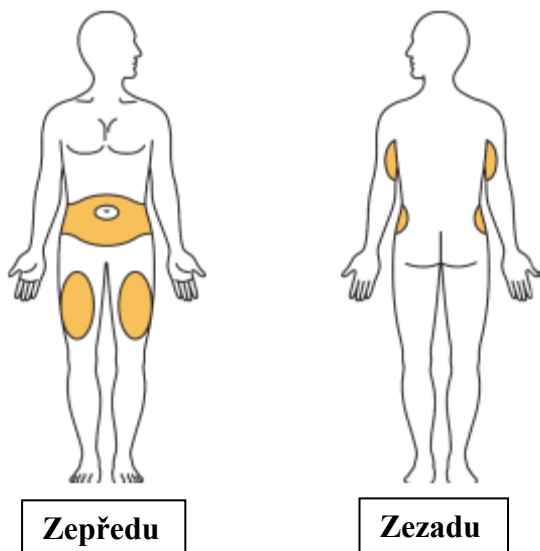
C. Umyjte si ruce

D. Vyberte si místo pro podání injekce

Vyberte si místo pro podání buď na Vašem břiše, stehně, nebo zadní horní části paže, viz obrázek D.

Každý týden můžete zvolit stejnou část Vašeho těla, ale použijte vždy jiné místo v této části.

Očistěte plochu vatovým tampónem s alkoholem.



Obrázek D

KROK 2: Promísení léčivého přípravku

A. Podívejte se do okénka

Po stranách, na spodním nebo horním okraji okénka můžete vidět bílý prášek. To znamená, že léčivý přípravek není promísen rovnoměrně.

Podívejte se

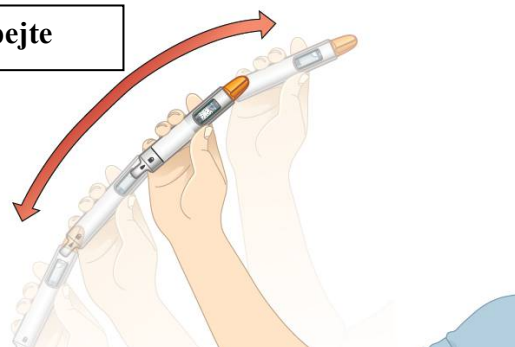


Obrázek E

B. Silně třepete perem

nahoru a dolů, dokud se léčivý přípravek rovnoměrně nepromísí a dokud je po stranách, na spodním nebo na horním okraji vidět bílý prášek. Třepete po dobu alespoň 15 sekund.

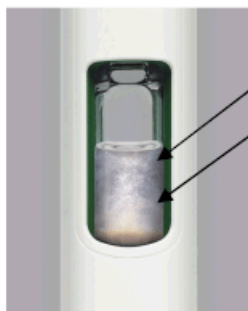
Silně třepete



Obrázek F

C. Zkontrolujte směs

Držte pero směrem vzhůru proti světlu a podívejte se z obou stran a na spodní okraj okénka. Pokud není směs dobře promísená, opakujte krok 2 a znovu zkontrolujte.

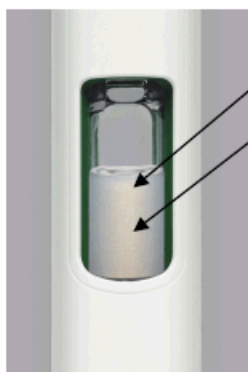


NENÍ dobře promíseno

Nerovnoměrně smícháno
Bílý prášek na spodním, na horním okraji nebo po stranách



Obrázek G



JE promíseno dobře

Rovnoměrně promíseno
Stejně zakalené
Je v pořádku, když jsou vidět bublinky



Obrázek H



Nepokračujte v dalším kroku, pokud není léčivý přípravek dobře promísen. Léčivý přípravek musí být dobře promísen a být zakalený, abyste použil(a) celou dávku.

Pokud není dobře promísen, pokračujte v silném třepání.

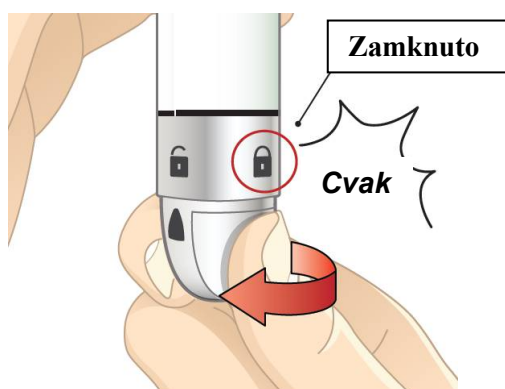
KROK 3: Příprava pera

Důležité: Po úplném smíchání léčivého přípravku musíte **ihned** dokončit přípravné kroky a podat injekci, abyste použil(a) celou dávku. Neuchovávejte pro pozdější použití.

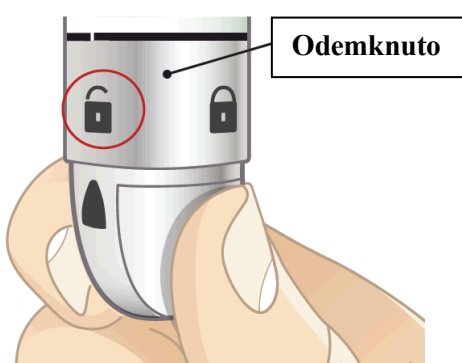
Odemkněte pero pouze tehdy, pokud jste připraven(a) k podání injekce.

A. Odemkněte pero

Držte pero svisle oranžovým krytem směrem vzhůru. Otočte knoflíkem z polohy zamknuto do polohy odemknuto, dokud neuslyšíte cvaknutí.



Obrázek I



Obrázek J

B. Držte pero směrem vzhůru a odšroubujte oranžový kryt.

- Možná budete muset několikrát kryt otočit, než se uvolní (pokud uslyšíte klikání, otáčíte špatným

směrem).

- Stále držte pero ve svislé poloze, aby náhodou nedošlo k úniku léku.
- Po odstranění krytu se objeví zelený štítek. Za zeleným štítkem je skrytá jehla.
- Je normální, když je vidět několik kapek tekutiny uvnitř krytu. **Nenasazujte** kryt zpátky na pero.

Kryt zlikvidujte.

Držte pero **svisle vzhůru** a **silou** odšroubujte



Obrázek K



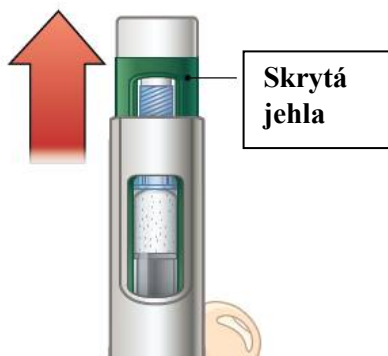
Obrázek L

Odstraňte kryt



Obrázek M

Vyskočí zelený štítek

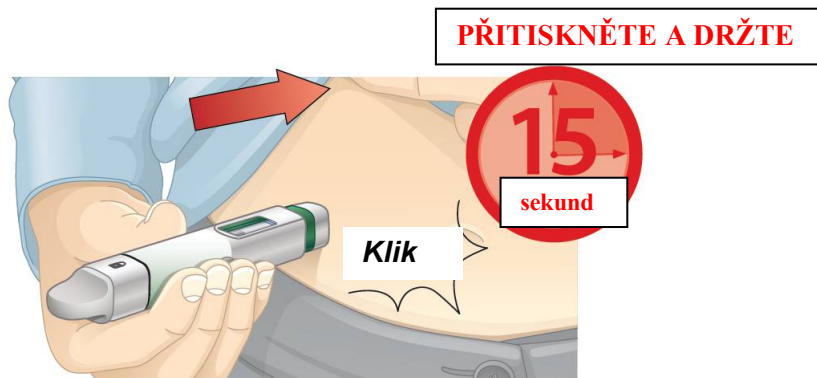


Obrázek N

KROK 4: Podání dávky

A. Podejte injekci a držte:

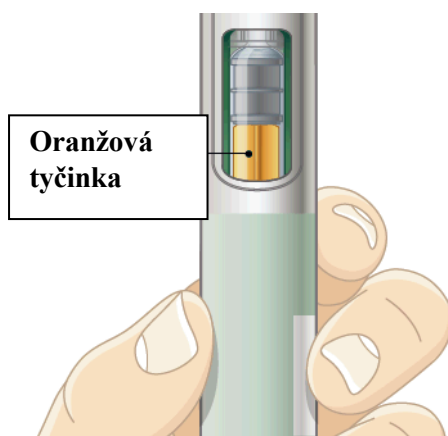
- Přitiskněte pero proti kůži. Na začátku podání injekce uslyšíte “kliknutí”.
- Držte pero proti kůži ještě 15 sekund. Tím zajistíte, že jste podal(a) celou dávku.



Obrázek O

B. Ujistěte se, že jste podal(a) celou dávku

Po podání injekce se v okénku objeví oranžová tyčinka. Po oddálení pera od kůže se zelený štítek vrátí do původní polohy a zakryje jehlu. Podívejte se na časté otázky a odpovědi, co máte dělat, pokud neuvíkáte oranžovou tyčinku v okénku po podání injekce.



Obrázek P

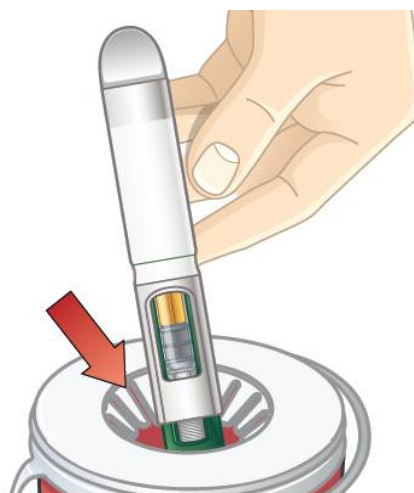
C. Likvidace

Zlikvidujte pero správným způsobem ihned po použití podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo diabetologické zdravotní sestry.

Budete potřebovat nádobu odolnou proti propíchnutí, která:

- je dostatečně velká, aby se do ní vešlo celé pero,
- má víčko,
- neprotéká,
- je řádně označena varováním o nebezpečném odpadu uvnitř nádoby.

Můžete použít nádobu na biologicky nebezpečný odpad, jinou nádobu z tvrdého plastu nebo kovovou nádobu.



Obrázek Q

Často kladené otázky a odpovědi

1. Kde je jehla?

Jehla je připevněna k peru a zakryta oranžovým krytem. Když odšroubujete oranžový kryt, zelený štítek překrývá jehlu až do podání injekce. Další informace naleznete na obrázku N krok 3B v „Pokynech pro uživatele“.

2. Jak poznám, že je léčivý přípravek zcela promísen?

Po třepání perem se podívejte na obě strany okénka. Bílý prášek nemá být vidět na spodním, na horním okraji nebo po stranách okénka. Pokud vidíte bílý prášek, není lék promísen. Chcete-li ho řádně promísen, třeptejte silně perem, aby nebyl bílý prášek viditelný na spodním, na horním okraji nebo po stranách okénka. Léčivý přípravek má být stejnorodý v celém objemu (viz obrázek G a obrázek H, krok 2C).

3. Proč musím držet pero svisle vzhůru při odstraňování oranžového krytu?

Držení ve svislé poloze s oranžovým krytem vzhůru pomáhá zabránit, aby léčivý přípravek vytékal. Po odšroubování je normální vidět několik kapek léčivého přípravku uvnitř oranžového krytu.

4. Proč si mám po promísení léčivého přípravku ihned podat injekci?

Pokud si po promísení léčivého přípravku ihned nepodáte injekci, může se léčivý přípravek oddělit a nepodáte si tak celou dávku. Pokud je pero v uzamčené poloze, můžete léčivý přípravek znovu promísen. Po odemknutí je však nutné ihned dokončit přípravné kroky a podat injekci, abyste podal(a) celou dávku. Léčivý přípravek nelze uchovávat pro pozdější použití.

5. Jak se dovim, že jsem si podal(a) celou dávku?

Abyste měl(a) jistotu, že si podáte celou dávku, tiskněte a podržte pero proti kůži. Budete cítit, jak jehla proniká do kůže. Držte jehlu proti kůži po dobu 15 sekund. To je dost času na to, aby se veškerý léčivý přípravek dostal z pera pod kůži. Po vyjmutí jehly se podívejte na oranžovou tyčinku v okénku, abyste se ujistil(a), že dávka byla podána. Pokud se oranžová tyčinka neobjeví, obraťte se na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci (seznam kontaktů podle zemí naleznete v bodě 6 příbalové informace).

6. Proč mám uchovávat pero v chladničce ve vodorovné poloze?

Pera uchovávaná ve svislé poloze (jehlou nahoru nebo dolů) se obtížněji mísí. Léčivý přípravek lze i tak zcela promísen, ale trvá to déle a je potřebné déle třepat.

7. Jak zlikvidovat pero Bydureon BCise?

Nevyhazujte pero do domácího odpadu. Budete potřebovat nádobu odolnou proti propíchnutí, která je dostatečně velká, aby se do ní vešlo celé pero. Ujistěte se, že nádoba má víčko. Můžete použít nádobu na biologicky nebezpečný odpad, jinou nádobu z tvrdého plastu nebo kovovou nádobu. Nádoba není součástí balení.

Nerecyklujte nádobu s použitými pery. Zeptejte se svého lékárníka, jak nádobu bezpečně zlikvidovat. Nevyhazujte nádobu do domácího odpadu.

8. Co dělat, když je pero vadné a nelze ho odemknout?

Přečtěte si „Pokyny pro uživatele“, krok 3, abyste si ověřil(a), jak postupovat, a potom se obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci (seznam kontaktů podle jednotlivých zemí viz bod 6 příbalové informace). Nesnažte se pero odemknout nadměrnou silou či za použití nástrojů.

9. Co dělat, když je pero vadné a nelze odstranit oranžový kryt?

Přečtěte si „Pokyny pro uživatele“ krok 3, abyste si ověřil(a) pořadí jednotlivých kroků, také si ověřte, že knoflík je plně v pozici odemknuto, a potom se obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci (seznam kontaktů podle jednotlivých zemí viz bod 6 příbalové informace). Nepoužívejte nástroje nebo velkou sílu k uvolnění krytu.

10. Kde se dovim více o peru Bydureon BCise?

- **Porad'te se s lékařem, lékárníkem nebo diabetologickou zdravotní sestrou.**
- **Pozorně si přečtete příbalovou informaci.**

Jak uchovávat pero Bydureon BCise

- Uchovávejte ve vodorovné poloze v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Každé pero může být v případě potřeby uchováváno po dobu 4 týdnů při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, který přípravek chrání před světlem, dokud nebudete připraven(a) k přípravě a podání dávky.
- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti. Doba použitelnosti je vyznačena za EXP.
- Udržujte pero v čistotě a chraňte před politím.

