

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg εξενατίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κόνις: λευκή έως υπόλευκη.

Διαλύτης: διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bydureon ενδείκνυται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της βασικής ινσουλίνης, όταν η υπό χρήση θεραπεία σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Για τα αποτελέσματα των μελετών σε σχέση με τους συνδυασμούς, τις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg εξενατίδης εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Οι ασθενείς που αλλάζουν θεραπεία από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (Byetta) σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης (Bydureon ή Bydureon BCise) μπορεί να εμφανίσουν παροδικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα, οι οποίες γενικά βελτιώνονται τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ των προϊόντων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Bydureon ή Bydureon BCise) μπορούν να το κάνουν χωρίς να αναμένεται σχετική επίδραση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προστεθεί στην υπάρχουσα αγωγή με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, η τρέχουσα δόση της μετφορμίνης και/ή της θειαζολιδινεδιόνης μπορεί να διατηρηθεί. Όταν προστεθεί στην αγωγή με σουλφονουρία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουρίας ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ εβδομαδιαίως, την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα. Η επιλεγμένη ημέρα της εβδομαδιαίας χορήγησης μπορεί να αλλάξει αν αυτό απαιτείται, υπό την προϋπόθεση ότι η τελευταία δόση χορηγήθηκε τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξαρτήτως λήψης γεύματος.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, αυτή θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρόκειται να ληφθεί σε 3 ημέρες ή περισσότερο. Στη συνέχεια, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν το συνηθισμένο δοσολογικό πρόγραμμά τους εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Εάν παραλειφθεί μια δόση και η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί 1 ή 2 ημέρες αργότερα, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει την παραληφθείσα δόση, αλλά αντ' αυτής να συνεχίσει την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης της δόσης.

Η χρήση εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν απαιτεί συμπληρωματική αυτοπαρακολούθηση. Η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι αναγκαία για τη ρύθμιση της δόσης της σουλφονυλουρίας και της ινσουλίνης, ιδίως όταν ξεκινά η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και μειώνεται η δόση της ινσουλίνης. Συνιστάται η μείωση της δόσης της ινσουλίνης βάσει σταδιακής προσέγγισης.

Εάν επιλεγθεί άλλη αγωγή μείωσης της γλυκόζης μετά από διακοπή της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Ειδικές κατηγορίες ασθενών

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Ωστόσο, επειδή η νεφρική λειτουργία γενικά φθίνει με την ηλικία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική λειτουργία του ασθενούς (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία*) (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

##### *Υποδόρια χρήση*

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προορίζεται για αυτοχορήγηση από τον ασθενή. Κάθε συσκευασία του συστήματος χορήγησης είναι ατομική και εφάπαξ χρήσης.

Πριν από την έναρξη της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, συνιστάται ιδιαίτερα η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους από τον επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης που περιθάλπει τους ασθενείς. Οι «Οδηγίες Χρήσης» που παρέχονται εντός της συσκευασίας θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Κάθε δόση πρέπει να χορηγείται στην κοιλιά, στον μηρό ή στην πίσω πλευρά του άνω μέρους του βραχίονα, ως υποδόρια ένεση, αμέσως μετά την εναιώρηση της κόνεως στον διαλύτη.

Όταν χρησιμοποιείται με ινσουλίνη, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και η ινσουλίνη πρέπει να χορηγούνται ως δύο ξεχωριστές ενέσεις.

Για οδηγίες σχετικά με την εναιώρηση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 και τις «Οδηγίες Χρήσης».

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν είναι υποκατάστατο της ινσουλίνης. Έχει αναφερθεί η εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς μετά από ταχεία διακοπή ή μείωση της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι εφάπαξ δόσεις εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης αύξησαν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό σύστημα· για το λόγο αυτό, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min).

Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας με την εξενατίδη, που περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινίνης του ορού, νεφρική δυσλειτουργία, επιδείνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που μερικές φορές απαιτεί αιμοδιύλιση. Μερικά από αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν σε ασθενείς που παρουσίαζαν διαταραχές οι οποίες πιθανώς να έχουν επίδραση στην ενυδάτωση του οργανισμού, περιλαμβανομένων ναυτίας, εμέτου και/ή διάρροιας και/ή έκαναν χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επιδρούν στην νεφρική λειτουργία/ κατάσταση ενυδάτωσης. Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα περιελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα και διουρητικά. Μετά από υποστηρικτική αγωγή και διακοπή των αιτιογενών φαρμακευτικών προϊόντων που πιθανά τις προκάλεσαν, περιλαμβανομένης της εξενατίδης, παρατηρήθηκε αναστροφή της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας.

#### Σοβαρή γαστρεντερική νόσος

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του γαστρεντερικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης. Η χορήγηση του φαρμάκου συνήθως συσχετίζεται με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένης της ναυτίας, του εμέτου και της διάρροιας. Για το λόγο αυτό, η χρήση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του γαστρεντερικού συστήματος.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 έχει συσχετισθεί με ένα κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε κλινικές μελέτες εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, οξεία παγκρεατίτιδα ανέκυψε στο 0,3% των ασθενών. Αυθόρμητες αναφορές περιστατικών οξείας παγκρεατίτιδας έχουν υπάρξει με την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αποδρομή της παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκε μετά από υποστηρικτική αγωγή, αλλά πολύ σπάνια παρατηρήθηκαν περιπτώσεις νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας και/η θανάτου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη χαρακτηριστική συμπτωματολογία της οξείας παγκρεατίτιδας που είναι το παρατεταμένο σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να διακόπτεται, εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί η εξενατίδη

παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να επαναρχίζει. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με παράγωγα D-φαινυλαλανίνης (μεγλιτινίδες), αναστολείς των α-γλυκοσιδασών, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 ή άλλων αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της παρατεταμένης αποδέσμευσης με άμεσης αποδέσμευσης εξενατίδη δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

#### Έλλειψη αποτελεσματικότητας λόγω αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) σε παιδιατρικούς ασθενείς

Οι παιδιατρικοί ασθενείς είναι πιθανώς πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη υψηλών τίτλων ADA από τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να έχουν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub>.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπορική δοκιμασία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου, αλλά εάν δεν επιτευχθεί ο στοχευμένος γλυκαιμικός έλεγχος παρά την επιβεβαιωμένη συμμόρφωση του ασθενή, ανεξάρτητα από τον λόγο για την έλλειψη αποτελεσματικότητας, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν εναλλακτική αντιδιαβητική θεραπεία.

#### Αλληλεπίδραση με τη βαρφαρίνη

Με τη συγχορήγηση βαρφαρίνης και εξενατίδης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα περιστατικά αυξημένου INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), τα οποία ορισμένες φορές σχετίζονταν με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Υπογλυκαιμία

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης συγχορηγήθηκε με σουλφονουλουρία σε κλινικές μελέτες, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας αυξήθηκε. Επιπλέον, στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με σουλφονουλουρία, παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση σουλφονουλουρίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας.

#### Ταχεία απώλεια βάρους

Ταχεία απώλεια βάρους με ρυθμό άνω του 1,5 kg την εβδομάδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη. Απώλεια βάρους, υπό αυτόν το ρυθμό, μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες. Ασθενείς με ταχεία απώλεια βάρους πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα χολολιθίασης.

#### Διακοπή της θεραπείας

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η δράση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να συνεχιστεί καθώς τα επίπεδα της εξενατίδης στο πλάσμα μειώνονται σε διάστημα 10 εβδομάδων. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων και την επιλογή της δόσης τους, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συνεχιστούν και η αποτελεσματικότητα μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να υπάρχει έως ότου μειωθούν τα επίπεδα εξενατίδης.

#### Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά είναι "ελεύθερο νατρίου".

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Σουλφονουλουρίες

Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σουλφονουλουρίας λόγω του αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη θεραπεία με σουλφονουλουρία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Γαστρική κένωση

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης στην οποία χρησιμοποιήθηκε παρακεταμόλη ως δείκτης γαστρικής κένωσης δείχνουν ότι η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης από την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι μικρή και δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό και στην έκταση της απορρόφησης των φαρμακευτικών προϊόντων που συγχωρηγούνται από το στόμα. Έτσι, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από την καθυστερημένη γαστρική κένωση.

Όταν χορηγήθηκαν δισκία παρακεταμόλης 1.000 mg, είτε με γεύμα είτε χωρίς γεύμα, μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην AUC της παρακεταμόλης, σε σύγκριση με την περίοδο ελέγχου. Η  $C_{max}$  της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 16% (σε νηστεία) και κατά 5% (με γεύμα) και ο  $t_{max}$  αυξήθηκε από περίπου 1 ώρα κατά την περίοδο ελέγχου σε 1,4 ώρες (σε νηστεία) και 1,3 ώρες (με γεύμα).

Έχουν πραγματοποιηθεί οι ακόλουθες μελέτες αλληλεπίδρασης με χρήση 10 mg εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης, αλλά όχι με χρήση εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης:

### Βαρφαρίνη

Όταν χορηγήθηκε βαρφαρίνη 35 λεπτά μετά την εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, παρατηρήθηκε καθυστέρηση του  $t_{max}$  κατά 2 ώρες περίπου. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στις τιμές  $C_{max}$  ή AUC. Αναφέρθηκε αυθόρμητα αύξηση της τιμής του INR κατά τη συγχωρήγηση βαρφαρίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Το INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και/ή κουμαρινικά παράγωγα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Αναστολείς της αναγωγής του υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλικού-συνενζύμου A (HMG CoA)

Όταν η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης συγχωρηγήθηκε με εφάπαξ δόση λοβαστατίνης (40 mg), παρατηρήθηκε μείωση της AUC και  $C_{max}$  της λοβαστατίνης κατά περίπου 40% και 28% αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκε καθυστέρηση 4 ωρών στην τιμή  $T_{max}$ , σε σχέση με τη χορήγηση μόνο λοβαστατίνης. Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 30 εβδομάδων με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, η συγχωρήγηση εξενατίδης και αναστολέα της αναγωγής του HMG CoA δεν συσχετίστηκε με σταθερές αλλαγές του λιπιδαιμικού προφίλ (βλέπε παράγραφο 5.1). Αν και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, το λιπιδαιμικό προφίλ θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως.

### Διγοξίνη και λισινοπρίλη

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης αναφορικά με την επίδραση της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στη διγοξίνη και τη λισινοπρίλη δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στη  $C_{max}$  ή την AUC, ωστόσο, παρατηρήθηκε καθυστέρηση του  $t_{max}$  κατά περίπου 2 ώρες.

### Αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη

Η χορήγηση συνδυασμού αντισυλληπτικής αγωγής από το στόμα (30 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 mg λεβονοργεστρέλης) μία ώρα πριν από τη λήψη της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης δεν διαφοροποίησε τις τιμές AUC,  $C_{max}$  ή  $C_{min}$  της αιθινυλοιστραδιόλης ή της λεβονοργεστρέλης. Η χορήγηση αντισυλληπτικής αγωγής από το στόμα, 35 λεπτά μετά τη λήψη της εξενατίδης, δεν επηρέασε την τιμή AUC, αλλά οδήγησε σε μείωση της  $C_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης κατά 45% και της  $C_{max}$  της λεβονοργεστρέλης κατά 27-41% ενώ παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην  $t_{max}$  κατά 2-4 ώρες λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Η μείωση της  $C_{max}$  έχει περιορισμένη κλινική σημασία και έτσι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης της εξενατίδης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Λόγω της μακράς περιόδου έκπλυσης της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 3 μήνες πριν από μια προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνιστάται εναλλακτικά η χορήγηση ινσουλίνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εξενατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας στον άνθρωπο.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες σχετίζονταν κυρίως με το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία που ήταν η συχνότερη αντίδραση και σχετίστηκε με την έναρξη της θεραπείας και μειωνόταν με τον χρόνο και διάρροια). Επίσης παρατηρήθηκαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (κνησμός, οζίδια, ερύθημα), υπογλυκαιμία (με σουλφονουλουρία) και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης που διαπιστώθηκαν από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές σε ενήλικες (δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, η συχνότητα θεωρείται μη γνωστή) συνοψίζεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Στις κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες, οι υπάρχουσες θεραπείες περιελάμβαναν δίαιτα και άσκηση, μετοφομίνη, σουλφονουλουρία, θειαζολιδινεδιόνη, συνδυασμό από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης ή βασική ινσουλίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με τους ορισμούς κατά MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Η συχνότητα με την οποία εκδηλώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζεται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης που διαπιστώθηκαν από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές σε ενήλικες**

Κατηγορία οργανικού συστήματος /όροι ανεπιθύμητων ενεργειών	Συχνότητα εμφάνισης					
	Πολύ συχνή	Συχνή	Όχι συχνή	Σπάνια	Πολύ σπάνια	Μη γνωστή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>						
Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία						X <sup>4</sup>
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>						
Χολοκυστίτιδα			X <sup>6</sup>			
Χολολιθίαση			X <sup>6</sup>			
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>						
Αναφυλακτική αντίδραση				X <sup>1</sup>		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>						
Υπογλυκαιμία (με μια σουλφονουλουρία)	X <sup>1</sup>					
Υπογλυκαιμία (με ινσουλίνη)		X <sup>2,3</sup>				
Μειωμένη όρεξη		X <sup>1</sup>				
Αφυδάτωση			X <sup>1</sup>			
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>						
Κεφαλαλγία		X <sup>1</sup>				
Ζάλη		X <sup>1</sup>				
Δυσγευσία			X <sup>1</sup>			
Υπνηλία			X <sup>1</sup>			
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>						
Εντερική απόφραξη			X <sup>1</sup>			
Οξεία παγκρεατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)			X <sup>1</sup>			
Ναυτία	X <sup>1</sup>					
Έμετος		X <sup>1</sup>				
Διάρροια	X <sup>1</sup>					
Δυσπεψία		X <sup>1</sup>				
Κοιλιακό άλγος		X <sup>1</sup>				
Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης		X <sup>1</sup>				
Διάταση της κοιλίας		X <sup>1</sup>				
Ερυγή			X <sup>1</sup>			
Δυσκοιλιότητα		X <sup>1</sup>				
Μετεωρισμός		X <sup>1</sup>				
Καθυστερημένη γαστρική κένωση			X <sup>5</sup>			
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>						
Κηλιδώδες και βλατιδώδες εξάνθημα						X <sup>4</sup>
Κνησμός και/ή κνίδωση		X <sup>1</sup>				
Αγγειονευρωτικό						X <sup>4</sup>



Κατηγορία οργανικού συστήματος /όροι ανεπιθύμητων ενεργειών	Συχνότητα εμφάνισης					
	Πολύ συχνή	Συχνή	Όχι συχνή	Σπάνια	Πολύ σπάνια	Μη γνωστή
οίδημα						
Αποστήματα και κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης						X <sup>4</sup>
Υπεριδρωσία			X <sup>1</sup>			
Αλωπεκία			X <sup>1</sup>			
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>						
Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, περιλαμβανομένων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, επιδεινούμενης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, νεφρικής δυσλειτουργίας, αυξημένης κρεατινίνης ορού (βλέπε παράγραφο 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>						
Κνησμός της θέσης ένεσης		X <sup>1</sup>				
Κόπωση		X <sup>1</sup>				
Ερύθημα της θέσης ένεσης		X <sup>1</sup>				
Εξάνθημα της θέσης ένεσης			X <sup>1</sup>			
Εξασθένηση		X <sup>1</sup>				
Αίσθηση εκνευρισμού				X <sup>1</sup>		
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>						
Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4).						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Συχνότητα προκύπτουσα από τις δώδεκα ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. n= 2868 σύνολο, (ασθενείς σε σουλφονυλουρία n= 1002).

<sup>2</sup> Βασίζεται σε υπογλυκαιμικά συμβάντα που 1. Έχουν ως αποτέλεσμα απώλεια συνείδησης, σπασμό ή κόμα που υποχωρεί μετά τη χορήγηση γλυκαγόνης ή γλυκόζης Ή 2. Απαιτούν βοήθεια από τρίτους για υποχώρηση εξαιτίας διαταραχής στη συνείδηση ή τη συμπεριφορά και έχουν τιμή γλυκόζης < 54 mg/dl (3 mmol/l) Ή 3. Έχουν ως αποτέλεσμα συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία με συνακόλουθη γλυκόζη < 54 mg/dl (3 mmol/l) πριν από τη θεραπεία.

<sup>3</sup> Συχνότητα που αναφέρθηκε από την περίοδο 28 εβδομάδων ελεγχόμενης θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως προσθήκη στη μελέτη της γλαργινικής ινσουλίνης (N=231).

<sup>4</sup> Συχνότητα με βάση τα δεδομένα αυθόρμητων αναφορών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (παρονομαστής άγνωστος).

<sup>5</sup> Συχνότητα με βάση δεκαέξι ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης n = 4.086 συνολικά.

<sup>6</sup> Συχνότητα με βάση τις ολοκληρωμένες μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του BYDUREON (n=3.560 συνολικά), περιλαμβάνει τις μελέτες DURATION 7 και DURATION 8.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία*

Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία (DITP) με εξαρτώμενα από την εξενατίδη αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα έχει αναφερθεί σε ενήλικες στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η DITP είναι μια διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό αντίδραση που προκαλείται από εξαρτώμενα από το φάρμακο αντισώματα αντιδρώντα με αιμοπετάλια. Αυτά τα αντισώματα προκαλούν την καταστροφή των αιμοπεταλίων παρουσία του ευαισθητοποιητικού φαρμάκου.

#### *Υπογλυκαιμία*

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας αυξήθηκε όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες συγχρηγήθηκε με σουλφονουλουρία (24,0% έναντι 5,4%) (βλέπε παράγραφο 4.4). Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης της σχετιζόμενης με τη χρήση σουλφονουλουρίας, υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας από ό,τι η βασική ινσουλίνη σε ασθενείς που λάμβαναν επίσης θεραπεία με μετφορμίνη (3% έναντι 19%) και σε ασθενείς που λάμβαναν επίσης θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (20% έναντι 42%).

Στις 12 μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα περισσότερα επεισόδια (99,9% n=649) υπογλυκαιμίας ήταν ήπια και απέδραμαν με από του στόματος χορήγηση υδατανθράκων. Αναφέρθηκε ένας ασθενής με μείζονα υπογλυκαιμία, καθώς είχε χαμηλή τιμή γλυκόζης στο αίμα (2,2 mmol/l) και χρειάστηκε υποστήριξη με από του στόματος θεραπεία με υδατάνθρακες, η οποία οδήγησε σε αποδρομή του επεισοδίου.

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προστέθηκε στη βασική ινσουλίνη, δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της αρχική δόσης της ινσουλίνης. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με τη βασική ινσουλίνη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με την ινσουλίνη. Δεν υπήρξαν επεισόδια μείζονος υπογλυκαιμίας στην ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με ινσουλίνη.

#### *Ναυτία*

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ενήλικες ήταν η ναυτία. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, γενικά το 20% ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ναυτίας, έναντι του 34% των ασθενών που λάμβαναν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης. Τα περισσότερα επεισόδια ναυτίας ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης. Με τη συνέχιση της θεραπείας, η συχνότητα μειώθηκε στους περισσότερους ασθενείς που αρχικά εμφάνισαν ναυτία.

Το ποσοστό διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ανήλθε σε 6% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, και σε 5% για τους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης σε ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν τους ασθενείς στη διακοπή της θεραπείας σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας ήταν η ναυτία και ο έμετος. Διακοπή λόγω ναυτίας ή εμέτου συνέβη σε ποσοστό < 1% για τους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και 1% για τους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης.

#### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Στην ελεγχόμενη φάση των μελετών διάρκειας 6 μηνών, παρατηρήθηκαν πιο συχνά αντιδράσεις της θέσης ένεσης σε ενήλικες στους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι των ασθενών που λάμβαναν συγκριτικό παράγοντα (16% έναντι εύρους 2-7%). Αυτές οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες και συνήθως δεν οδήγησαν σε απόσυρση από τις

μελέτες. Οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν μέτρα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ συνεχίζουν τη θεραπεία. Κατά τις επόμενες ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο ένεσης κάθε εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκαν περιστατικά αποστήματος και κυτταρίτιδας της θέσης ένεσης.

Μικρά υποδόρια οξίδια της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν πολύ συχνά στις κλινικές μελέτες, σύμφωνα με τις γνωστές ιδιότητες των σκευασμάτων από πολυμερή μικροσφαιρίδια (D,L-lactide co-glycolide). Τα περισσότερα μεμονωμένα οξίδια ήταν ασυμπτωματικά, δεν επηρέασαν τη συμμετοχή στη μελέτη και απέδραμαν σε 4 έως 8 εβδομάδες.

#### *Ανοσογονικότητα*

Ως αναμένεται από τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών και πεπτιδικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι ασθενείς μετά από θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της εξενατίδης. Στους περισσότερους ασθενείς που αναπτύχθηκαν αντισώματα, οι τίτλοι των αντισωμάτων μειώθηκαν προοδευτικά.

Η παρουσία αντισωμάτων (υψηλοί ή χαμηλοί τίτλοι) δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα του γλυκαιμικού ελέγχου σε κάθε μεμονωμένο ασθενή.

Στις κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες, περίπου το 45% των ασθενών είχαν χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της εξενατίδης στο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Συνολικά, το ποσοστό των θετικών σε αντισώματα ασθενών ήταν σταθερό σε όλες τις κλινικές μελέτες. Συνολικά, το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA<sub>1c</sub>) ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς χωρίς αντισωματικούς τίτλους. Κατά μέσο όρο, στις μελέτες φάσης 3, το 12% των ασθενών είχαν υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων. Σε ένα ποσοστό αυτών, η γλυκαιμική ανταπόκριση στην εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν απύσχα στο τέλος της ελεγχόμενης περιόδου των μελετών. Το 2,6% των ασθενών με τον υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων δεν εμφάνισε καμία βελτίωση της γλυκόζης, ενώ το 1,6% δεν εμφάνισε καμία βελτίωση ενώ ήταν αρνητικό σε αντισώματα.

Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα στην εξενατίδη έτειναν να έχουν περισσότερες αντιδράσεις της θέσης ένεσης (για παράδειγμα: ερυθρότητα και κνησμό του δέρματος), αλλά κατά τα άλλα έτειναν να έχουν παρόμοια ποσοστά και τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών με τους ασθενείς χωρίς αντισώματα στην εξενατίδη.

Για τους ενήλικες ασθενείς υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, η συχνότητα εμφάνισης δυνητικών ανοσογονικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης (συχνότερα κνησμό, με ή χωρίς ερύθημα) στη μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων και στις δύο μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων ήταν 9%. Οι αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς αρνητικούς σε αντισώματα (4%) σε σύγκριση με ασθενείς θετικούς σε αντισώματα (13%), με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων.

Η εξέταση δειγμάτων θετικών σε αντισώματα δεν αποκάλυψε καμία σημαντική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με παρόμοια ενδογενή πεπτίδια (γλυκαγόνη ή GLP-1).

#### *Ταχεία απώλεια βάρους*

Στη μελέτη των 30 εβδομάδων σε ενήλικες, περίπου το 3% (n=4/148) των ασθενών υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης εμφάνισαν τουλάχιστον μία χρονική περίοδο ταχείας απώλειας βάρους (καταγεγραμμένη απώλεια βάρους σώματος μεταξύ δύο διαδοχικών επισκέψεων της μελέτης μεγαλύτερη από 1,5 kg/εβδομάδα).

#### *Αυξημένος καρδιακός ρυθμός*

Σε ομαδοποιημένες κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) κατά 2,6 παλμούς το λεπτό (bpm, beats per minute) από την αρχική τιμή (74 bpm). Δεκαπέντε επί τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης είχαν μέσες αυξήσεις του ΚΡ  $\geq 10$  bpm. Περίπου 5% έως 10% των ασθενών των άλλων θεραπευτικών ομάδων είχαν μέσες αυξήσεις του ΚΡ  $\geq 10$  bpm.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της εξενατίδης σε μια κλινική μελέτη με εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες σε ενήλικες.

Στην παιδιατρική μελέτη δεν υπήρξαν μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων, ένας ασθενής (1,7%) στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και ένας ασθενής (4,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμία (ορίζεται ως ένα μη μείζον συμβάν υπογλυκαιμίας που είχε συμπτώματα συνεπή με υπογλυκαιμία και τιμή γλυκόζης μικρότερη από 3 mmol/l [54 mg/dl] πριν από τη θεραπεία του επεισοδίου). Και οι δύο ασθενείς λάμβαναν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου.

Άλλα συμβάντα υπογλυκαιμίας, επεισόδια που δεν πληρούσαν ούτε μείζονος ούτε ήσσονος σημασίας κριτήρια, αναφέρθηκαν από τον ερευνητή σε 8 ασθενείς (13,6%) και 1 ασθενή (4,3%) στις ομάδες εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Από αυτούς, 6 ασθενείς στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου.

Στην παιδιατρική μελέτη ο μέγιστος τίτλος αντισωμάτων που λήφθηκε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν χαμηλός (<625) για περίπου 30% των ασθενών και υψηλός (≥625) για περίπου 63% των ασθενών. Το ποσοστό των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έφτασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 12. Καθώς η μελέτη συνεχίστηκε στην Εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με υψηλούς τίτλους είχε μειωθεί (31%) και το ποσοστό των ασθενών με χαμηλούς τίτλους (40%) είχε αυξηθεί. Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να έχουν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub> (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι συνέπειες της υπερδοσολογίας με εξενατίδη (βάσει των κλινικών μελετών της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης) περιελάμβαναν σοβαρή ναυτία, σοβαρό έμετο και ραγδαία μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης αίματος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική εικόνα και τα συμπτώματα του ασθενή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον διαβήτη, παρόμοια με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1) ανάλογα, κωδικός ATC: A10BJ01.

### Μηχανισμός δράσης

Η εξενατίδη είναι αγωνιστής του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) που παρουσιάζει αρκετές από τις αντιπεργλυκαιμικές δράσεις του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1). Η αλληλουχία αμινοξέων της εξενατίδης ταυτίζεται μερικώς με την αλληλουχία του ανθρώπινου GLP-1. Έχει αποδειχθεί *in vitro*, ότι η εξενατίδη συνδέεται στον υποδοχέα του γνωστού ανθρώπινου GLP-1 και τον ενεργοποιεί ενώ ο μηχανισμός δράσης της συντελείται μέσω της

κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) ή/και άλλων ενδοκυττάρων οδών μετάδοσης μηνυμάτων.

Η εξενατίδη αυξάνει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όσο η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα μειώνεται, η έκκριση ινσουλίνης φθίνει. Όταν η εξενατίδη συγχωρηγήθηκε με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τη συγχωρήγηση εικονικού φαρμάκου με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, το οποίο πιθανώς οφείλεται σε αυτόν τον γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο μηχανισμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η εξενατίδη καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, η οποία είναι γνωστό ότι στο διαβήτη τύπου 2 κυμαίνεται σε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα. Η μείωση της συγκέντρωσης της γλυκαγόνης οδηγεί σε ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Ωστόσο, η εξενατίδη δεν εμποδίζει τη φυσιολογική απάντηση της γλυκαγόνης και άλλων ορμονών στην υπογλυκαιμία.

Η εξενατίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, μειώνοντας συνεπώς τον ρυθμό με τον οποίο η γλυκόζη που προσλαμβάνεται με την τροφή εμφανίζεται στην κυκλοφορία.

Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση εξενατίδης μειώνει την πρόσληψη τροφής, λόγω μειωμένης όρεξης και αυξημένης αίσθησης κορεσμού.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εξενατίδη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας άμεσα και παρατεταμένα τις συγκεντρώσεις τόσο της μεταγευματικής γλυκόζης όσο και της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στους ανθρώπους αντίθετα με το φυσικό GLP-1, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά που την καθιστούν κατάλληλη για χορήγηση εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Μια φαρμακοδυναμική μελέτη της εξενατίδης σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 2 (n=13) έδειξε αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και βελτίωση της δεύτερης φάσης έκκρισης ινσουλίνης σε απάντηση μιας bolus ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων κλινικών μελετών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης παρουσιάζονται παρακάτω. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν 1.356 ενήλικα άτομα υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία ήταν σε ποσοστό 52 % άνδρες και 48 % γυναίκες, ενώ 230 άτομα (17 %) είχαν ηλικία  $\geq 65$  ετών.

Επιπλέον, μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης (EXSCEL) περιελάμβανε 14.752 ενήλικα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστέθηκε στην τρέχουσα συνηθισμένη περίθαλψη.

#### Γλυκαιμικός έλεγχος

Σε δύο μελέτες σε ενήλικες, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως συγκρίθηκε με την εξενατίδη 5 mg άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενη δις ημερησίως επί 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από εξενατίδη 10 mg άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενη δις ημερησίως. Μία μελέτη είχε διάρκεια 24 εβδομάδων (n=252) και η άλλη 30 εβδομάδων (n=295), ακολουθούμενη από μια ανοιχτού σχεδιασμού επέκταση κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως, για περαιτέρω 7 έτη (n=258). Και στις δύο μελέτες, ήταν εμφανείς οι μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> και στις δύο ομάδες θεραπείας, ήδη από την πρώτη μετά τη θεραπεία μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> (Εβδομάδες 4 ή 6).

Οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (Πίνακας 2).

Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στην HbA<sub>1c</sub>, ανεξάρτητα από την υπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή.

Κλινικά και στατιστικά σημαντικά περισσότερα άτομα υπό εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, πέτυχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% ή < 7% στις δύο μελέτες (p < 0,05 και p ≤ 0,0001, αντίστοιχα).

Τόσο οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης όσο και οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης πέτυχαν μείωση του βάρους σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς, αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική.

Στη μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης, οι αξιολογήσιμοι ασθενείς που άλλαξαν από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης στην Εβδομάδα 30 (n=121), πέτυχαν την ίδια βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> της τάξεως του -2,0% στην Εβδομάδα 52 συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Για όλους τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την επέκταση της μη ελεγχόμενης μελέτης διάρκειας 7 ετών (n=122 από τους 258 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη φάση επέκτασης), η HbA<sub>1c</sub> αυξήθηκε σταδιακά στην πάροδο του χρόνου από την Εβδομάδα 52 και μετά, αλλά εξακολουθούσε να είναι μειωμένη συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση μετά από 7 έτη (-1,5%). Η απώλεια βάρους διατηρήθηκε στα 7 χρόνια σε αυτούς τους ασθενείς.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα δύο μελετών εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με διαίτα και άσκηση μόνο, με μετφορμίνη και/ή σουλφονουρία και με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

<b>Μελέτη 24 εβδομάδων</b>	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 10 mg δις ημερησίως</b>
N	129	123
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,4
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,67 (-0,94 έως -0,39)**	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	97	94
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,95 (-1,91 έως 0,01)	
<b>Μελέτη 30 εβδομάδων</b>		
N	148	147
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,3	8,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,33 (-0,54 έως -0,12)*	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	102	102
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,08 (-1,29 έως 1,12)	

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg συγκρίθηκε με την γλαργινική ινσουλίνη, χορηγούμενη μια φορά ημερησίως, σε μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε ενήλικες. Σε σύγκριση με τη θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικότερη μεταβολή της HbA<sub>1c</sub>, μείωσε σημαντικά το μέσο βάρος σώματος και σχετίστηκε με λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα της μελέτης 26 εβδομάδων με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της γλαργινικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με μονοθεραπεία μετφορμίνης ή μετφορμίνη και σουλφονουλορία (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Γλαργινική ινσουλίνη<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,3	8,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,16 (-0,29 έως -0,03)*	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη ορού νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	91	91
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-4,05 (-4,57 έως -3,52)*	

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \* p < 0,05

<sup>1</sup> Η γλαργινική ινσουλίνη χορηγήθηκε έως συγκέντρωση γλυκόζης-στόχο 4,0 έως 5,5 mmol/l (72 έως 100 mg/dl). Η μέση δόση γλαργινικής ινσουλίνης στην έναρξη της θεραπείας ήταν 10,1 IU/ημέρα και αυξήθηκε σε 31,1 IU/ημέρα για τους ασθενείς υπό θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη.

Τα αποτελέσματα στις 156 εβδομάδες ήταν σύμφωνα με εκείνα που είχαν αναφερθεί προγενέστερα στην ενδιάμεση αναφορά των 26 εβδομάδων. Η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης βελτίωσε επίμονα σε σημαντικό βαθμό το γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο του βάρους, σε σύγκριση με τη θεραπεία γλαργινικής ινσουλίνης. Τα ευρήματα ασφάλειας στις 156 εβδομάδες ήταν σύμφωνα με εκείνα που αναφέρθηκαν στις 26 εβδομάδες.

Σε μία διπλά τυφλή μελέτη 26 εβδομάδων η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης συγκρίθηκε με τις μέγιστες ημερήσιες δόσεις σιταγλιπτίνης και πιογλιταζόνης σε ενήλικα άτομα που χρησιμοποιούσαν επίσης μετφορμίνη. Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε ανωτερότητα έναντι τόσο της σιταγλιπτίνης όσο και της πιογλιταζόνης όσον αφορά τη μεταβολή της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις του βάρους σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη. Οι ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη παρουσίασαν αύξηση βάρους (Πίνακας 4).



**Πίνακας 4: Αποτελέσματα της μελέτης 26 εβδομάδων με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της σιταγλιπτίνης και έναντι της πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με βάση την πρόθεση για θεραπεία)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg</b>	<b>Πιογλιταζόνη 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Σημείο αναφοράς	8,6	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της σιταγλιπτίνης</b>	-0,63 (-0,89 έως -0,37)**		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της πιογλιταζόνης</b>	-0,32 (-0,57 έως -0,06)*		
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη ορού νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Σημείο αναφοράς	89	87	88
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της σιταγλιπτίνης</b>	-1,54 (-2,35 έως -0,72)*		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της πιογλιταζόνης</b>	-5,10 (-5,91 έως -4,28)**		

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \*p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Σε μία 28 εβδομάδων διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες, ο συνδυασμός εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης συγκρίθηκε με μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν επίσης μετφορμίνη. Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν μείωση στην HbA<sub>1c</sub> συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση. Η ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην HbA<sub>1c</sub> συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση συγκρινόμενη με την μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (Πίνακας 5).

Ο συνδυασμός εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις βάρους συγκριτικά με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο του (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έναντι μονοθεραπείας εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μονοθεραπείας δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg QW + Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD</b>	<b>Παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg QW + Εικονικό φάρμακο QD</b>	<b>Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εικονικό φάρμακο QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Σημείο αναφοράς	9,3	9,3	9,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από το σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς στην γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>			
Μέση διαφορά στη μεταβολή από το σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς στην μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από το σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Σημείο αναφοράς	92	89	91
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από το σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=μία φορά εβδομαδιαίως, QD=μία φορά ημερησίως, SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών.

<sup>α</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS Means) και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, της περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ή ≥ 9,0%), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή.

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

Οι p-τιμές είναι όλες προσαρμοσμένες p-τιμές για πολλαπλότητα.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Σε μία 28-εβδομάδων διπλά-τυφλή μελέτη σε ενήλικες, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης που προστέθηκε στη γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο που προστέθηκε στη γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη. Η δοσολογία της γλαργινικής ινσουλίνης είχε στόχο γλυκόζη πλάσματος νηστείας από 4,0 έως 5,5 mmol/l (72 έως 99 mg/dl). Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης κατέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 6).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση του βάρους σώματος την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg + Γλαργινική ινσουλίνη <sup>α</sup>	Εικονικό φάρμακο + Γλαργινική ινσουλίνη <sup>α</sup>
N	230	228
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>β</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>γ</sup></b>	33*	7
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	94	94
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>β</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Μεταβολή από το σημείο αναφοράς στη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (mmol/l) (± SE)<sup>β,δ</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=αριθμός ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας, SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \*p-τιμή < 0,001 (προσαρμοσμένη για πολλαπλότητα).

<sup>α</sup> Η μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων στη μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης ήταν 1,6 μονάδες για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 3,5 μονάδες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

<sup>β</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, της περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ή ≥ 9,0%), της διαστρωμάτωσης της

αρχικής χρήσης σουλφονυλουρίας (ναι έναντι όχι), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή. Η απόλυτη μεταβολή στη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών την Εβδομάδα 28 προσομοιώνεται παρομοίως χρησιμοποιώντας την ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA).

<sup>γ</sup> Όλοι οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταληκτικού σημείου καταλογίζονται ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>δ</sup> Μετά από δοκιμή ανοχής τυπικού γεύματος.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

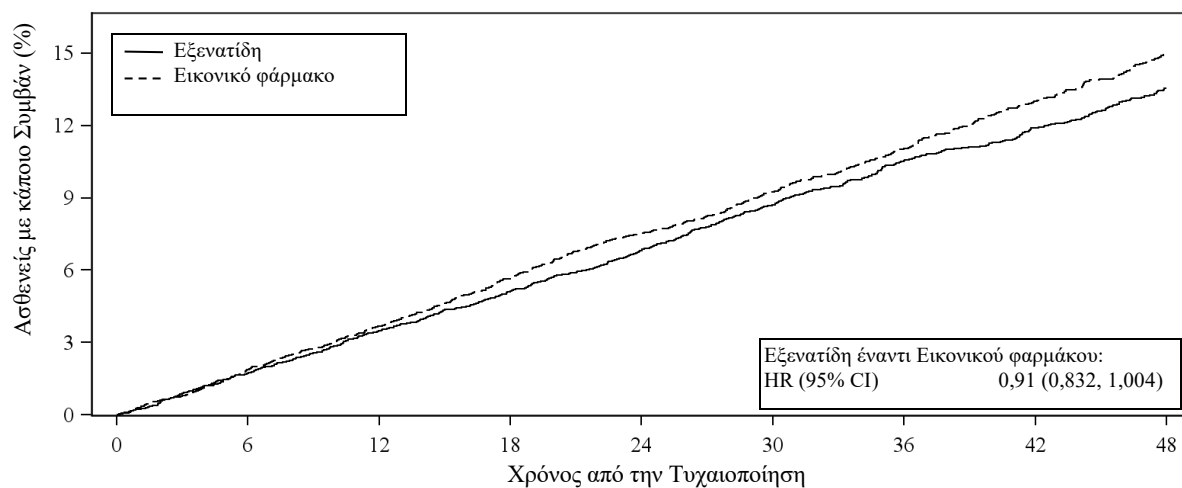
### Καρδιαγγειακή εκτίμηση

Η EXSCEL ήταν μια πραγματική καρδιαγγειακή (CV) μελέτη έκβασης σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνολικά 14.752 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg μία φορά την εβδομάδα είτε σε εικονικό φάρμακο, που προστέθηκαν στην τρέχουσα συνηθισμένη θεραπεία, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει αναστολείς SGLT2. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν, όπως στη συνήθη κλινική πρακτική, για διάμεσο διάστημα 38,7 μηνών με διάμεση διάρκεια θεραπείας 27,8 μηνών. Η ζωτική κατάσταση ήταν γνωστή στο τέλος της μελέτης για το 98,9% και το 98,8% των ασθενών στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η μέση ηλικία κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν 62 έτη (με το 8,5% των ασθενών  $\geq 75$  ετών). Περίπου το 62% των ασθενών ήταν άνδρες. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν  $32,7 \text{ kg/m}^2$  και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 13,1 έτη. Η μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> ήταν 8,1%. Περίπου το 49,3% είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR]  $\geq 60$  έως  $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και το 21,6% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR  $\geq 30$  έως  $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Συνολικά, το 26,9% των ασθενών δεν είχε προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν, ενώ το 73,1% είχε τουλάχιστον ένα προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας (μη κατωτερότητα) και αποτελεσματικότητας (ανωτερότητα) στην EXSCEL ήταν ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (MACE): θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακά (CV), μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα όλων των αιτιών ήταν το αρχικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο που εκτιμήθηκε.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν προστέθηκε στην τρέχουσα συνηθισμένη περίθαλψη (HR: 0,91, 95% CI: 0,832, 1,004,  $P < 0,001$  για μη κατωτερότητα), βλέπε Εικόνα 1. Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων στην EXSCEL, η αναλογία κινδύνου για Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (MACE) ήταν 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) σε ασθενείς με eGFR σημείου αναφοράς  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  και 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) σε ασθενείς με eGFR σημείου αναφοράς  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Τα αποτελέσματα των πρωτεύοντων σύνθετων και δευτερευόντων καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων φαίνονται στην Εικόνα 2.

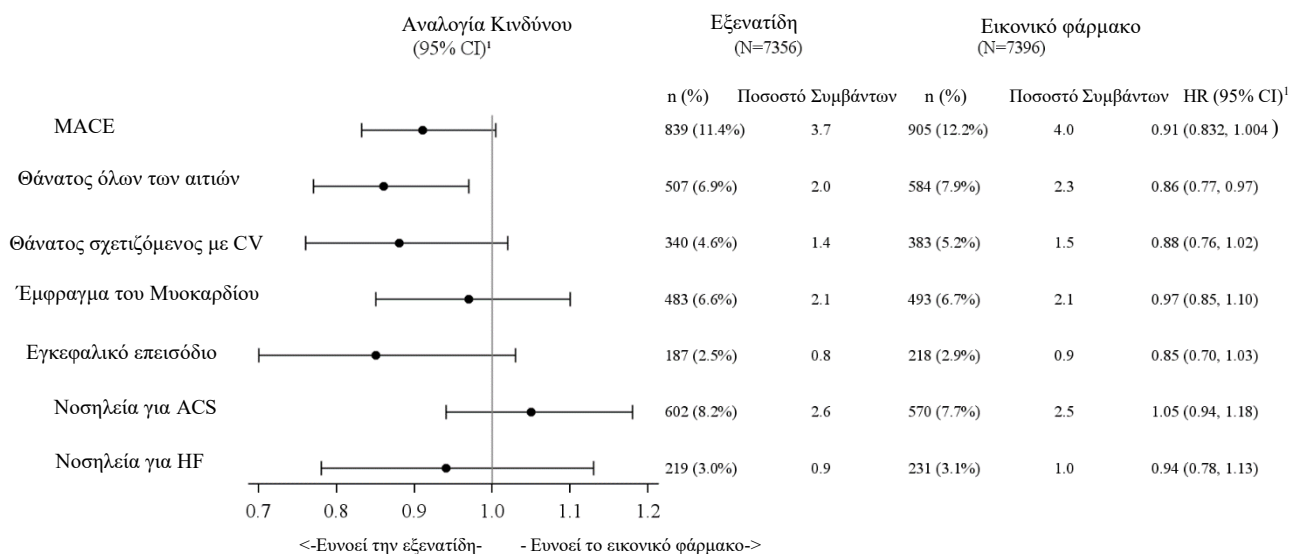
**Εικόνα 1: Χρόνος έως το Πρώτο Κατακυρωμένο Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**



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

HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 2: Δενδρόγραμμα: Ανάλυση των Πρωτευόντων και Δευτερευόντων Καταληκτικών Σημείων (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**



ACS=οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CV=καρδιαγγειακά, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HR=αναλογία κινδύνου, MACE=μείζων ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν, MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου, n=αριθμός των ασθενών με κάποιο συμβάν, N= αριθμός των ασθενών στην ομάδα θεραπείας.

<sup>1</sup> Η Αναλογία Κινδύνου (δραστικό/εικονικό φάρμακο) και το Διάστημα Εμπιστοσύνης βασίζονται στο μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο κατά προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν, με την ομάδα θεραπείας μόνο ως επεξηγηματική μεταβλητή.

Η ανάγκη για επιπρόσθετη αντιπεργλυκαϊμική φαρμακευτική αγωγή μειώθηκε κατά 33% με την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση 10,5 ανά 100 ανθρωπο-έτη) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση 15,7 ανά 100 ανθρωπο-έτη). Παρατηρήθηκε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διάρκεια της δοκιμής με συνολική διαφορά θεραπείας -0,53% (εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου).

### Βάρος σώματος

Μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Στις 4 συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, αυτή η μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ανεξάρτητα από την εμφάνιση ναυτίας, αν και η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με ναυτία (μέση μείωση των -2,9 kg έως -5,2 kg με ναυτία, έναντι -2,2 kg έως -2,9 kg χωρίς ναυτία).

Στις 4 συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που είχαν μείωση τόσο του βάρους όσο και της HbA<sub>1c</sub> κυμαινόταν από 70 έως 79% (το ποσοστό των ασθενών που είχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> κυμαινόταν από 88 έως 96%).

### Γλυκόζη πλάσματος/ορού

Η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα/τον ορό. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε ήδη από τις πρώτες 4 εβδομάδες. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με γλαργινική ινσουλίνη, η μεταβολή από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας ήταν -0,7 mmol/l για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και -0,1 mmol/l για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε επίσης πρόσθετη μείωση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης. Η βελτίωση της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος νηστείας διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

### Λειτουργία των β-κυττάρων

Οι κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν δείξει βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, με χρήση παραμέτρων όπως είναι η εκτίμηση του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA-B). Η επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

### Αρτηριακή πίεση

Στις 4 συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (2,9 mmHg έως 4,7 mmHg). Στη συγκριτική μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης, τόσο η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης όσο και η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς (4,7±1,1 mmHg και 3,4±1,1 mmHg, αντίστοιχα), αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική. Η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με γλαργινική ινσουλίνη, η μεταβολή από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν -2,6 mmHg για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και -0,7 mmHg για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντική μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης την Εβδομάδα 28 κατά -4,3±0,8 mmHg σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά -1,2±0,8 mmHg, ( $p < 0,01$ ) ή τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης κατά -1,8±0,8 mmHg, ( $p < 0,05$ ).

### Λιπίδια νηστείας

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει επιδείξει αρνητικές επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg μία φορά την εβδομάδα ή εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με δίαιτα και άσκηση μόνο ή σε συνδυασμό με σταθερή δόση από στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων και/ή ινσουλίνης. Η εξενατίδη παρατεταμένης

αποδέσμευσης ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> μετά από 24 εβδομάδες (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα μίας μελέτης 24 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου σε έφηβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg QW</b>	<b>Εικονικό φάρμακο QW</b>
<b>Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (N)</b>	58	24
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,11	8,22
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Μέση γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l)</b>		
Σημείο αναφοράς	9,24	9,08
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	100,33	96,96
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS mean) και η διαφορά της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις τιμές του σημείου αναφοράς σε κάθε επίσκεψη προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της ομάδας θεραπείας, της περιοχής, της επίσκεψης, της ομάδας θεραπείας ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης, της αρχικής HbA<sub>1c</sub> και της αρχικής HbA<sub>1c</sub> ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις, χρησιμοποιώντας έναν μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης.

<sup>b</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS mean) και η διαφορά της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις τιμές του σημείου αναφοράς σε κάθε επίσκεψη προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της ομάδας θεραπείας, της περιοχής, της επίσκεψης, της ομάδας θεραπείας ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης, της αρχικής τιμής, της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διαλογή (< 9,0% ή ≥ 9,0%) και της αρχικής τιμής ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις, χρησιμοποιώντας έναν μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι ιδιότητες απορρόφησης της εξενατίδης αντικατοπτρίζουν τις ιδιότητες παρατεταμένης απελευθέρωσης της φαρμακοτεχνικής μορφής της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Μόλις απορροφηθεί στην κυκλοφορία, η εξενατίδη κατανέμεται και αποβάλλεται σύμφωνα με τις γνωστές της συστηματικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες (όπως περιγράφεται σε αυτή την παράγραφο).

#### Απορρόφηση

Μετά από εβδομαδιαία χορήγηση 2 mg εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέση συγκέντρωση της εξενατίδης υπερέβη την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (~ 50 pg/ml) εντός 2 εβδομάδων, με σταδιακή αύξηση του μέσου όρου της συγκέντρωσης εξενατίδης στο πλάσμα σε διάστημα 6 έως 7 εβδομάδων. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της εξενατίδης διατηρήθηκε στα 151-265 pg/ml περίπου, υποδεικνύοντας ότι είχε επιτευχθεί σταθερή κατάσταση. Η συγκέντρωση εξενατίδης σταθερής κατάστασης διατηρείται στη διάρκεια του μεσοδιαστήματος μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων, με ελάχιστη διακύμανση γύρω από αυτή τη μέση θεραπευτική συγκέντρωση.

#### Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της εξενατίδης μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης εξενατίδης είναι 28 l.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η εξενατίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω της πειραματικής διήθησης με συνακόλουθη πρωτεολυτική αποδόμηση. Η μέση φαινομενική κάθαρση της εξενατίδης είναι 9 l/h. Αυτά τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της εξενατίδης δεν είναι δοσοεξαρτώμενα. Περίπου 10 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μέσες συγκεντρώσεις της εξενατίδης στο πλάσμα μειώθηκαν κάτω από τις ελάχιστες ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν 2 mg εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δείχνει ότι μπορεί να υπάρχει αύξηση της συστηματικής έκθεσης περίπου 74% και 23% (διάμεση τιμή πρόβλεψης σε κάθε ομάδα) σε ασθενείς με μέτρια (N=10) και ήπια (N=56) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική (N=84) νεφρική λειτουργία.

##### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία φαρμακοκινητική μελέτη. Η εξενατίδη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς· συνεπώς τυχόν ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της εξενατίδης στο αίμα.

##### *Φύλο, φυλή και βάρος σώματος*

Το φύλο, η φυλή και το σωματικό βάρος δεν έχουν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εξενατίδης.

##### *Ηλικιωμένοι*

Παρόλο που τα δεδομένα σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένα, δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες αλλαγές στην έκθεση σε εξενατίδη στην προχωρημένη ηλικία έως τα 75 έτη.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση της εξενατίδης (10 mg) είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση στην AUC της εξενατίδης κατά 36% σε 15 ηλικιωμένα άτομα, 75 έως 85 ετών, σε σύγκριση με 15 άτομα 45 έως 65 ετών, γεγονός που πιθανόν να σχετίζεται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε εφήβους και παιδιά με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι η χορήγηση



εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (2 mg) είχε ως αποτέλεσμα έκθεση παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας που έχουν πραγματοποιηθεί με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης ή με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Έχουν παρατηρηθεί θυρεοειδικοί όγκοι σε αρουραίους και ποντικούς με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων C-κυττάρων και καρκινωμάτων C-κυττάρων σε δόσεις  $\geq 2$  φορές την ανθρώπινη συστηματική έκθεση με βάση την AUC. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή επί του παρόντος.

Μελέτες της εξενατίδης σε ζώα δεν έχουν δείξει επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα. Υψηλές δόσεις εξενατίδης προκάλεσαν επιδράσεις στο σκελετικό σύστημα και μειωμένη εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)  
σακχαρόζη

#### Διαλύτης

καρμελλόζη νατριούχος  
γλωριούχο νάτριο  
πολυσορβικό 20  
δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό  
μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό  
ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

#### Μετά την εναιώρηση

Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανάμιξη της κόνεως και του διαλύτη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).  
Μην καταψύχετε.

Κάθε σύστημα χορήγησης μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανάμιξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η κόνις είναι συσκευασμένη σε γυάλινο φιαλίδιο των 3 ml Τύπου I, σφραγισμένο με λαστιχένιο πώμα από χλωροβουτύλιο και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Ο διαλύτης είναι συσκευασμένος σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα 1,5 ml, Τύπου 1, σφραγισμένη με λαστιχένιο πώμα από βρωμοβουτύλιο και ελαστικό έμβολο.

Κάθε σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσης περιέχει ένα φιαλίδιο εξενατίδης 2 mg υπό μορφή κόνεως, μία προγεμισμένη σύριγγα με 0,65 ml διαλύτη, έναν ενδιάμεσο σύνδεσμο και δύο βελόνες για ένεση (μία εφεδρική).

Μέγεθος συσκευασίας που περιλαμβάνει 4 συστήματα χορήγησης εφάπαξ δόσεων και μια πολυσυσκευασία που περιλαμβάνει 12 (3 συσκευασίες των 4) συστήματα χορήγησης εφάπαξ δόσεων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Στον ασθενή πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να απορρίπτει με ασφάλεια τη σύριγγα, με τη βελόνα προσαρτημένη μετά από κάθε ένεση. Ο ασθενής δεν χρειάζεται να φυλάξει κανένα μέρος του συστήματος χορήγησης εφάπαξ χρήσης.

Ο διαλύτης πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Ο διαλύτης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι διαυγής και χωρίς σωματίδια. Μετά την εναιώρηση, το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι λευκό έως υπόλευκο και θολό.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την εναιώρηση της κόνεως στον διαλύτη.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει καταψυχθεί δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/001-002

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 2 mg εξενατίδης. Μετά την εναιώρηση, κάθε πένα παρέχει μια δόση των 2 mg σε 0,65 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κόνις: λευκή έως υπόλευκη.

Διαλύτης: διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο προς ανοιχτό καφέ διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bydureon ενδείκνυται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της βασικής ινσουλίνης, όταν η υπό χρήση θεραπεία σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Για τα αποτελέσματα των μελετών σε σχέση με τους συνδυασμούς, τις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg εξενατίδης εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Οι ασθενείς που αλλάζουν θεραπεία από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (Byetta) σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης (Bydureon ή Bydureon BCise) μπορεί να εμφανίσουν παροδικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα, οι οποίες γενικά βελτιώνονται τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ των προϊόντων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Bydureon ή Bydureon BCise) μπορούν να το κάνουν χωρίς να αναμένεται σχετική επίδραση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προστεθεί στην υπάρχουσα αγωγή με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, η τρέχουσα δόση της μετφορμίνης και/ή της θειαζολιδινεδιόνης μπορεί να διατηρηθεί. Όταν προστεθεί στην αγωγή με σουλφονουλουρία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ εβδομαδιαίως, την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα. Η επιλεγμένη ημέρα της εβδομαδιαίας χορήγησης μπορεί να αλλάξει αν αυτό απαιτείται, υπό την προϋπόθεση ότι η τελευταία δόση χορηγήθηκε τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν. Η

εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξαρτήτως λήψης γεύματος.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, αυτή θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρόκειται να ληφθεί σε 3 ημέρες ή περισσότερο. Στη συνέχεια, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν το συνηθισμένο δοσολογικό πρόγραμμά τους εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Εάν παραλειφθεί μια δόση και η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί 1 ή 2 ημέρες αργότερα, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει την παραληφθείσα δόση, αλλά αντ' αυτού να συνεχίσει την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης της δόσης.

Η χρήση εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν απαιτεί συμπληρωματική αυτοπαρακολούθηση. Η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι αναγκαία για τη ρύθμιση της δόσης της σουλφονουριίας και της ινσουλίνης, ιδίως όταν ξεκινά η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και μειώνεται η δόση της ινσουλίνης. Συνιστάται η μείωση της δόσης της ινσουλίνης βάσει σταδιακής προσέγγισης.

Εάν επιλεγθεί άλλη αγωγή μείωσης της γλυκόζης, μετά από διακοπή της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρατεταμένη απελευθέρωση του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Ειδικές κατηγορίες ασθενών

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Ωστόσο, επειδή η νεφρική λειτουργία γενικά φθίνει με την ηλικία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική λειτουργία του ασθενούς (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία*) (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

##### *Υποδόρια χρήση*

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προορίζεται για αυτοχορήγηση από τον ασθενή. Κάθε πένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο από ένα άτομο και είναι εφάπαξ χρήσης.

Πριν από την έναρξη της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, συνιστάται ιδιαίτερα η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους από τον επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης που περιθάλπει τους ασθενείς. Οι «Οδηγίες Χρήσης» που παρέχονται εντός της συσκευασίας θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Κάθε δόση πρέπει να χορηγείται στην κοιλιά, στον μηρό ή στην πίσω πλευρά του άνω μέρους του βραχίονα, ως υποδόρια ένεση, αμέσως μετά την εναιώρηση της κόνεως στον διαλύτη.

Όταν χρησιμοποιείται με ινσουλίνη, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και η ινσουλίνη πρέπει να χορηγούνται ως δύο ξεχωριστές ενέσεις.

Για οδηγίες σχετικά με την εναιώρηση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 και τις «Οδηγίες Χρήσης».

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν είναι υποκατάστατο της ινσουλίνης. Έχει αναφερθεί η εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς μετά από ταχεία διακοπή ή μείωση της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι εφάπαξ δόσεις εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης αύξησαν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό σύστημα. Για το λόγο αυτό, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min).

Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας με την εξενατίδη, που περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινίνης του ορού, νεφρική δυσλειτουργία, επιδείνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που μερικές φορές απαιτεί αιμοδιύλιση. Μερικά από αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν σε ασθενείς που παρουσίαζαν διαταραχές οι οποίες πιθανώς να έχουν επίδραση στην ενυδάτωση του οργανισμού, περιλαμβανομένων ναυτίας, εμέτου και/ή διάρροιας και/ή έκαναν χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επιδρούν στην νεφρική λειτουργία/ κατάσταση ενυδάτωσης. Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα περιελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα και διουρητικά. Μετά από υποστηρικτική αγωγή και διακοπή των αιτιογενών φαρμακευτικών προϊόντων που πιθανά τις προκάλεσαν, περιλαμβανομένης της εξενατίδης, παρατηρήθηκε αναστροφή της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας.

#### Σοβαρή γαστρεντερική νόσος

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του γαστρεντερικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης. Η χορήγηση του φαρμάκου συνήθως συσχετίζεται με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένης της ναυτίας, του έμετου και της διάρροιας. Για το λόγο αυτό, η χρήση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του γαστρεντερικού συστήματος.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 έχει συσχετισθεί με ένα κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε κλινικές μελέτες εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, οξεία παγκρεατίτιδα ανέκυψε στο 0,3% των ασθενών. Αυθόρμητες αναφορές περιστατικών οξείας παγκρεατίτιδας έχουν υπάρξει με την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αποδρομή της παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκε μετά από υποστηρικτική αγωγή, αλλά πολύ σπάνια παρατηρήθηκαν περιπτώσεις νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας και/ή θανάτου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται

για τη χαρακτηριστική συμπτωματολογία της οξείας παγκρεατίτιδας που είναι το παρατεταμένο σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να διακόπτεται, εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να επαναρχίζει. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με παράγωγα D-φαινυλαλανίνης (μεγλιτινίδες), αναστολείς των α-γλυκοσιδασών, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 ή άλλων αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

#### Έλλειψη αποτελεσματικότητας λόγω αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) σε παιδιατρικούς ασθενείς

Οι παιδιατρικοί ασθενείς είναι πιθανώς πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη υψηλών τίτλων ADA από τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να έχουν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub>.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπορική δοκιμασία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου, αλλά εάν δεν επιτευχθεί ο στοχευμένος γλυκαιμικός έλεγχος παρά την επιβεβαιωμένη συμμόρφωση του ασθενή, ανεξάρτητα από τον λόγο για την έλλειψη αποτελεσματικότητας, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν εναλλακτική αντιδιαβητική θεραπεία.

#### Αλληλεπίδραση με τη βαρφαρίνη

Με τη συγχορήγηση βαρφαρίνης και εξενατίδης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα περιστατικά αυξημένου INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), τα οποία ορισμένες φορές σχετίζονταν με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Υπογλυκαιμία

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης συγχορηγήθηκε με σουλφονουλουρία σε κλινικές μελέτες, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας αυξήθηκε. Επιπλέον, στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με σουλφονουλουρία, παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση σουλφονουλουρίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας.

#### Ταχεία απώλεια βάρους

Ταχεία απώλεια βάρους με ρυθμό άνω του 1,5 kg την εβδομάδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη. Απώλεια βάρους, υπό αυτόν το ρυθμό, μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες. Ασθενείς με ταχεία απώλεια βάρους πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα χολολιθίαςης.

#### Διακοπή της θεραπείας

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η δράση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να συνεχιστεί καθώς τα επίπεδα της εξενατίδης στο πλάσμα μειώνονται σε διάστημα 10 εβδομάδων. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων και την επιλογή της δόσης τους, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συνεχιστούν και η αποτελεσματικότητα μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να υπάρχει έως ότου μειωθούν τα επίπεδα εξενατίδης.

#### Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά είναι "ελεύθερο νατρίου".

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Σουλφονουλορίες

Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σουλφονουλορίας λόγω του αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη θεραπεία με σουλφονουλορία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Γαστρική κένωση

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης στην οποία χρησιμοποιήθηκε παρακεταμόλη ως δείκτης γαστρικής κένωσης δείχνουν ότι η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης από την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι μικρή και δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό και στην έκταση της απορρόφησης των φαρμακευτικών προϊόντων που συγχωρηγούνται από το στόμα. Έτσι, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από την καθυστερημένη γαστρική κένωση.

Όταν χορηγήθηκαν δισκία παρακεταμόλης 1.000 mg, είτε με γεύμα είτε χωρίς γεύμα, μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην AUC της παρακεταμόλης, σε σύγκριση με την περίοδο ελέγχου. Η  $C_{max}$  της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 16% (σε νηστεία) και κατά 5% (με γεύμα) και ο  $t_{max}$  αυξήθηκε από περίπου 1 ώρα κατά την περίοδο ελέγχου σε 1,4 ώρες (σε νηστεία) και 1,3 ώρες (με γεύμα).

Έχουν πραγματοποιηθεί οι ακόλουθες μελέτες αλληλεπίδρασης με χρήση 10 μg εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης, αλλά όχι με χρήση εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης:

### Βαρφαρίνη

Όταν χορηγήθηκε βαρφαρίνη 35 λεπτά μετά την εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, παρατηρήθηκε καθυστέρηση του  $t_{max}$  κατά 2 ώρες περίπου. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στις τιμές  $C_{max}$  ή AUC. Αναφέρθηκε αυθόρμητα αύξηση της τιμής του INR κατά τη συγχωρήγηση βαρφαρίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Το INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και/ή κουμαρινικά παράγωγα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Αναστολείς της αναγωγής του υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλικού-συνενζύμου A (HMG CoA)

Όταν η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης συγχωρηγήθηκε με εφάπαξ δόση λοβαστατίνης (40 mg), παρατηρήθηκε μείωση της AUC και  $C_{max}$  της λοβαστατίνης κατά περίπου 40% και 28% αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκε καθυστέρηση 4 ωρών στην τιμή  $T_{max}$ , σε σχέση με τη χορήγηση μόνο λοβαστατίνης. Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 30 εβδομάδων με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, η συγχωρήγηση εξενατίδης και αναστολέα της αναγωγής του HMG CoA δεν συσχετίστηκε με σταθερές αλλαγές του λιπιδαιμικού προφίλ (βλέπε παράγραφο 5.1). Αν και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, το λιπιδαιμικό προφίλ θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως.

### Διγοξίνη και λισινοπρίλη

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης αναφορικά με την επίδραση της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στη διγοξίνη και τη λισινοπρίλη δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στη  $C_{max}$  ή την AUC, ωστόσο, παρατηρήθηκε καθυστέρηση του  $t_{max}$  κατά περίπου 2 ώρες.

### Αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη

Η χορήγηση συνδυασμού αντισυλληπτικής αγωγής από το στόμα (30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 μg λεβονοργεστρέλης) μία ώρα πριν από τη λήψη της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης δεν διαφοροποίησε τις τιμές AUC,  $C_{max}$  ή  $C_{min}$  της αιθινυλοιστραδιόλης ή της λεβονοργεστρέλης. Η χορήγηση αντισυλληπτικής αγωγής από το στόμα, 35 λεπτά μετά τη λήψη της εξενατίδης, δεν επηρέασε την τιμή AUC, αλλά οδήγησε σε μείωση της  $C_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης κατά 45% και της  $C_{max}$  της λεβονοργεστρέλης κατά 27-41% ενώ παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην  $t_{max}$  κατά 2-4 ώρες λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Η μείωση της  $C_{max}$  έχει περιορισμένη κλινική σημασία και έτσι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης της εξενατίδης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.



#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Λόγω της μακράς περιόδου έκπλυσης της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 3 μήνες πριν από μια προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνιστάται εναλλακτικά η χορήγηση ινσουλίνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εξενατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας στον άνθρωπο.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες σχετίζονταν κυρίως με το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία που ήταν η συχνότερη αντίδραση και σχετίστηκε με την έναρξη της θεραπείας και μειωνόταν με τον χρόνο και διάρροια). Επίσης παρατηρήθηκαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (κνησμός, οζίδια, ερύθημα), υπογλυκαιμία (με σουλφονυλουρία) και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν ήπιες έως μέτριες έντασης.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης που διαπιστώθηκαν από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές σε ενήλικες (δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, η συχνότητα θεωρείται μη γνωστή) συνοψίζεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Στις κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες, οι υπάρχουσες θεραπείες περιλάμβαναν δίαιτα και άσκηση, μετφορμίνη, σουλφονυλουρία, θειαζολιδινεδιόνη ή συνδυασμό από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης ή βασική ινσουλίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με τους ορισμούς κατά MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Η συχνότητα με την οποία εκδηλώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζεται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης που διαπιστώθηκαν από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές σε ενήλικες**

Κατηγορία οργανικού συστήματος /όροι ανεπιθύμητων ενεργειών	Συχνότητα εμφάνισης					
	Πολύ συχνή	Συχνή	Όχι συχνή	Σπάνια	Πολύ σπάνια	Μη γνωστή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>						
Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία						X <sup>4</sup>
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>						
Χολοκυστίτιδα			X <sup>6</sup>			
Χολολιθίαση			X <sup>6</sup>			
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>						
Αναφυλακτική αντίδραση				X <sup>1</sup>		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>						
Υπογλυκαιμία (με μια σουλφονουλουρία)	X <sup>1</sup>					
Υπογλυκαιμία (με ινσουλίνη)		X <sup>2,3</sup>				
Μειωμένη όρεξη		X <sup>1</sup>				
Αφυδάτωση			X <sup>1</sup>			
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>						
Κεφαλαλγία		X <sup>1</sup>				
Ζάλη		X <sup>1</sup>				
Δυσγευσία			X <sup>1</sup>			
Υπνηλία			X <sup>1</sup>			
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>						
Εντερική απόφραξη			X <sup>1</sup>			
Οξεία παγκρεατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)			X <sup>1</sup>			
Ναυτία	X <sup>1</sup>					
Έμετος		X <sup>1</sup>				
Διάρροια	X <sup>1</sup>					
Δυσπεψία		X <sup>1</sup>				
Κοιλιακό άλγος		X <sup>1</sup>				
Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης		X <sup>1</sup>				
Διάταση της κοιλίας		X <sup>1</sup>				
Ερυγή			X <sup>1</sup>			
Δυσκοιλιότητα		X <sup>1</sup>				
Μετεωρισμός		X <sup>1</sup>				
Καθυστερημένη γαστρική κένωση			X <sup>5</sup>			
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>						
Κηλιδώδες και βλατιδώδες εξάνθημα						X <sup>4</sup>
Κνησμός και/ή κνίδωση		X <sup>1</sup>				
Αγγειονευρωτικό						X <sup>4</sup>

Κατηγορία οργανικού συστήματος /όροι ανεπιθύμητων ενεργειών	Συχνότητα εμφάνισης					
	Πολύ συχνή	Συχνή	Όχι συχνή	Σπάνια	Πολύ σπάνια	Μη γνωστή
οίδημα						
Αποστήματα και κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης						X <sup>4</sup>
Υπεριδρωσία			X <sup>1</sup>			
Αλωπεκία			X <sup>1</sup>			
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>						
Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, περιλαμβανομένων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, επιδεινούμενης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, νεφρικής δυσλειτουργίας, αυξημένης κρεατινίνης ορού (βλέπε παράγραφο 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>						
Κνησμός της θέσης ένεσης		X <sup>1</sup>				
Κόπωση		X <sup>1</sup>				
Ερύθημα της θέσης ένεσης		X <sup>1</sup>				
Εξάνθημα της θέσης ένεσης			X <sup>1</sup>			
Εξασθένηση		X <sup>1</sup>				
Αίσθηση εκνευρισμού				X <sup>1</sup>		
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>						
Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4).						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Συχνότητα προκύπτουσα από τις δώδεκα ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. n = 2868 σύνολο, (ασθενείς σε σουλφονυλουρία n= 1002).

<sup>2</sup> Βασίζεται σε υπογλυκαιμικά συμβάντα που 1. Έχουν ως αποτέλεσμα απώλεια συνείδησης, σπασμό ή κόμα που υποχωρεί μετά τη χορήγηση γλυκαγόνης ή γλυκόζης Ή 2. Απαιτούν βοήθεια από τρίτους για υποχώρηση εξαιτίας διαταραχής στη συνείδηση ή τη συμπεριφορά και έχουν τιμή γλυκόζης < 54 mg/dl (3 mmol/l) Ή 3. Έχουν ως αποτέλεσμα συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία με συνακόλουθη γλυκόζη < 54 mg/dl (3 mmol/l) πριν από τη θεραπεία.

<sup>3</sup> Συχνότητα που αναφέρθηκε από την περίοδο 28 εβδομάδων ελεγχόμενης θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως προσθήκη στη μελέτη της γλαργινικής ινσουλίνης (N=231).

<sup>4</sup> Συχνότητα με βάση τα δεδομένα αυθόρμητων αναφορών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (παρονομαστής άγνωστος).

<sup>5</sup> Συχνότητα με βάση δεκαέξι ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης n = 4.086 συνολικά.

<sup>6</sup> Συχνότητα με βάση τις ολοκληρωμένες μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του BYDUREON (n=3.560 συνολικά), περιλαμβάνει τις μελέτες DURATION 7 και DURATION 8.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία*

Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία (DITP) με εξαρτώμενα από την εξενατίδη αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα έχει αναφερθεί σε ενήλικες στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η DITP είναι μια διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό αντίδραση που προκαλείται από εξαρτώμενα από το φάρμακο αντισώματα αντιδρώντα με αιμοπετάλια. Αυτά τα αντισώματα προκαλούν την καταστροφή των αιμοπεταλίων παρουσία του ευαισθητοποιητικού φαρμάκου.

#### *Υπογλυκαιμία*

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας αυξήθηκε όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες συγχρηγήθηκε με σουλφονουλουρία (24,0% έναντι 5,4%) (βλέπε παράγραφο 4.4). Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης της σχετιζόμενης με τη χρήση σουλφονουλουρίας, υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας από ό,τι η βασική ινσουλίνη σε ασθενείς που λάμβαναν επίσης θεραπεία με μετφορμίνη (3% έναντι 19%) και σε ασθενείς που λάμβαναν επίσης θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (20% έναντι 42%).

Στις 12 μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα περισσότερα επεισόδια (99,9% n=649) υπογλυκαιμίας ήταν ήπια και απέδραμαν με από του στόματος χορήγηση υδατανθράκων. Αναφέρθηκε ένας ασθενής με μείζονα υπογλυκαιμία, καθώς είχε χαμηλή τιμή γλυκόζης στο αίμα (2,2 mmol/l) και χρειάστηκε υποστήριξη με από του στόματος θεραπεία με υδατάνθρακες, η οποία οδήγησε σε αποδρομή του επεισοδίου.

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προστέθηκε στη βασική ινσουλίνη, δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της αρχική δόσης της ινσουλίνης. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με τη βασική ινσουλίνη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με την ινσουλίνη. Δεν υπήρξαν επεισόδια μείζονος υπογλυκαιμίας στην ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με ινσουλίνη.

#### *Ναυτία*

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ενήλικες ήταν η ναυτία. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, γενικά το 20% ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ναυτίας, έναντι του 34% των ασθενών που λάμβαναν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης. Τα περισσότερα επεισόδια ναυτίας ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης. Με τη συνέχιση της θεραπείας, η συχνότητα μειώθηκε στους περισσότερους ασθενείς που αρχικά εμφάνισαν ναυτία.

Το ποσοστό διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ανήλθε σε 6% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, και σε 5% για τους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης σε ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν τους ασθενείς στη διακοπή της θεραπείας σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας ήταν η ναυτία και ο έμετος. Διακοπή λόγω ναυτίας ή εμέτου συνέβη σε ποσοστό < 1% για τους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και 1% για τους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης.

#### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Στην ελεγχόμενη φάση των μελετών διάρκειας 6 μηνών, παρατηρήθηκαν πιο συχνά αντιδράσεις της θέσης ένεσης σε ενήλικες στους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι των ασθενών που λάμβαναν συγκριτικό παράγοντα (16% έναντι εύρους 2-7%). Αυτές οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες και συνήθως δεν οδήγησαν σε απόσυρση από τις

μελέτες. Οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν μέτρα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ συνεχίζουν τη θεραπεία. Κατά τις επόμενες ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο ένεσης κάθε εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκαν περιστατικά αποστήματος και κυτταρίτιδας της θέσης ένεσης.

Μικρά υποδόρια οξείδια της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν πολύ συχνά στις κλινικές μελέτες, σύμφωνα με τις γνωστές ιδιότητες των σκευασμάτων από πολυμερή μικροσφαιρίδια (D,L-lactide co-glycolide). Τα περισσότερα μεμονωμένα οξείδια ήταν ασυμπτωματικά, δεν επηρέασαν τη συμμετοχή στη μελέτη και απέδραμαν σε 4 έως 8 εβδομάδες.

#### *Ανοσογονικότητα*

Ως αναμένεται από τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών και πεπτιδικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι ασθενείς μετά από θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της εξενατίδης. Στους περισσότερους ασθενείς που αναπτύχθηκαν αντισώματα, οι τίτλοι των αντισωμάτων μειώθηκαν προοδευτικά.

Η παρουσία αντισωμάτων (υψηλοί ή χαμηλοί τίτλοι) δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα του γλυκαιμικού ελέγχου σε κάθε μεμονωμένο ασθενή.

Στις κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες, περίπου το 45% των ασθενών είχαν χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της εξενατίδης στο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Συνολικά, το ποσοστό των θετικών σε αντισώματα ασθενών ήταν σταθερό σε όλες τις κλινικές μελέτες. Συνολικά, το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA<sub>1c</sub>) ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς χωρίς αντισωματικούς τίτλους. Κατά μέσο όρο, στις μελέτες φάσης 3, το 12% των ασθενών είχαν υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων. Σε ένα ποσοστό αυτών, η γλυκαιμική ανταπόκριση στην εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν απύσαστο στο τέλος της ελεγχόμενης περιόδου των μελετών. Το 2,6% των ασθενών με τον υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων δεν εμφάνισε καμία βελτίωση της γλυκόζης, ενώ το 1,6% δεν εμφάνισε καμία βελτίωση ενώ ήταν αρνητικό σε αντισώματα.

Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα στην εξενατίδη έτειναν να έχουν περισσότερες αντιδράσεις της θέσης ένεσης (για παράδειγμα: ερυθρότητα και κνησμό του δέρματος), αλλά κατά τα άλλα έτειναν να έχουν παρόμοια ποσοστά και τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών με τους ασθενείς χωρίς αντισώματα στην εξενατίδη.

Για τους ενήλικες ασθενείς υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, η συχνότητα εμφάνισης δυνητικών ανοσογονικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης (συχνότερα κνησμό, με ή χωρίς ερύθημα) στη μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων και στις δύο μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων ήταν 9%. Οι αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς αρνητικούς σε αντισώματα (4%) σε σύγκριση με ασθενείς θετικούς σε αντισώματα (13%), με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων.

Η εξέταση δειγμάτων θετικών σε αντισώματα δεν αποκάλυψε καμία σημαντική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με παρόμοια ενδογενή πεπτίδια (γλυκαγόνη ή GLP-1).

#### *Ταχεία απώλεια βάρους*

Στη μελέτη των 30 εβδομάδων σε ενήλικες, περίπου το 3% (n=4/148) των ασθενών υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης εμφάνισαν τουλάχιστον μία χρονική περίοδο ταχείας απώλειας βάρους (καταγεγραμμένη απώλεια βάρους σώματος μεταξύ δύο διαδοχικών επισκέψεων της μελέτης μεγαλύτερη από 1,5 kg/εβδομάδα).

#### *Αυξημένος καρδιακός ρυθμός*

Σε ομαδοποιημένες κλινικές μελέτες εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) κατά 2,6 παλμούς το λεπτό (bpm, beats per minute) από την αρχική τιμή (74 bpm). Δεκαπέντε επί τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης είχαν μέσες αυξήσεις του ΚΡ  $\geq 10$  bpm. Περίπου 5% έως 10% των ασθενών των άλλων θεραπευτικών ομάδων είχαν μέσες αυξήσεις του ΚΡ  $\geq 10$  bpm.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της εξενατίδης σε μια κλινική μελέτη με εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες σε ενήλικες.

Στην παιδιατρική μελέτη δεν υπήρξαν μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων, ένας ασθενής (1,7%) στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και ένας ασθενής (4,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμία (ορίζεται ως ένα μη μείζον συμβάν υπογλυκαιμίας που είχε συμπτώματα συνεπή με υπογλυκαιμία και τιμή γλυκόζης μικρότερη από 3 mmol/l [54 mg/dl] πριν από τη θεραπεία του επεισοδίου). Και οι δύο ασθενείς λάμβαναν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου.

Άλλα συμβάντα υπογλυκαιμίας, επεισόδια που δεν πληρούσαν ούτε μείζονος ούτε ήσσονος σημασίας κριτήρια, αναφέρθηκαν από τον ερευνητή σε 8 ασθενείς (13,6%) και 1 ασθενή (4,3%) στις ομάδες εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Από αυτούς, 6 ασθενείς στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου.

Στην παιδιατρική μελέτη ο μέγιστος τίτλος αντισωμάτων που λήφθηκε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν χαμηλός (<625) για περίπου 30% των ασθενών και υψηλός (≥625) για περίπου 63% των ασθενών. Το ποσοστό των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έφτασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 12. Καθώς η μελέτη συνεχίστηκε στην Εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με υψηλούς τίτλους είχε μειωθεί (31%) και το ποσοστό των ασθενών με χαμηλούς τίτλους (40%) είχε αυξηθεί. Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να έχουν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub> (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι συνέπειες της υπερδοσολογίας με εξενατίδη (βάσει των κλινικών μελετών της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης) περιελάμβαναν σοβαρή ναυτία, σοβαρό έμετο και ραγδαία μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης αίματος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική εικόνα και τα συμπτώματα του ασθενή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στον διαβήτη, παρόμοια με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1) ανάλογα, κωδικός ATC: A10BJ01.

### Μηχανισμός δράσης

Η εξενατίδη είναι αγωνιστής του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) που παρουσιάζει αρκετές από τις αντιπεργλυκαιμικές δράσεις του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1). Η αλληλουχία αμινοξέων της εξενατίδης ταυτίζεται μερικώς με την αλληλουχία του ανθρώπινου GLP-1. Έχει αποδειχθεί *in vitro*, ότι η εξενατίδη συνδέεται στον υποδοχέα του γνωστού ανθρώπινου GLP-1 και τον ενεργοποιεί ενώ ο μηχανισμός δράσης της συντελείται μέσω της

κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) ή/και άλλων ενδοκυττάρων οδών μετάδοσης μηνυμάτων.

Η εξενατίδη αυξάνει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όσο η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα μειώνεται, η έκκριση ινσουλίνης φθίνει. Όταν η εξενατίδη συγχωρηγήθηκε με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τη συγχωρήγηση εικονικού φαρμάκου με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, το οποίο πιθανώς οφείλεται σε αυτόν τον γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο μηχανισμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η εξενατίδη καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, η οποία είναι γνωστό ότι στο διαβήτη τύπου 2 κυμαίνεται σε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα. Η μείωση της συγκέντρωσης της γλυκαγόνης οδηγεί σε ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Ωστόσο, η εξενατίδη δεν εμποδίζει τη φυσιολογική απάντηση της γλυκαγόνης και άλλων ορμονών στην υπογλυκαιμία.

Η εξενατίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, μειώνοντας συνεπώς τον ρυθμό με τον οποίο η γλυκόζη που προσλαμβάνεται με την τροφή εμφανίζεται στην κυκλοφορία.

Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση εξενατίδης μειώνει την πρόσληψη τροφής, λόγω μειωμένης όρεξης και αυξημένης αίσθησης κορεσμού.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εξενατίδη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας άμεσα και παρατεταμένα τις συγκεντρώσεις τόσο της μεταγευματικής γλυκόζης όσο και της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στους ανθρώπους αντίθετα με το φυσικό GLP-1, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά που την καθιστούν κατάλληλη για χορήγηση εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Μια φαρμακοδυναμική μελέτη της εξενατίδης σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 2 (n=13) έδειξε αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και βελτίωση της δεύτερης φάσης έκκρισης ινσουλίνης σε απάντηση μιας bolus ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων κλινικών μελετών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης παρουσιάζονται παρακάτω. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν 1.356 ενήλικα άτομα υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία ήταν σε ποσοστό 52% άνδρες και 48% γυναίκες, ενώ 230 άτομα (17%) είχαν ηλικία  $\geq 65$  ετών.

Επιπλέον, μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης (EXSCEL) περιελάμβανε 14.752 ενήλικα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστέθηκε στην τρέχουσα συνηθισμένη περίθαλψη.

#### Γλυκαιμικός έλεγχος

Σε δύο μελέτες σε ενήλικες, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως συγκρίθηκε με την εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 5 mg χορηγούμενη δις ημερησίως επί 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 10 mg χορηγούμενη δις ημερησίως. Μία μελέτη είχε διάρκεια 24 εβδομάδων (n=252) και η άλλη 30 εβδομάδων (n=295), ακολουθούμενη από μια ανοιχτού σχεδιασμού επέκταση κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως για περαιτέρω 7 έτη (n=258). Και στις δύο μελέτες, ήταν εμφανείς οι μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> και στις δύο ομάδες θεραπείας, ήδη από την πρώτη μετά τη θεραπεία μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> (Εβδομάδες 4 ή 6).

Οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (Πίνακας 2).

Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στην HbA<sub>1c</sub>, ανεξάρτητα από την υπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή.

Κλινικά και στατιστικά σημαντικά περισσότερα άτομα υπό εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, πέτυχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% ή < 7% στις δύο μελέτες (p < 0,05 και p ≤ 0,0001 αντίστοιχα).

Τόσο οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης όσο και οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης πέτυχαν μείωση του βάρους σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς, αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική.

Στη μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης, οι αξιολογήσιμοι ασθενείς που άλλαξαν από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης στην Εβδομάδα 30 (n=121), πέτυχαν την ίδια βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> της τάξεως του -2,0% στην Εβδομάδα 52 συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Για όλους τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την επέκταση της μη ελεγχόμενης μελέτης διάρκειας 7 ετών (n=122 από τους 258 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη φάση επέκτασης), η HbA<sub>1c</sub> αυξήθηκε σταδιακά στην πάροδο του χρόνου από την Εβδομάδα 52 και μετά, αλλά εξακολουθούσε να είναι μειωμένη συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση μετά από 7 έτη (-1,5%). Η απώλεια βάρους διατηρήθηκε στα 7 χρόνια σε αυτούς τους ασθενείς.



**Πίνακας 2: Αποτελέσματα δύο μελετών εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση μόνο, με μετφορμίνη και/ή σουλφονουρία και με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

<b>Μελέτη 24 εβδομάδων</b>	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 10 mg δις ημερησίως</b>
N	129	123
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,4
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,67 (-0,94 έως -0,39)**	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	97	94
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,95 (-1,91 έως 0,01)	
<b>Μελέτη 30 εβδομάδων</b>		
N	148	147
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,3	8,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,33 (-0,54 έως -0,12)*	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	102	102
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,08 (-1,29 έως 1,12)	

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg, συγκρίθηκε με την γλαργινική ινσουλίνη χορηγούμενη μια φορά ημερησίως, σε μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε ενήλικες. Σε σύγκριση με τη θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικότερη μεταβολή της HbA<sub>1c</sub>, μείωσε σημαντικά το μέσο βάρος σώματος και σχετίστηκε με λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα της μελέτης 26 εβδομάδων με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της γλαργινικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με μονοθεραπεία μετφορμίνης ή μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Γλαργινική ινσουλίνη<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,3	8,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,16 (-0,29 έως -0,03)*	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη ορού νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	91	91
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-4,05 (-4,57 έως -3,52)*	

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \* p < 0,05

<sup>1</sup> Η γλαργινική ινσουλίνη χορηγήθηκε έως συγκέντρωση γλυκόζης-στόχο 4,0 έως 5,5 mmol/l (72 έως 100 mg/dl). Η μέση δόση γλαργινικής ινσουλίνης στην έναρξη της θεραπείας ήταν 10,1 IU/ημέρα και αυξήθηκε σε 31,1 IU/ημέρα για τους ασθενείς υπό θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη.

Τα αποτελέσματα στις 156 εβδομάδες ήταν σύμφωνα με εκείνα που είχαν αναφερθεί προγενέστερα στην ενδιάμεση αναφορά των 26 εβδομάδων. Η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης βελτίωσε επίμονα σε σημαντικό βαθμό το γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο του βάρους, σε σύγκριση με τη θεραπεία γλαργινικής ινσουλίνης. Τα ευρήματα ασφάλειας στις 156 εβδομάδες ήταν σύμφωνα με εκείνα που αναφέρθηκαν στις 26 εβδομάδες.

Σε μία διπλά τυφλή μελέτη 26 εβδομάδων η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης συγκρίθηκε με τις μέγιστες ημερήσιες δόσεις σιταγλιπτίνης και πιογλιταζόνης σε ενήλικα άτομα που χρησιμοποιούσαν επίσης μετφορμίνη. Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε ανωτερότητα έναντι τόσο της σιταγλιπτίνης όσο και της πιογλιταζόνης όσον αφορά τη μεταβολή της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις του βάρους σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη. Οι ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη παρουσίασαν αύξηση βάρους (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα της μελέτης 26 εβδομάδων με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της σιταγλιπτίνης και έναντι της πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με βάση την πρόθεση για θεραπεία)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg</b>	<b>Πιογλιταζόνη 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Σημείο αναφοράς	8,6	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της σιταγλιπτίνης</b>	-0,63 (-0,89 έως -0,37)**		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της πιογλιταζόνης</b>	-0,32 (-0,57 έως -0,06)*		
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη ορού νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Σημείο αναφοράς	89	87	88
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της σιταγλιπτίνης</b>	-1,54 (-2,35 έως -0,72)*		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της πιογλιταζόνης</b>	-5,10 (-5,91 έως -4,28)**		

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \*p<0,05, \*\*p< 0,0001

Σε μία 28 εβδομάδων διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες, ο συνδυασμός εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης συγκρίθηκε με μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν επίσης μετφορμίνη. Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν μείωση στην HbA<sub>1c</sub> συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση. Η ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έδειξε ανώτερη μείωση στην HbA<sub>1c</sub> συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση συγκρινόμενη με την μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (Πίνακας 5).

Ο συνδυασμός εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις βάρους συγκριτικά με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο του (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έναντι μονοθεραπείας εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μονοθεραπείας δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg QW + Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD</b>	<b>Παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg QW + Εικονικό φάρμακο QD</b>	<b>Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εικονικό φάρμακο QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Σημείο αναφοράς	9,3	9,3	9,3
Μεταβολή από σημείο αναφοράς (±SE) <sup>α</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από το σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς στην γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (±SE)<sup>α</sup></b>	<b>-3,7 (±0,2)</b>	<b>-2,5 (±0,2)</b>	<b>-2,7 (±0,2)</b>
Μέση διαφορά στη μεταβολή από το σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς στην μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (mmol/l) (±SE)<sup>α</sup></b>	<b>-4,9 (±0,2)</b>	<b>-3,3 (±0,2)</b>	<b>-3,4 (±0,2)</b>
Μέση διαφορά στη μεταβολή από σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Σημείο αναφοράς	92	89	91
Μεταβολή από σημείο αναφοράς (±SE) <sup>α</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από σημείο αναφοράς μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=μία φορά εβδομαδιαίως, QD=μία φορά ημερησίως, SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών.

<sup>α</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS Means) και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, της περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ή ≥ 9,0%), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή.

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

Οι p-τιμές είναι όλες προσαρμοσμένες p-τιμές για πολλαπλότητα.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Σε μία 28-εβδομάδων διπλά-τυφλή μελέτη σε ενήλικες, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης που προστέθηκε στη γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο που προστέθηκε στη γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη. Η δοσολογία της γλαργινικής ινσουλίνης είχε στόχο γλυκόζη πλάσματος νηστείας από 4,0 έως 5,5 mmol/l (72 έως 99 mg/dl). Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης κατέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 6).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση του βάρους σώματος την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg + Γλαργινική ινσουλίνη<sup>α</sup></b>	<b>Εικονικό φάρμακο + Γλαργινική ινσουλίνη<sup>α</sup></b>
N	230	228
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>β</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>γ</sup></b>	33*	7
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	94	94
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>β</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Μεταβολή από το σημείο αναφοράς στη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (mmol/l) (± SE)<sup>β,δ</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=αριθμός ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας, SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \*p-τιμή <0,001 (προσαρμοσμένη για πολλαπλότητα).

<sup>α</sup> Η μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων στη μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης ήταν 1,6 μονάδες για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 3,5 μονάδες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

<sup>β</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, της

περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ή ≥ 9,0%), της διαστρωμάτωσης της αρχικής χρήσης σουλφονουλουρίας (ναι έναντι όχι), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή. Η απόλυτη μεταβολή στη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών την Εβδομάδα 28 προσομοιώνεται παρομοίως χρησιμοποιώντας την ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA).

<sup>γ</sup> Όλοι οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταληκτικού σημείου καταλογίζονται ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>δ</sup> Μετά από δοκιμή ανοχής τυπικού γεύματος.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης.

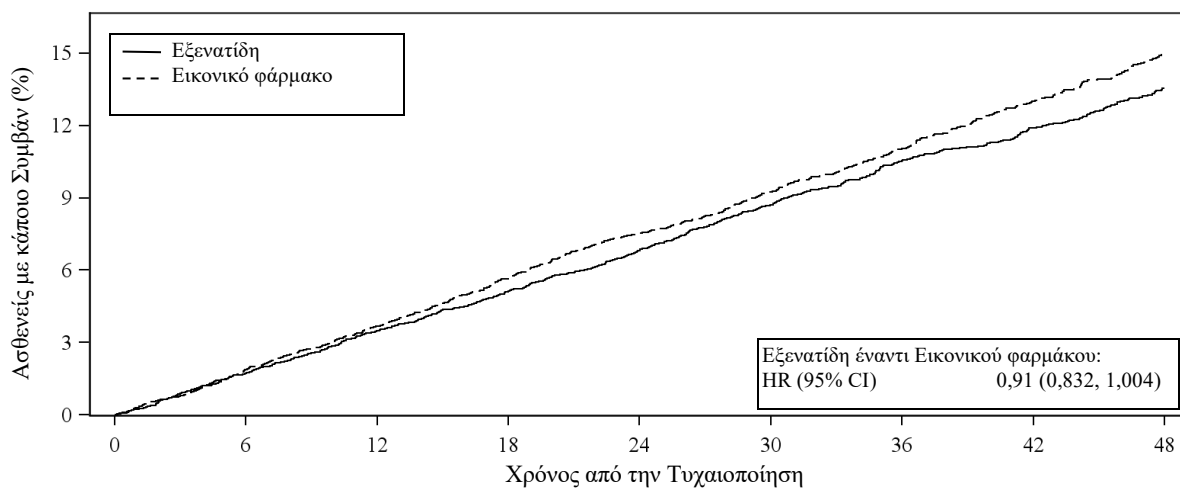
#### Καρδιαγγειακή εκτίμηση

Η EXSCEL ήταν μια πραγματική καρδιαγγειακή (CV) μελέτη έκβασης σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνολικά 14.752 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg μία φορά την εβδομάδα είτε σε εικονικό φάρμακο, που προστέθηκαν στην τρέχουσα συνηθισμένη θεραπεία, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει αναστολείς SGLT2. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν, όπως στη συνήθη κλινική πρακτική, για διάμεσο διάστημα 38,7 μηνών με διάμεση διάρκεια θεραπείας 27,8 μηνών. Η ζωτική κατάσταση ήταν γνωστή στο τέλος της μελέτης για το 98,9% και το 98,8% των ασθενών στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η μέση ηλικία κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν 62 έτη (με το 8,5% των ασθενών ≥ 75 ετών). Περίπου το 62% των ασθενών ήταν άνδρες. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 32,7 kg/m<sup>2</sup> και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 13,1 έτη. Η μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> ήταν 8,1%. Περίπου το 49,3% είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] ≥ 60 έως ≤ 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και το 21,6% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR ≥ 30 έως ≤ 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Συνολικά, το 26,9% των ασθενών δεν είχε προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν, ενώ το 73,1% είχε τουλάχιστον ένα προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας (μη κατωτερότητα) και αποτελεσματικότητας (ανωτερότητα) στην EXSCEL ήταν ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (MACE): θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακά (CV), μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα όλων των αιτιών ήταν το αρχικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο που εκτιμήθηκε.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν προστέθηκε στην τρέχουσα συνηθισμένη περίθαλψη (HR: 0,91, 95% CI: 0,832, 1,004, P < 0,001 για μη κατωτερότητα), βλέπε Εικόνα 1. Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων στην EXSCEL, η αναλογία κινδύνου για Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (MACE) ήταν 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) σε ασθενείς με eGFR σημείου αναφοράς ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) σε ασθενείς με eGFR σημείου αναφοράς < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Τα αποτελέσματα των πρωτευόντων σύνθετων και δευτερευόντων καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων φαίνονται στην Εικόνα 2.

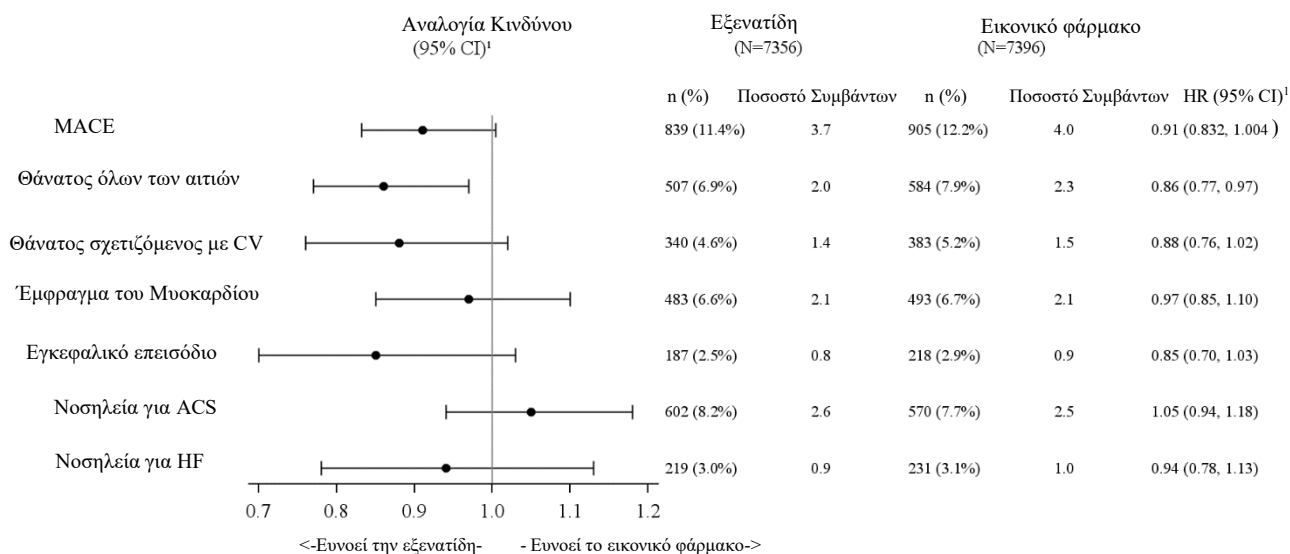
**Εικόνα 1: Χρόνος έως το Πρώτο Κατακυρωμένο Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**



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

HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 2: Δενδρόγραμμα: Ανάλυση των Πρωτευόντων και Δευτερευόντων Καταληκτικών Σημείων (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**



ACS=οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CV=καρδιαγγειακά, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HR=αναλογία κινδύνου, MACE=μείζων ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν, MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου, n=αριθμός των ασθενών με κάποιο συμβάν, N= αριθμός των ασθενών στην ομάδα θεραπείας.

<sup>1</sup> Η Αναλογία Κινδύνου (δραστικό/εικονικό φάρμακο) και το Διάστημα Εμπιστοσύνης βασίζονται στο μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο κατά προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν, με την ομάδα θεραπείας μόνο ως εξηγηματική μεταβλητή.

Η ανάγκη για επιπρόσθετη αντιπεργλυκαϊμική φαρμακευτική αγωγή μειώθηκε κατά 33% με την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση 10,5 ανά 100 ανθρωπο-έτη) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση 15,7 ανά 100 ανθρωπο-έτη). Παρατηρήθηκε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διάρκεια της δοκιμής με συνολική διαφορά θεραπείας -0,53% (εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου).

### Βάρος σώματος

Μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Στις 4 συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, αυτή η μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ανεξάρτητα από την εμφάνιση ναυτίας, αν και η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με ναυτία (μέση μείωση των - 2,9 kg έως - 5,2 kg με ναυτία, έναντι - 2,2 kg έως -2,9 kg χωρίς ναυτία).

Στις 4 συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που είχαν μείωση τόσο του βάρους όσο και της HbA<sub>1c</sub> κυμαινόταν από 70 έως 79% (το ποσοστό των ασθενών που είχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> κυμαινόταν από 88 έως 96%).

### Γλυκόζη πλάσματος/ορού

Η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα/τον ορό. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε ήδη από τις πρώτες 4 εβδομάδες. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με γλαργινική ινσουλίνη, η μεταβολή από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας ήταν -0,7 mmol/l για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και -0,1 mmol/l για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε επίσης πρόσθετη μείωση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης. Η βελτίωση της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος νηστείας διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

### Λειτουργία των β-κυττάρων

Οι κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν δείξει βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, με χρήση παραμέτρων όπως είναι η εκτίμηση του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA-B). Η επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

### Αρτηριακή πίεση

Στις 4 συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (2,9 mmHg έως 4,7 mmHg). Στη συγκριτική μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης, τόσο η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης όσο και η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς (4,7±1,1 mmHg και 3,4±1,1 mmHg, αντίστοιχα), αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική. Η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με γλαργινική ινσουλίνη, η μεταβολή από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν -2,6 mmHg για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και -0,7 mmHg για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντική μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης την Εβδομάδα 28 κατά -4,3±0,8 mmHg σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά -1,2±0,8 mmHg, (p < 0,01) ή τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης κατά -1,8±0,8 mmHg, (p < 0,05).

### Λιπίδια νηστείας

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει επιδείξει αρνητικές επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg μία φορά την εβδομάδα ή εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με δίαιτα και άσκηση μόνο ή σε συνδυασμό με σταθερή δόση από στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων και/ή ινσουλίνης. Η εξενατίδη παρατεταμένης



αποδέσμευσης ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> μετά από 24 εβδομάδες (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα μίας μελέτης 24 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου σε έφηβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg QW</b>	<b>Εικονικό φάρμακο QW</b>
<b>Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (N)</b>	58	24
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,11	8,22
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Μέση γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l)</b>		
Σημείο αναφοράς	9,24	9,08
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	100,33	96,96
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS mean) και η διαφορά της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις τιμές του σημείου αναφοράς σε κάθε επίσκεψη προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της ομάδας θεραπείας, της περιοχής, της επίσκεψης, της ομάδας θεραπείας ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης, της αρχικής HbA<sub>1c</sub> και της αρχικής HbA<sub>1c</sub> ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις, χρησιμοποιώντας έναν μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης.

<sup>b</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS mean) και η διαφορά της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις τιμές του σημείου αναφοράς σε κάθε επίσκεψη προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της ομάδας θεραπείας, της περιοχής, της επίσκεψης, της ομάδας θεραπείας ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης, της αρχικής τιμής, της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διαλογή (< 9,0% ή ≥ 9,0%) και της αρχικής τιμής ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις, χρησιμοποιώντας έναν μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι ιδιότητες απορρόφησης της εξενατίδης αντικατοπτρίζουν τις ιδιότητες παρατεταμένης απελευθέρωσης της φαρμακοτεχνικής μορφής της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Μόλις απορροφηθεί στην κυκλοφορία, η εξενατίδη κατανέμεται και αποβάλλεται σύμφωνα με τις γνωστές της συστηματικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες (όπως περιγράφεται σε αυτή την παράγραφο).

#### Απορρόφηση

Μετά από εβδομαδιαία χορήγηση 2 mg εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέση συγκέντρωση της εξενατίδης υπερέβη την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (~ 50 pg/ml) εντός 2 εβδομάδων, με σταδιακή αύξηση του μέσου όρου της συγκέντρωσης εξενατίδης στο πλάσμα σε διάστημα 6 έως 7 εβδομάδων. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της εξενατίδης διατηρήθηκε στα 151-265 pg/ml περίπου, υποδεικνύοντας ότι είχε επιτευχθεί σταθερή κατάσταση. Η συγκέντρωση εξενατίδης σταθερής κατάστασης διατηρείται στη διάρκεια του μεσοδιαστήματος μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων, με ελάχιστη διακύμανση γύρω από αυτή τη μέση θεραπευτική συγκέντρωση.

#### Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της εξενατίδης μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης εξενατίδης είναι 28 l.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η εξενατίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω της πειραματικής διήθησης με συνακόλουθη πρωτεολυτική αποδόμηση. Η μέση φαινομενική κάθαρση της εξενατίδης είναι 9 l/h. Αυτά τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της εξενατίδης δεν είναι δοσοεξαρτώμενα. Περίπου 10 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μέσες συγκεντρώσεις της εξενατίδης στο πλάσμα μειώθηκαν κάτω από τις ελάχιστες ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν 2 mg εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δείχνει ότι μπορεί να υπάρχει αύξηση της συστηματικής έκθεσης περίπου 74% και 23% (διάμεση τιμή πρόβλεψης σε κάθε ομάδα) σε ασθενείς με μέτρια (N=10) και ήπια (N=56) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική (N=84) νεφρική λειτουργία.

##### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία φαρμακοκινητική μελέτη. Η εξενατίδη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς· συνεπώς τυχόν ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της εξενατίδης στο αίμα.

##### *Φύλο, φυλή και βάρος σώματος*

Το φύλο, η φυλή και το σωματικό βάρος δεν έχουν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εξενατίδης.

##### *Ηλικιωμένοι*

Παρόλο που τα δεδομένα σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένα, δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες αλλαγές στην έκθεση σε εξενατίδη στην προχωρημένη ηλικία έως τα 75 έτη.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση της εξενατίδης (10 mg) είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση στην AUC της εξενατίδης κατά 36% σε 15 ηλικιωμένα άτομα, 75 έως 85 ετών, σε σύγκριση με 15 άτομα 45 έως 65 ετών, γεγονός που πιθανόν να σχετίζεται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε εφήβους και παιδιά με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι η χορήγηση

εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (2 mg) είχε ως αποτέλεσμα έκθεση παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας που έχουν πραγματοποιηθεί με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης ή με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Έχουν παρατηρηθεί θυρεοειδικοί όγκοι σε αρουραίους και ποντικούς με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων C-κυττάρων και καρκινωμάτων C-κυττάρων σε δόσεις  $\geq 2$  φορές την ανθρώπινη συστηματική έκθεση με βάση την AUC. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή επί του παρόντος.

Μελέτες της εξενατίδης σε ζώα δεν έχουν δείξει επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα. Υψηλές δόσεις εξενατίδης προκάλεσαν επιδράσεις στο σκελετικό σύστημα και μειωμένη εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)  
σακχαρόζη

#### Διαλύτης

καρμελλόζη νατριούχος  
γλωριούχο νάτριο  
πολυσορβικό 20  
δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό  
μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό  
ύδωρ για ενέσιμα  
υδροξείδιο νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

#### Μετά την εναιώρηση

Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανάμιξη της κόνεως και του διαλύτη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).  
Μην καταψύχετε.

Οι πένες μπορούν να φυλαχθούν για διάστημα έως 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση. Στο τέλος αυτής της περιόδου οι πένες πρέπει να χρησιμοποιηθούν ή να απορριφθούν.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανάμιξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε δίχωρη συσκευή τύπου πένας περιέχει εξενατίδη και διαλύτη σε γυάλινο φουσίγγιο, Τύπου I, σφραγισμένο στο ένα άκρο με ένα ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και κάλυμμα αλουμινίου και από το άλλο άκρο με ελαστικό έμβολο χλωροβουτυλίου. Οι δύο θάλαμοι διαχωρίζονται μέσω ενός δευτέρου ελαστικού εμβόλου χλωροβουτυλίου. Για κάθε πένα περιλαμβάνεται μια βελόνα. Κάθε κουτί περιέχει επίσης μια εφεδρική βελόνα. Χρησιμοποιήστε αποκλειστικά τις βελόνες που περιλαμβάνονται με την πένα.

Μέγεθος συσκευασίας που περιλαμβάνει 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων και μια πολυσυσκευασία που περιλαμβάνει 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση.

Η συσκευή τύπου πένας πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο για τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από την ένεση. Η κόνις στον ένα θάλαμο πρέπει να αναμιχθεί με το διαλύτη στον άλλο θάλαμο της προγεμισμένης πένας. Ο διαλύτης πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Ο διαλύτης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι διαυγής και χωρίς σωματίδια. Μετά την εναιώρηση, το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι λευκό έως υπόλευκο και θολό. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο φύλλο οδηγιών και τις "Οδηγίες Χρήσης" για επιπρόσθετες πληροφορίες για την εναιώρηση και τη χορήγηση.

Χρησιμοποιήστε αποκλειστικά τις βελόνες που περιλαμβάνονται με την πένα.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται υποδόρια με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη της κόνεως και του διαλύτη.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει καταψυχθεί δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Στον ασθενή πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να απορρίπτει με ασφάλεια τη σύριγγα, με τη βελόνα προσαρτημένη μετά από κάθε ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/003-004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bydureon 2 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει μία δόση των 2 mg εξενατίδης σε 0,85 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (BCise).

Λευκό έως υπόλευκο αδιαφανές εναιώρημα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bydureon ενδείκνυται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της βασικής ινσουλίνης, όταν η υπό χρήση θεραπεία σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Για τα αποτελέσματα των μελετών σε σχέση με τους συνδυασμούς, τις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg εξενατίδης εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Οι ασθενείς που αλλάζουν θεραπεία από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (Byetta) σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης (Bydureon ή Bydureon BCise) μπορεί να εμφανίσουν παροδικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα, οι οποίες γενικά βελτιώνονται τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ των προϊόντων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Bydureon ή Bydureon BCise) μπορούν να το κάνουν χωρίς να αναμένεται σχετική επίδραση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προστεθεί στην υπάρχουσα αγωγή με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, η τρέχουσα δόση της μετφορμίνης και/ή της θειαζολιδινεδιόνης μπορεί να διατηρηθεί. Όταν προστεθεί στην αγωγή με σουλφονουρία, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουρίας ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ εβδομαδιαίως, την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα. Η επιλεγμένη ημέρα της εβδομαδιαίας χορήγησης μπορεί να αλλάξει αν αυτό απαιτείται, υπό την προϋπόθεση ότι η τελευταία δόση χορηγήθηκε τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξαρτήτως λήψης γεύματος.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, αυτή θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρόκειται να ληφθεί σε 3 ημέρες ή περισσότερο. Στη συνέχεια, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν το συνηθισμένο δοσολογικό πρόγραμμά τους εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Εάν παραλειφθεί μια δόση και η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί 1 ή 2 ημέρες αργότερα, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει την παραληφθείσα δόση, αλλά αντ' αυτού να συνεχίσει την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης της δόσης.

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν απαιτεί συμπληρωματική αυτοπαρακολούθηση. Η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι αναγκαία για τη ρύθμιση της δόσης της σουλφονυλουρίας και της ινσουλίνης, ιδίως όταν ξεκινά η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και μειώνεται η δόση της ινσουλίνης. Συνιστάται η μείωση της δόσης της ινσουλίνης βάσει σταδιακής προσέγγισης.

Εάν επιλεγθεί άλλη αγωγή μείωσης της γλυκόζης μετά από διακοπή της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρατεταμένη απελευθέρωση του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Ειδικές κατηγορίες ασθενών

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Ωστόσο, επειδή η νεφρική λειτουργία γενικά φθίνει με την ηλικία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική λειτουργία του ασθενούς (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία*) (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

##### *Υποδόρια χρήση*

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προορίζεται για αυτοχορήγηση από τον ασθενή. Κάθε συσκευή τύπου πένας μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο από ένα άτομο και είναι εφάπαξ χρήσης.

Πριν από την έναρξη της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, συνιστάται ιδιαίτερα η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους από τον επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης που περιθάλπει τους ασθενείς. Οι «Οδηγίες Χρήσης» που παρέχονται εντός της συσκευασίας θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Κάθε δόση πρέπει να χορηγείται στην κοιλιά, στον μηρό ή στην πίσω πλευρά του άνω μέρους του βραχίονα, ως υποδόρια ένεση, αμέσως μετά την πλήρη ανάμιξη του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όταν χρησιμοποιείται με ινσουλίνη, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης και η ινσουλίνη πρέπει να χορηγούνται ως δύο ξεχωριστές ενέσεις.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6 και τις «Οδηγίες Χρήσης».

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν είναι υποκατάστατο της ινσουλίνης. Έχει αναφερθεί η εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς μετά από ταχεία διακοπή ή μείωση της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, οι εφάπαξ δόσεις εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης αύξησαν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό σύστημα· για το λόγο αυτό, τα σκευάσματα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν συνιστώνται για χρήση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min).

Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας με την εξενατίδη, που περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινίνης του ορού, νεφρική δυσλειτουργία, επιδείνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που μερικές φορές απαιτεί αιμοδιύλιση. Μερικά από αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν σε ασθενείς που παρουσίαζαν διαταραχές οι οποίες πιθανώς να έχουν επίδραση στην ενυδάτωση του οργανισμού, περιλαμβανομένων ναυτίας, εμέτου και/ή διάρροιας και/ή έκαναν χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επιδρούν στην νεφρική λειτουργία/ κατάσταση ενυδάτωσης. Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα περιελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα και διουρητικά. Μετά από υποστηρικτική αγωγή και διακοπή των αιτιογενών φαρμακευτικών προϊόντων που πιθανά τις προκάλεσαν, περιλαμβανομένης της εξενατίδης, παρατηρήθηκε αναστροφή της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας.

#### Σοβαρή γαστρεντερική νόσος

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του γαστρεντερικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης. Η χορήγηση του φαρμάκου συνήθως συσχετίζεται με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένης της ναυτίας, του εμέτου και της διάρροιας. Για το λόγο αυτό, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του γαστρεντερικού συστήματος.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 έχει συσχετισθεί με ένα κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Στις κλινικές μελέτες του Bydureon BCise ανέκυψε οξεία παγκρεατίτιδα στο 0,4% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα συμβάντα οξείας παγκρεατίτιδας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αποδρομή της παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκε μετά από υποστηρικτική αγωγή, αλλά πολύ σπάνια παρατηρήθηκαν περιπτώσεις νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας και/η θανάτου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη χαρακτηριστική συμπτωματολογία της οξείας παγκρεατίτιδας που είναι το παρατεταμένο σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακόπτεται, εάν η οξεία



παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί αυτή δεν πρέπει να επαναρχίζει. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση των σκευασμάτων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με παράγωγα D-φαινυλαλανίνης (μεγλιτινίδες), αναστολείς των α-γλυκοσιδασών, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 ή άλλων αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1 δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ενός σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης και άμεσης αποδέσμευσης εξενατίδης δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

#### Έλλειψη αποτελεσματικότητας λόγω αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) σε παιδιατρικούς ασθενείς

Οι παιδιατρικοί ασθενείς είναι πιθανώς πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη υψηλών τίτλων ADA από τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να έχουν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub>.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπορική δοκιμασία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου, αλλά εάν δεν επιτευχθεί ο στοχευμένος γλυκαιμικός έλεγχος παρά την επιβεβαιωμένη συμμόρφωση του ασθενή, ανεξάρτητα από τον λόγο για την έλλειψη αποτελεσματικότητας, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν εναλλακτική αντιδιαβητική θεραπεία.

#### Αλληλεπίδραση με τη βαρφαρίνη

Με τη συγχορήγηση βαρφαρίνης και εξενατίδης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα περιστατικά αυξημένου INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), τα οποία ορισμένες φορές σχετίζονταν με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Υπογλυκαιμία

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης συγχορηγήθηκε με σουλφονουλουρία σε κλινικές μελέτες, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας αυξήθηκε. Επιπλέον, στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με σουλφονουλουρία παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση σουλφονουλουρίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας.

#### Ταχεία απώλεια βάρους

Ταχεία απώλεια βάρους με ρυθμό άνω του 1,5 kg την εβδομάδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη. Απώλεια βάρους, υπό αυτόν το ρυθμό, μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες. Ασθενείς με ταχεία απώλεια βάρους πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα χολολιθίασης.

#### Διακοπή της θεραπείας

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η δράση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να συνεχιστεί καθώς τα επίπεδα της εξενατίδης στο πλάσμα μειώνονται σε διάστημα 10 εβδομάδων. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων και την επιλογή της δόσης τους, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συνεχιστούν και η αποτελεσματικότητα μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να υπάρχει έως ότου μειωθούν τα επίπεδα εξενατίδης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Σουλφονουλουρίες

Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σουλφονουλουρίας λόγω του αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη θεραπεία με σουλφονουλουρία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Γαστρική κένωση

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης στην οποία χρησιμοποιήθηκε παρακεταμόλη ως δείκτης γαστρικής κένωσης δείχνουν ότι η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης από την εξενατίδη παρατεταμένης

αποδέσμευσης είναι μικρή και δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό και στην έκταση της απορρόφησης των φαρμακευτικών προϊόντων που συγχωρηγούνται από το στόμα. Έτσι, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από την καθυστερημένη γαστρική κένωση.

Όταν χορηγήθηκαν δισκία παρακεταμόλης 1.000 mg, είτε με γεύμα είτε χωρίς γεύμα, μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην AUC της παρακεταμόλης, σε σύγκριση με την περίοδο ελέγχου. Η  $C_{max}$  της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 16% (σε νηστεία) και κατά 5% (με γεύμα) και ο  $t_{max}$  αυξήθηκε από περίπου 1 ώρα κατά την περίοδο ελέγχου σε 1,4 ώρες (σε νηστεία) και 1,3 ώρες (με γεύμα).

Έχουν πραγματοποιηθεί οι ακόλουθες μελέτες αλληλεπίδρασης με χρήση 10 μg εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης, αλλά όχι με χρήση σκευασμάτων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης:

#### Βαρφαρίνη

Όταν χορηγήθηκε βαρφαρίνη 35 λεπτά μετά την εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, παρατηρήθηκε καθυστέρηση του  $t_{max}$  κατά 2 ώρες περίπου. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στις τιμές  $C_{max}$  ή AUC. Αναφέρθηκε αυθόρμητα αύξηση της τιμής του INR κατά τη συγχωρήγηση βαρφαρίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Το INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και/ή κουμαρινικά παράγωγα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### Αναστολείς της αναγωγής του υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλικού-συνενζύμου A (HMG CoA)

Όταν η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης συγχωρηγήθηκε με εφάπαξ δόση λοβαστατίνης (40 mg), παρατηρήθηκε μείωση της AUC και  $C_{max}$  της λοβαστατίνης κατά περίπου 40% και 28% αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκε καθυστέρηση 4 ωρών στην τιμή  $T_{max}$ , σε σχέση με τη χορήγηση μόνο λοβαστατίνης. Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 30 εβδομάδων με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, η συγχωρήγηση εξενατίδης και αναστολέα της αναγωγής του HMG CoA δεν συσχετίστηκε με σταθερές αλλαγές του λιπιδαιμικού προφίλ (βλέπε παράγραφο 5.1). Αν και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, το λιπιδαιμικό προφίλ θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως.

#### Διγοξίνη και λισινοπρίλη

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης αναφορικά με την επίδραση της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στη διγοξίνη και τη λισινοπρίλη δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στη  $C_{max}$  ή την AUC, ωστόσο, παρατηρήθηκε καθυστέρηση του  $t_{max}$  κατά περίπου 2 ώρες.

#### Αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη

Η χορήγηση συνδυασμού αντισυλληπτικής αγωγής από το στόμα (30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 μg λεβονοργεστρέλης) μία ώρα πριν από τη λήψη της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης δεν διαφοροποίησε τις τιμές AUC,  $C_{max}$  ή  $C_{min}$  της αιθινυλοιστραδιόλης ή της λεβονοργεστρέλης. Η χορήγηση αντισυλληπτικής αγωγής από το στόμα, 35 λεπτά μετά τη λήψη της εξενατίδης, δεν επηρέασε την τιμή AUC, αλλά οδήγησε σε μείωση της  $C_{max}$  της αιθινυλοιστραδιόλης κατά 45% και της  $C_{max}$  της λεβονοργεστρέλης κατά 27-41% ενώ παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην  $t_{max}$  κατά 2-4 ώρες λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Η μείωση της  $C_{max}$  έχει περιορισμένη κλινική σημασία και έτσι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης της εξενατίδης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Λόγω της μακράς περιόδου έκπλυσης της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια

της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αυτό το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 3 μήνες πριν από μια προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Κύση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνιστάται εναλλακτικά η χορήγηση ινσουλίνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εξενατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας στον άνθρωπο.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σουλφονουρία, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών σχετίζονταν με το γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως ναυτία (8%), που έτεινε να υποχωρεί με τη συνεχιζόμενη θεραπεία), κεφαλαλγία (4%) και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως κνησμός της θέσης ένεσης (3%) και ερύθημα της θέσης ένεσης (2%). Επίσης παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία με σουλφονουρία πολύ συχνά (βλέπε Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριες έντασης.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του Bydureon BCise που διαπιστώθηκαν από κλινικές μελέτες σε ενήλικες συνοψίζεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Το ομαδοποιημένο σύνολο δεδομένων κλινικών μελετών για το Bydureon BCise περιλαμβάνει δύο φάσεις 3 ελεγχόμενες μελέτες με συγκριτικό παράγοντα διάρκειας 6 έως 12 μηνών σε ενήλικες. Οι φάσεις παρακολούθησης και επέκτασης των μελετών περιλαμβάνονται στο ομοδοποιημένο σύνολο. Οι υπάρχουσες θεραπείες περιελάμβαναν δίαιτα και άσκηση μόνο ή με μετφορμίνη, σουλφονουρία, θειαζολιδινεδιόνη ή συνδυασμό από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με την εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, αλλά όχι σε κλινικές μελέτες με Bydureon BCise, περιλαμβάνονται επίσης στον Πίνακα 1.

Οι υπάρχουσες θεραπείες στις κλινικές δοκιμές εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης περιελάμβαναν δίαιτα και άσκηση, μετφορμίνη, σουλφονουρία, θειαζολιδινεδιόνη, συνδυασμό από του στόματος παραγόντων μείωσης της γλυκόζης ή βασική ινσουλίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με τους ορισμούς κατά MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Η συχνότητα με την οποία εκδηλώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζεται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες του Bydureon BCise που διαπιστώθηκαν από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές σε ενήλικες**

Κατηγορία οργανικού συστήματος /όροι ανεπιθύμητων ενεργειών	Συχνότητα εμφάνισης <sup>1</sup>					
	Πολύ συχνή	Συχνή	Όχι συχνή	Σπάνια	Πολύ σπάνια	Μη γνωστή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>						
Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία <sup>9</sup>						X
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>						
Χολοκυστίτιδα <sup>11</sup>			X			
Χολολιθίαση			X			
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>						
Αναφυλακτική αντίδραση <sup>2</sup>				X		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>						
Υπογλυκαιμία (με μια σουλφονυλουρία) <sup>5,6,7</sup>	X					
Υπογλυκαιμία (χωρίς σουλφονυλουρία) <sup>5,6,7</sup>			X			
Υπογλυκαιμία (με ινσουλίνη) <sup>3,4,5</sup>		X				
Μειωμένη όρεξη			X			
Αφυδάτωση			X			
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>						
Κεφαλαλγία		X				
Ζάλη		X				
Δυσγευσία			X			
Υπνηλία <sup>2</sup>			X			
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>						
Ναυτία <sup>5</sup>		X				
Διάρροια		X				
Έμετος		X				
Δυσκοιλιότητα		X				
Δυσπεψία		X				
Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης		X				
Διάταση της κοιλίας		X				
Κοιλιακό άλγος		X				
Μετεωρισμός			X			
Οξεία παγκρεατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)			X			
Ερυγή <sup>2</sup>			X			
Εντερική απόφραξη <sup>2</sup>			X			
Καθυστερημένη γαστρική κένωση <sup>10</sup>			X			
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>						
Κνίδωση			X			

Κατηγορία οργανικού συστήματος /όροι ανεπιθύμητων ενεργειών	Συχνότητα εμφάνισης <sup>1</sup>					
	Πολύ συχνή	Συχνή	Όχι συχνή	Σπάνια	Πολύ σπάνια	Μη γνωστή
Υπεριδρωσία			X			
Κηλιδώδες ή βλατιδώδες εξάνθημα			X			
Κνησμός			X			
Αλωπεκία <sup>2</sup>			X			
Αγγειοοίδημα <sup>9</sup>						X
Αποστήματα και κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης <sup>9</sup>						X
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>						
Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία <sup>8</sup>			X			
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>						
Κνησμός της θέσης ένεσης <sup>5</sup>		X				
Ερύθημα της θέσης ένεσης <sup>5</sup>		X				
Κόπωση		X				
Αντίδραση της θέσης ένεσης <sup>5</sup>			X			
Εξασθένηση			X			
Εξάνθημα στη θέση ένεσης <sup>5</sup>			X			
Αίσθηση εκνευρισμού <sup>2</sup>				X		
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>						
Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη <sup>9</sup> (βλέπε παράγραφο 4.4).						X

<sup>1</sup> Συχνότητα προκύπτουσα από τις ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (n = 526), εκτός εάν υποδεικνύεται διαφορετικά. Περιλαμβάνει παρακολούθηση εντός 70 ημερών από τη λήψη της τελευταίας δόσης και περίοδο επέκτασης.

<sup>2</sup> Συχνότητα προκύπτουσα από τις δώδεκα ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. n= 2868 σύνολο

<sup>3</sup> Βασίζεται σε υπογλυκαιμικά συμβάντα που 1. Έχουν ως αποτέλεσμα απώλεια συνείδησης, σπασμό ή κόμα που υποχωρεί μετά τη χορήγηση γλυκαγόνης ή γλυκόζης Ή 2. Απαιτούν βοήθεια από τρίτους για υποχώρηση εξαιτίας διαταραχής στη συνείδηση ή τη συμπεριφορά και έχουν τιμή γλυκόζης < 54 mg/dl (3 mmol/l) Ή 3. Έχουν ως αποτέλεσμα συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία με συνακόλουθη γλυκόζη < 54 mg/dl (3 mmol/l) πριν από τη θεραπεία.

<sup>4</sup> Συχνότητα που αναφέρθηκε από την περίοδο 28 εβδομάδων ελεγχόμενης θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως προσθήκη στη μελέτη της γλαργινικής ινσουλίνης (N=231).

<sup>5</sup> Βλέπε παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

<sup>6</sup> Συχνότητες αναφερθείσες στο ομαδοποιημένο σύνολο δεδομένων από τις ελεγχόμενες περιόδους των δύο φάσης 3 κλινικών μελετών (n = 410).

<sup>7</sup> Βασίζεται σε υπογλυκαιμικά συμβάντα που έχουν συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία με συνακόλουθη τιμή γλυκόζης < 54 mg/dl (3 mmol/l) πριν τη θεραπεία

<sup>8</sup> Περιλαμβάνει οξεία νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη ορού. Βλέπε παράγραφο 4.4.

<sup>9</sup> Συχνότητα με βάση τα δεδομένα αυθόρμητων αναφορών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (παρονομαστής άγνωστος).

<sup>10</sup> Συχνότητα με βάση δεκαέξι ολοκληρωμένες μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης n = 4.086 συνολικά.

<sup>11</sup> Συχνότητα με βάση τις ολοκληρωμένες μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του BYDUREON (n=3.560 συνολικά), περιλαμβάνει τις μελέτες DURATION 7 και DURATION 8.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία*

Επαγόμενη από φάρμακο θρομβοπενία (DITP) με εξαρτώμενα από την εξενατίδη αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα έχει αναφερθεί σε ενήλικες στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η DITP είναι μια διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό αντίδραση που προκαλείται από εξαρτώμενα από το φάρμακο αντισώματα αντιδρώντα με αιμοπετάλια. Αυτά τα αντισώματα προκαλούν την καταστροφή των αιμοπεταλίων παρουσία του ευαισθητοποιητικού φαρμάκου.

##### *Υπογλυκαιμία*

Δεν υπήρξαν συμβάντα μείζονος υπογλυκαιμίας με το Bydureon BCise στις κλινικές μελέτες σε ενήλικες. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης της ήσσονος υπογλυκαιμίας ήταν 6,3%. Η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε όταν αυτή συγχορηγήθηκε με σουλφονουλουρία (26,1%) σε σύγκριση με απουσία σουλφονουλουρίας (0,9%) (βλέπε παράγραφο 4.4). Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης της σχετιζόμενης με τη χρήση σουλφονουλουρίας, υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονουλουρίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Όταν η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης προστέθηκε στη βασική ινσουλίνη, δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της αρχική δόσης της ινσουλίνης. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με τη βασική ινσουλίνη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με την ινσουλίνη. Δεν υπήρξαν επεισόδια μείζονος υπογλυκαιμίας στην ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης με ινσουλίνη.

##### *Ναυτία*

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του γαστρεντερικού σε ενήλικες ήταν η ναυτία. Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου της κλινικής μελέτης σύγκρισης του Bydureon BCise με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, αναφέρθηκε ναυτία στο 9,6% και το 20,5% των ασθενών σε κάθε ομάδα. Συνολικά το 9,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Bydureon BCise ανέφερε ναυτία κατά την ελεγχόμενη περίοδο αμφοτέρων των κλινικών μελετών. Τα περισσότερα επεισόδια ναυτίας ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης, σχετιζόμενα με την έναρξη της θεραπείας και μειώνονταν με τον χρόνο.

##### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου των κλινικών μελετών σε ενήλικες, παρατηρήθηκαν πιο συχνά αντιδράσεις της θέσης ένεσης στους ασθενείς που λάμβαναν Bydureon BCise έναντι των ασθενών που λάμβαναν συγκριτικό παράγοντα (24% έναντι 4% με εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης). Αυτές οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες και συνήθως δεν οδήγησαν σε διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης. Οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν μέτρα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ συνεχίζουν τη θεραπεία. Κατά τις επόμενες ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο ένεσης κάθε εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, αναφέρθηκαν περιστατικά αποστήματος και κυτταρίτιδας της θέσης ένεσης.

Υποδώρα οξίδια της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν συχνά στις κλινικές μελέτες, σύμφωνα με τις γνωστές ιδιότητες των σκευασμάτων από πολυμερή μικροσφαιρίδια (D,L-lactide co-glycolide). Τα περισσότερα μεμονωμένα οξίδια δεν επηρέασαν τη συμμετοχή στη μελέτη και απέδραμαν με τον χρόνο.

##### *Ανοσογονικότητα*

Ως αναμένεται από τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των πρωτεϊνικών και πεπτιδικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι ασθενείς μετά από θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της εξενατίδης.

Περίπου το 42% των ασθενών ανέπτυξε χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της εξενατίδης και το 32% των ασθενών ανέπτυξε υψηλούς τίτλους αντισωμάτων σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια των μελετών σε ενήλικες. Το ποσοστό αυτών των ατόμων με θετικούς τίτλους αντισωμάτων, ιδιαίτερα στους υψηλούς τίτλους, έφτασε στο μέγιστο περίπου στις εβδομάδες 8 έως 16 της χορήγησης δόσης και στη συνέχεια μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Στο καταληκτικό σημείο της μελέτης, περίπου το 43% των ασθενών είχε χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της εξενατίδης και το 14% των ασθενών είχε υψηλούς τίτλους αντισωμάτων. Συνολικά, το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA<sub>1c</sub>) σε ασθενείς που έλαβαν Bydureon BCise με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά την τελευταία επίσκεψη (-1,1% έως -1,5%) ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς τίτλους αντισωμάτων (-1,1% έως -1,4%). Ενώ οι ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά την τελευταία επίσκεψη είχαν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub>, οι μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> σε αυτούς τους ασθενείς ήταν κλινικά σημαντικές (-0,6% έως -0,7%).

Μεταξύ των ενήλικων ασθενών υπό θεραπεία με Bydureon BCise που αξιολογήθηκαν για αντισώματα (N = 393), η συχνότητα εμφάνισης δυνητικών ανοσογονικών αντιδράσεων της θέσης ένεσης (συχνότερα οξίδια της θέσης ένεσης) κατά τη διάρκεια των δύο μελετών ήταν 20%. Οι αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς αρνητικούς σε αντισώματα (16%) σε σύγκριση με εκείνους με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων (27%).

#### *Ταχεία απώλεια βάρους*

Στη μελέτη των 30 εβδομάδων σε ενήλικες, περίπου το 3% (n = 4/148) των ασθενών υπό θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης εμφάνισαν τουλάχιστον μία χρονική περίοδο ταχείας απώλειας βάρους (καταγεγραμμένη απώλεια βάρους σώματος μεταξύ δύο διαδοχικών επισκέψεων της μελέτης μεγαλύτερη από 1,5 kg/εβδομάδα).

#### *Αυξημένος καρδιακός ρυθμός*

Στην ελεγχόμενη περίοδο των κλινικών μελετών του Bydureon BCise σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) κατά 2,4 παλμούς το λεπτό (bpm, beats per minute) από την αρχική τιμή (74 bpm). Δεκαπέντε επί τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης είχαν μέσες αυξήσεις του ΚΡ  $\geq 10$  bpm. Περίπου 5% έως 10% των ασθενών των άλλων θεραπευτικών ομάδων είχαν μέσες αυξήσεις του ΚΡ  $\geq 10$  bpm.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το προφίλ ασφάλειας της εξενατίδης σε μια κλινική μελέτη με εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες σε ενήλικες.

Στην παιδιατρική μελέτη δεν υπήρξαν μείζονα συμβάντα υπογλυκαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων, ένας ασθενής (1,7%) στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και ένας ασθενής (4,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμία (ορίζεται ως ένα μη μείζον συμβάν υπογλυκαιμίας που είχε συμπτώματα συνεπή με υπογλυκαιμία και τιμή γλυκόζης μικρότερη από 3 mmol/l [54 mg/dl] πριν από τη θεραπεία του επεισοδίου). Και οι δύο ασθενείς λάμβαναν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου.

Άλλα συμβάντα υπογλυκαιμίας, επεισόδια που δεν πληρούσαν ούτε μείζονος ούτε ήσσονος σημασίας κριτήρια, αναφέρθηκαν από τον ερευνητή σε 8 ασθενείς (13,6%) και 1 ασθενή (4,3%) στις ομάδες εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Από αυτούς, 6 ασθενείς στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου.

Στην παιδιατρική μελέτη ο μέγιστος τίτλος αντισωμάτων που λήφθηκε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν χαμηλός (<625) για περίπου 30% των ασθενών και υψηλός ( $\geq 625$ ) για

περίπου 63% των ασθενών. Το ποσοστό των ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έφτασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 12. Καθώς η μελέτη συνεχίστηκε στην Εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με υψηλούς τίτλους είχε μειωθεί (31%) και το ποσοστό των ασθενών με χαμηλούς τίτλους (40%) είχε αυξηθεί. Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να έχουν εξασθενημένη ανταπόκριση HbA<sub>1c</sub> (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Οι συνέπειες της υπερδοσολογίας με εξενατίδη (βάσει των κλινικών μελετών της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης) περιελάμβαναν σοβαρή ναυτία, σοβαρό έμετο και ραγδαία μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης αίματος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική εικόνα και τα συμπτώματα του ασθενή.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στον διαβήτη, παρόμοια με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1) ανάλογα, κωδικός ATC: A10BJ01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η εξενατίδη είναι αγωνιστής του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) που παρουσιάζει αρκετές από τις αντιπεργλυκαιμικές δράσεις του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1). Η αλληλουχία αμινοξέων της εξενατίδης ταυτίζεται μερικώς με την αλληλουχία του ανθρώπινου GLP-1. Έχει αποδειχθεί *in vitro*, ότι η εξενατίδη συνδέεται στον υποδοχέα του γνωστού ανθρώπινου GLP-1 και τον ενεργοποιεί ενώ ο μηχανισμός δράσης της συντελείται μέσω της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) ή/και άλλων ενδοκυττάρων οδών μετάδοσης μηνυμάτων.

Η εξενατίδη αυξάνει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όσο η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα μειώνεται, η έκκριση ινσουλίνης φθίνει. Όταν η εξενατίδη συγχορηγήθηκε με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τη συγχορήγηση εικονικού φαρμάκου με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη, το οποίο πιθανώς οφείλεται σε αυτόν τον γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο μηχανισμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η εξενατίδη καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, η οποία είναι γνωστό ότι στο διαβήτη τύπου 2 κυμαίνεται σε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα. Η μείωση της συγκέντρωσης της γλυκαγόνης οδηγεί σε ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Ωστόσο, η εξενατίδη δεν εμποδίζει τη φυσιολογική απάντηση της γλυκαγόνης και άλλων ορμονών στην υπογλυκαιμία.

Η εξενατίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, μειώνοντας συνεπώς τον ρυθμό με τον οποίο η γλυκόζη που προσλαμβάνεται με την τροφή εμφανίζεται στην κυκλοφορία.

Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση εξενατίδης μειώνει την πρόσληψη τροφής, λόγω μειωμένης όρεξης και αυξημένης αίσθησης κορεσμού.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις



Η εξενατίδη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας άμεσα και παρατεταμένα τις συγκεντρώσεις τόσο της μεταγευματικής γλυκόζης όσο και της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στους ανθρώπους αντίθετα με το φυσικό GLP-1, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά που την καθιστούν κατάλληλη για χορήγηση εφάπαξ εβδομαδιαίως.

Μια φαρμακοδυναμική μελέτη της εξενατίδης σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 2 (n=13) έδειξε αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και βελτίωση της δεύτερης φάσης έκκρισης ινσουλίνης σε απάντηση μιας bolus ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα αποτελέσματα των δύο μελετών με Bydureon BCise και των έξι μακροχρόνιων κλινικών μελετών της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης παρουσιάζονται παρακάτω. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν 1.766 ενήλικα άτομα (566 υπό θεραπεία με Bydureon BCise), τα οποία ήταν σε ποσοστό 53% άνδρες και 47% γυναίκες, ενώ 304 άτομα (17 %) είχαν ηλικία  $\geq 65$  ετών.

Επιπλέον, μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη καρδιαγγειακής έκβασης (EXSCEL) περιελάμβανε 14.752 ενήλικα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστέθηκε στην τρέχουσα συνηθισμένη περίθαλψη.

#### Γλυκαιμικός έλεγχος

##### *Bydureon BCise*

Σε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης 28 εβδομάδων σε ενήλικες, το Bydureon BCise συγκρίθηκε με την εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης σε ασθενείς που συμμετείχαν σε πρόγραμμα διατροφής και άσκησης μόνο ή με σταθερό δοσολογικό σχήμα από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης. Και οι δύο ομάδες θεραπείας είχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς. Το Bydureon BCise κατέδειξε ανωτερότητα έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 2). Η ελεγχόμενη από συγκριτικό παράγοντα περίοδος 28 εβδομάδων της μελέτης ακολουθήθηκε από μια περίοδο επέκτασης 24 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η επίδραση στην HbA<sub>1c</sub> παρέμεινε κλινικά σημαντική σε διάστημα 52 εβδομάδων, αλλά μειώθηκε εν μέρει με την πάροδο του χρόνου στην ομάδα που είχε λάβει αρχικά Bydureon BCise.

Τόσο οι ασθενείς υπό Bydureon BCise όσο και οι ασθενείς υπό εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης πέτυχαν μείωση στο βάρος την Εβδομάδα 28 σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς (Πίνακας 2). Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική. Οι μειώσεις στο σωματικό βάρος διατηρήθηκαν την Εβδομάδα 52.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων του Bydureon BCise έναντι εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης με δίαιτα και άσκηση μόνο ή με σταθερό δοσολογικό σχήμα από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης (τροποποιημένη ανάλυση ασθενών με πρόθεση θεραπείας<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 10 μg BID</b>
N	229	146
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,4 ( $\pm$ 0,1)	-1,0 ( $\pm$ 0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,37* (-0,63, -0,10)	

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 10 μg BID</b>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>3</sup></b>	49	43
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	97	97
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>2</sup>	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης (95% CI)<sup>2</sup></b>	+0,40 (-0,48, 1,28)	
<b>Μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)<sup>2</sup></b>	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = μία φορά εβδομαδιαίως, BID = δύο φορές ημερησίως, N = αριθμός των ασθενών ανά ομάδα θεραπείας, SE = τυπικό σφάλμα, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

\*p-τιμή < 0,01.

<sup>1</sup> Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης.

<sup>2</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

<sup>3</sup> Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (LOCF).

Σε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης 28 εβδομάδων (με τυφλοποιημένη από του στόματος φαρμακευτική αγωγή), το Bydureon BCise συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη και εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν επίσης μεταφορμίνη ≥ 1,500 mg ημερησίως. Το Bydureon BCise κατέδειξε ανωτερότητα έναντι αμφοτέρων της σιταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς στην Εβδομάδα 28 (Πίνακας 3).

Τόσο οι ασθενείς υπό Bydureon BCise όσο και οι ασθενείς υπό σιταγλιπτίνη πέτυχαν μείωση στο βάρος την Εβδομάδα 28 σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς (Πίνακας 3). Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική.

**Πίνακας 3 Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων του Bydureon BCise έναντι σιταγλιπτίνης και εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με μετφορμίνη (τροποποιημένη ανάλυση ασθενών με πρόθεση θεραπείας<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg QD</b>	<b>Εικονικό φάρμακο QD</b>
N	181	122	61
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Σημείο αναφοράς	8,4	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>2</sup>	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι της σιταγλιπτίνης (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,38* (-0,70, -0,06)		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,72** (-1,15, -0,30)		
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>3</sup></b>	43*	32	25
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Σημείο αναφοράς	89	88	89
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>2</sup>	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg QD</b>	<b>Εικονικό φάρμακο QD</b>
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι της σιταγλιπτίνης (95% CI)<sup>2</sup></b>	+0,07 (-0,73, 0,87)		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)<sup>2</sup></b>	-1,27 <sup>#</sup> (-2,34, -0,20)		
<b>Μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)<sup>2</sup></b>	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι της σιταγλιπτίνης (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,21, 0,09)		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)<sup>2</sup></b>	-1,71 <sup>§</sup> (-2,59, -0,83)		

QW = μία φορά εβδομαδιαίως, QD = μία φορά ημερησίως, N = αριθμός των ασθενών ανά ομάδα θεραπείας, SE = τυπικό σφάλμα, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

\*p-τιμή < 0,05, \*\*p-τιμή < 0,01, <sup>#</sup>ονομαστική p-τιμή < 0,05, <sup>§</sup>ονομαστική p-τιμή < 0,001.

<sup>1</sup> Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τους φαρμακευτικής αγωγής τους μελέτης.

<sup>2</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

<sup>3</sup> Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (LOCF).

#### *Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης*

Σε δύο μελέτες σε ενήλικες, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως συγκρίθηκε με την εξενατίδη 5 μg άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενη δις ημερησίως επί 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από εξενατίδη 10 μg άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενη δις ημερησίως. Μία μελέτη είχε διάρκεια 24 εβδομάδων (n=252) και η άλλη 30 εβδομάδων (n=295), ακολουθούμενη από μια ανοιχτού σχεδιασμού επέκταση κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως, για περαιτέρω 7 έτη (n=258). Και στις δύο μελέτες, ήταν εμφανείς οι μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> και στις δύο ομάδες θεραπείας, ήδη από την πρώτη μετά τη θεραπεία μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> (Εβδομάδες 4 ή 6).

Οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης (Πίνακας 4).

Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης στην HbA<sub>1c</sub>, ανεξάρτητα από την υπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή.

Κλινικά και στατιστικά σημαντικά περισσότερα άτομα υπό εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης, πέτυχαν μείωση της HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% ή < 7% στις δύο μελέτες (p < 0,05 και p ≤ 0,0001 αντίστοιχα).

Τόσο οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης όσο και οι ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης πέτυχαν μείωση του βάρους σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς, αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική.

Στη μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης, οι αξιολογήσιμοι ασθενείς που άλλαξαν από εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης στην εβδομάδα 30 (n=121), πέτυχαν την ίδια βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> της τάξεως του -2,0% στην Εβδομάδα 52 συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Για όλους τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την επέκταση της μη ελεγχόμενης μελέτης διάρκειας 7 ετών (n=122 από τους 258 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη φάση επέκτασης), η HbA<sub>1c</sub> αυξήθηκε

σταδιακά στην πάροδο του χρόνου από την εβδομάδα 52 και μετά, αλλά εξακολουθούσε να είναι μειωμένη συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση μετά από 7 έτη (-1,5 %). Η απώλεια βάρους διατηρήθηκε στα 7 χρόνια σε αυτούς τους ασθενείς.

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα δύο μελετών εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση μόνο, με μετφορμίνη και/ή σουλφονουλουρία και με μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

Μελέτη 24 εβδομάδων	Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg	Εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης 10 mg δις ημερησίως
N	129	123
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,4
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,67 (-0,94 έως -0,39)**	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	97	94
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,95 (-1,91 έως 0,01)	
<b>Μελέτη 30 εβδομάδων</b>		
N	148	147
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,3	8,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,33 (-0,54 έως -0,12)*	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	102	102
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,08 (-1,29 έως 1,12)	

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg, συγκρίθηκε με την γλαργινική ινσουλίνη χορηγούμενη μια φορά ημερησίως, σε μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε ενήλικες. Σε σύγκριση με τη θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικότερη μεταβολή της HbA<sub>1c</sub>, μείωσε σημαντικά το μέσο βάρος σώματος και σχετίστηκε με λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα της μελέτης 26 εβδομάδων με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της γλαργινικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με μονοθεραπεία μετφορμίνης ή μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg	Γλαργινική ινσουλίνη <sup>1</sup>
N	233	223
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,3	8,3
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-0,16 (-0,29 έως -0,03)*	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη ορού νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	91	91
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)</b>	-4,05 (-4,57 έως -3,52) *	

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \* p < 0,05

<sup>1</sup> Η γλαργινική ινσουλίνη χορηγήθηκε έως συγκέντρωση γλυκόζης-στόχο 4,0 έως 5,5 mmol/l (72 έως 100 mg/dl). Η μέση δόση γλαργινικής ινσουλίνης στην έναρξη της θεραπείας ήταν 10,1 IU/ημέρα και αυξήθηκε σε 31,1 IU/ημέρα για τους ασθενείς υπό θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη.

Τα αποτελέσματα στις 156 εβδομάδες ήταν σύμφωνα με εκείνα που είχαν αναφερθεί προγενέστερα στην ενδιάμεση αναφορά των 26 εβδομάδων. Η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης βελτίωσε επίμονα σε σημαντικό βαθμό το γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο του βάρους, σε σύγκριση με τη θεραπεία γλαργινικής ινσουλίνης. Τα ευρήματα ασφάλειας στις 156 εβδομάδες ήταν σύμφωνα με εκείνα που αναφέρθηκαν στις 26 εβδομάδες.

Σε μία διπλά τυφλή μελέτη 26 εβδομάδων η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης συγκρίθηκε με τις μέγιστες ημερήσιες δόσεις σιταγλιπτίνης και πιογλιταζόνης σε ενήλικα άτομα που χρησιμοποιούσαν επίσης μετφορμίνη. Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε ανωτερότητα έναντι τόσο της σιταγλιπτίνης όσο και της πιογλιταζόνης όσον αφορά τη μεταβολή της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις του βάρους σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη. Οι ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη παρουσίασαν αύξηση βάρους (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα της μελέτης 26 εβδομάδων με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της σιταγλιπτίνης και έναντι της πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με βάση την πρόθεση για θεραπεία)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg</b>	<b>Πιογλιταζόνη 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Σημείο αναφοράς	8,6	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της σιταγλιπτίνης</b>	-0,63 (-0,89 έως -0,37)**		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της πιογλιταζόνης</b>	-0,32 (-0,57 έως -0,06)*		
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>Μεταβολή στη γλυκόζη ορού νηστείας (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Σημείο αναφοράς	89	87	88
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της σιταγλιπτίνης</b>	-1,54 (-2,35 έως -0,72)*		
<b>Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI) έναντι της πιογλιταζόνης</b>	-5,10 (-5,91 έως -4,28)**		

SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \*p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Σε μία 28 εβδομάδων διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες, ο συνδυασμός εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης συγκρίθηκε με μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν επίσης μετφορμίνη. Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν μείωση στην HbA<sub>1c</sub> συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση. Η ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην HbA<sub>1c</sub> συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση συγκρινόμενη με την μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (Πίνακας 7).

Ο συνδυασμός εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις βάρους συγκριτικά με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο του (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και δαπαγλιφλοζίνης έναντι μονοθεραπείας εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μονοθεραπείας δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg QW + Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD</b>	<b>Παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg QW + Εικονικό φάρμακο QD</b>	<b>Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εικονικό φάρμακο QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Έναρξη	9,3	9,3	9,3
Μεταβολή από την έναρξη (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	<b>45</b>	<b>27</b>	<b>19</b>
<b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>			
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>			
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>			
Αρχική τιμή	92	89	91
Μεταβολή από την έναρξη (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του μονού δραστικού φαρμακευτικού προϊόντος (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=μία φορά εβδομαδιαίως, QD=μία φορά ημερησίως, SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών.

<sup>α</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS Means) και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, της περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ή ≥ 9,0%), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή.

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

Οι p-τιμές είναι όλες προσαρμοσμένες p-τιμές για πολλαπλότητα.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης

Σε μία 28-εβδομάδων διπλά-τυφλή μελέτη σε ενήλικες, η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης που προστέθηκε στη γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο που προστέθηκε στη γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη. Η δοσολογία της γλαργινικής ινσουλίνης είχε στόχο γλυκόζη πλάσματος νηστείας από 4,0 έως 5,5 mmol/l (72 έως 99 mg/dl). Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης κατέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 8).

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση του βάρους σώματος την Εβδομάδα 28 (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα μίας μελέτης 28 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με γλαργινική ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg + Γλαργινική ινσουλίνη<sup>α</sup></b>	<b>Εικονικό φάρμακο + Γλαργινική ινσουλίνη<sup>α</sup></b>
N	230	228
<b>Μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,5	8,5
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>β</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>γ</sup></b>	33*	7
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	94	94
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE) <sup>β</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Μεταβολή από το σημείο αναφοράς στη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (mmol/l) (± SE)<sup>β,δ</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=αριθμός ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας, SE = τυπικό σφάλμα, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, \*p-τιμή < 0,001 (προσαρμοσμένη για πολλαπλότητα).

<sup>α</sup> Η μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων στη μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης ήταν 1,6 μονάδες για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και 3,5 μονάδες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

<sup>β</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό



μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, της περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ή ≥ 9,0%), της διαστρωμάτωσης της αρχικής χρήσης σουλφονουρίας (ναι έναντι όχι), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή. Η απόλυτη μεταβολή στη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών την Εβδομάδα 28 προσομοιώνεται παρομοίως χρησιμοποιώντας την ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA).

<sup>γ</sup> Όλοι οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταληκτικού σημείου καταλογίζονται ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>δ</sup> Μετά από δοκιμή ανοχής τυπικού γεύματος.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης.

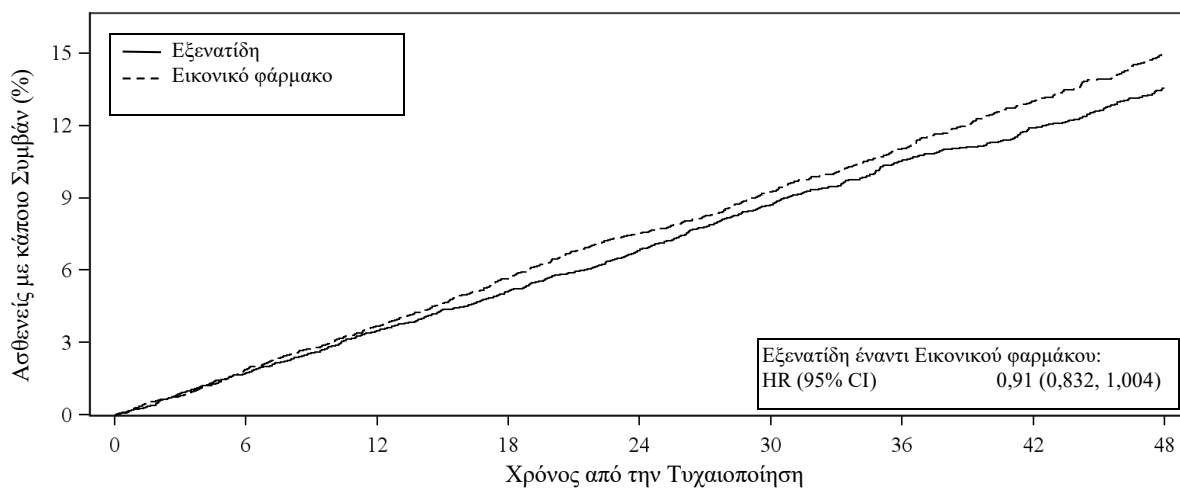
### Καρδιαγγειακή εκτίμηση

Η EXSCEL ήταν μια πραγματική καρδιαγγειακή (CV) μελέτη έκβασης σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνολικά 14.752 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε σε εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg μία φορά την εβδομάδα είτε σε εικονικό φάρμακο, που προστέθηκαν στην τρέχουσα συνηθισμένη θεραπεία, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει αναστολείς SGLT2. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν, όπως στη συνήθη κλινική πρακτική, για διάμεσο διάστημα 38,7 μηνών με διάμεση διάρκεια θεραπείας 27,8 μηνών. Η ζωτική κατάσταση ήταν γνωστή στο τέλος της μελέτης για το 98,9% και το 98,8% των ασθενών στην ομάδα της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η μέση ηλικία κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν 62 έτη (με το 8,5% των ασθενών ≥ 75 ετών). Περίπου το 62% των ασθενών ήταν άνδρες. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 32,7 kg/m<sup>2</sup> και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 13,1 έτη. Η μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> ήταν 8,1%. Περίπου το 49,3% είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] ≥ 60 έως ≤ 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και το 21,6% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR ≥ 30 έως ≤ 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Συνολικά, το 26,9% των ασθενών δεν είχε προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν, ενώ το 73,1% είχε τουλάχιστον ένα προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας (μη κατωτερότητα) και αποτελεσματικότητας (ανωτερότητα) στην EXSCEL ήταν ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (MACE): θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακά (CV), μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα όλων των αιτιών ήταν το αρχικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο που εκτιμήθηκε.

Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν προστέθηκε στην τρέχουσα συνηθισμένη περίθαλψη (HR: 0,91, 95% CI: 0,832, 1,004, P < 0,001 για μη κατωτερότητα), βλέπε Εικόνα 1. Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων στην EXSCEL, η αναλογία κινδύνου για Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (MACE) ήταν 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) σε ασθενείς με eGFR σημείου αναφοράς ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) σε ασθενείς με eGFR σημείου αναφοράς < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Τα αποτελέσματα των πρωτευόντων σύνθετων και δευτερευόντων καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων φαίνονται στην Εικόνα 2.

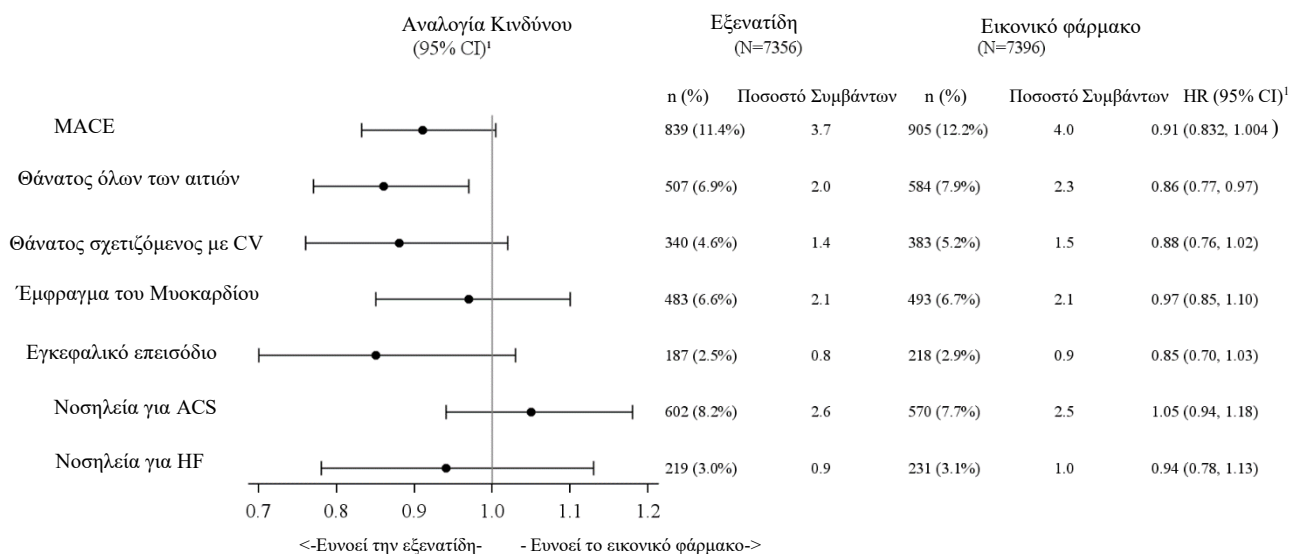
**Εικόνα 1: Χρόνος έως το Πρώτο Κατακυρωμένο Μείζων Ανεπιθύμητο Καρδιακό Συμβάν (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**



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

HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 2: Δενδρόγραμμα: Ανάλυση των Πρωτευόντων και Δευτερευόντων Καταληκτικών Σημείων (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**



ACS=οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CV=καρδιαγγειακά, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HR=αναλογία κινδύνου, MACE=μείζων ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν, MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου, n=αριθμός των ασθενών με κάποιο συμβάν, N= αριθμός των ασθενών στην ομάδα θεραπείας.

<sup>1</sup> Η Αναλογία Κινδύνου (δραστικό/εικονικό φάρμακο) και το Διάστημα Εμπιστοσύνης βασίζονται στο μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο κατά προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν, με την ομάδα θεραπείας μόνο ως εξηγηματική μεταβλητή.

Η ανάγκη για επιπρόσθετη αντιπεργλυκαϊμική φαρμακευτική αγωγή μειώθηκε κατά 33% με την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση 10,5 ανά 100 ανθρωπο-έτη) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση 15,7 ανά 100 ανθρωπο-έτη). Παρατηρήθηκε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διάρκεια της δοκιμής με συνολική διαφορά θεραπείας -0,53% (εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου).

### Βάρος σώματος

Μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς παρατηρήθηκε στις μελέτες με σκευάσματα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αυτή η μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την εμφάνιση ναυτίας, αν και η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με ναυτία (μέση μείωση των -1,9 kg έως -5,2 kg με ναυτία, έναντι -1,0 kg έως -2,9 kg χωρίς ναυτία).

### Γλυκόζη πλάσματος/ορού

Η θεραπεία με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα/τον ορό. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε ήδη από τις πρώτες 4 εβδομάδες. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με γλαργινική ινσουλίνη, η μεταβολή από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας ήταν -0,7 mmol/l για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και -0,1 mmol/l για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε επίσης πρόσθετη μείωση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης.

Για αμφότερα τα σκευάσματα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η βελτίωση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος νηστείας διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

### Λειτουργία των β-κυττάρων

Οι κλινικές μελέτες της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν δείξει βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, με χρήση παραμέτρων όπως είναι η εκτίμηση του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA-B). Η επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

### Αρτηριακή πίεση

Στις μελέτες με σκευάσματα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (0,8 mmHg έως 4,7 mmHg). Στη συγκριτική μελέτη διάρκειας 30 εβδομάδων έναντι της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης, τόσο η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης όσο και η εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με το αρχικό σημείο αναφοράς ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg και  $3,4 \pm 1,1$  mmHg, αντίστοιχα), αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντική. Η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με γλαργινική ινσουλίνη, η μεταβολή από το σημείο αναφοράς έως την Εβδομάδα 28 στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν -2,6 mmHg για την ομάδα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης και -0,7 mmHg για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντική μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης την Εβδομάδα 28 κατά  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg, ( $p < 0,01$ ) ή τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης κατά  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg, ( $p < 0,05$ ).

### Λιπίδια νηστείας

Τα σκευάσματα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχουν επιδείξει αρνητικές επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg μία φορά την εβδομάδα ή εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με δίαιτα και άσκηση μόνο ή σε συνδυασμό με σταθερή δόση από στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων και/ή ινσουλίνης. Η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> μετά από 24 εβδομάδες (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα μίας μελέτης 24 εβδομάδων εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου σε έφηβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)**

	<b>Εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg QW</b>	<b>Εικονικό φάρμακο QW</b>
<b>Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (N)</b>	58	24
<b>Μέση HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Σημείο αναφοράς	8,11	8,22
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Μέση γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l)</b>		
Σημείο αναφοράς	9,24	9,08
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Μέσο βάρος σώματος (kg)</b>		
Σημείο αναφοράς	100,33	96,96
Μεταβολή από το σημείο αναφοράς (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Μέση διαφορά μεταβολής από το σημείο αναφοράς έναντι του Εικονικού φαρμάκου (95% CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Ποσοστό που πέτυχε HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS mean) και η διαφορά της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις τιμές του σημείου αναφοράς σε κάθε επίσκεψη προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της ομάδας θεραπείας, της περιοχής, της επίσκεψης, της ομάδας θεραπείας ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης, της αρχικής HbA<sub>1c</sub> και της αρχικής HbA<sub>1c</sub> ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις, χρησιμοποιώντας έναν μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης.

<sup>b</sup> Η προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS mean) και η διαφορά της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις τιμές του σημείου αναφοράς σε κάθε επίσκεψη προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της ομάδας θεραπείας, της περιοχής, της επίσκεψης, της ομάδας θεραπείας ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης, της αρχικής τιμής, της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διαλογή (< 9,0% ή ≥ 9,0%) και της αρχικής τιμής ανά αλληλεπίδραση επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις, χρησιμοποιώντας έναν μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι ιδιότητες απορρόφησης της εξενατίδης αντικατοπτρίζουν τις ιδιότητες παρατεταμένης απελευθέρωσης της φαρμακοτεχνικής μορφής της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Μόλις

απορροφηθεί στην κυκλοφορία, η εξενατίδη κατανέμεται και αποβάλλεται σύμφωνα με τις γνωστές της συστηματικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες (όπως περιγράφεται σε αυτή την παράγραφο).

#### Απορρόφηση

Μετά από εβδομαδιαία χορήγηση 2 mg Bydureon BCise, η μέση συγκέντρωση της εξενατίδης υπερέβη την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (~ 50 pg/ml) εντός 2 εβδομάδων, με σταδιακή αύξηση του μέσου όρου της συγκέντρωσης εξενατίδης στο πλάσμα έως την Εβδομάδα 8. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της εξενατίδης διατηρήθηκε στα 153-208 pg/ml περίπου, υποδεικνύοντας ότι είχε επιτευχθεί σταθερή κατάσταση. Η συγκέντρωση εξενατίδης σταθερής κατάστασης διατηρείται στη διάρκεια του μεσοδιαστήματος μίας εβδομάδας μεταξύ των δόσεων, με ελάχιστη διακύμανση γύρω από αυτή τη μέση θεραπευτική συγκέντρωση.

#### Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της εξενατίδης μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης εξενατίδης είναι 28 l.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η εξενατίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω της σπειραματικής διήθησης με συνακόλουθη πρωτεολυτική αποδόμηση. Η μέση φαινομενική κάθαρση της εξενατίδης είναι 9 l/h. Αυτά τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της εξενατίδης δεν είναι δοσοεξαρτώμενα. Περίπου 10 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μέσες συγκεντρώσεις της εξενατίδης στο πλάσμα μειώθηκαν κάτω από τις ελάχιστες ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της εξενατίδης σε σταθερή κατάσταση ή στην ανεκτικότητα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) που έλαβαν Bydureon BCise, σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

##### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία φαρμακοκινητική μελέτη. Η εξενατίδη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς· συνεπώς τυχόν ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της εξενατίδης στο αίμα.

##### *Φύλο, φυλή και βάρος σώματος*

Το φύλο, η φυλή και το σωματικό βάρος δεν έχουν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εξενατίδης.

##### *Ηλικιωμένοι*

Παρόλο που τα δεδομένα σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένα, δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες αλλαγές στην έκθεση σε εξενατίδη στην προχωρημένη ηλικία έως τα 75 έτη.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη της εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση της εξενατίδης (10 μg) είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση στην AUC της εξενατίδης κατά 36% σε 15 ηλικιωμένα άτομα, 75 έως 85 ετών, σε σύγκριση με 15 άτομα 45 έως 65 ετών, γεγονός που πιθανόν να σχετίζεται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε εφήβους και παιδιά με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι η χορήγηση εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (2 mg) είχε ως αποτέλεσμα έκθεση παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας που έχουν πραγματοποιηθεί με σκευάσματα εξενατίδης άμεσης αποδέσμευσης ή με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Έχουν παρατηρηθεί θυρεοειδικοί όγκοι σε αρουραίους και ποντικούς με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων C-κυττάρων και καρκινωμάτων C-κυττάρων σε δόσεις  $\geq 2$  φορές την ανθρώπινη συστηματική έκθεση με βάση την AUC. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή επί του παρόντος.

Μελέτες της εξενατίδης σε ζώα δεν έχουν δείξει επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα. Υψηλές δόσεις εξενατίδης προκάλεσαν επιδράσεις στο σκελετικό σύστημα και μειωμένη εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)  
σακχαρόζη

#### Φορέας

Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Οι συσκευές τύπου πέννας μπορούν να φυλαχθούν για διάστημα έως 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Οι συσκευές τύπου πέννας πρέπει να φυλάσσονται σε επίπεδη θέση.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το εναιώρημα είναι συσκευασμένο σε γυάλινο φυσίγγιο των 2 ml Τύπου I, σφραγισμένο στο ένα άκρο με συνδυασμό λαστιχένιας σφράγισης (βρωμοβουτύλιο)/πώματος (combiseal) και στο άλλο άκρο με ελαστικό έμβολο (βρωμοβουτύλιο). Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελείται από το φυσίγγιο πληρωμένο με το εναιώρημα, συναρμολογημένο μέσα στη συσκευή τύπου πέννας. Η συσκευή τύπου πέννας περιέχει μία ενσωματωμένη βελόνα.

Μέγεθος συσκευασίας των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας εφάπαξ δόσεων (BCise) και μια πολυσυσκευασία που περιλαμβάνει 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας εφάπαξ δόσεων (BCise).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι μόνο για εφάπαξ χρήση.

Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να εκπαιδεύονται από τον επαγγελματία υγείας τους.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας BCise πρέπει να αφαιρεθεί από το ψυγείο και να παραμείνει σε επίπεδη θέση για τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την ένεση. Το εναιώρημα πρέπει να αναμειχθεί με ανάδευση για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα. Το εναιώρημα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι ομοιόμορφα αναμειγμένο, λευκό έως υπόλευκο και θολό, χωρίς να παρατηρείται λευκό φάρμακο κατά μήκος των πλευρών, στη βάση ή την κορυφή του παραθύρου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Αφού το εναιώρημα αναμειχθεί πλήρως, τα βήματα της προετοιμασίας πρέπει να ολοκληρωθούν αμέσως και το εναιώρημα να ενεθεί υποδόρια. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στις «Οδηγίες Χρήσης» για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το εναιώρημα και τη χορήγηση.

Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγείται για την ασφαλή απόρριψη της συσκευής τύπου πένας μετά από κάθε ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/005-006

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ - 4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg εξενατίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)

σακχαρόζη

Διαλύτης:

καρμελλόζη νατριούχος

χλωριούχο νάτριο

πολυσορβικό 20

δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό

μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό

ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Η συσκευασία περιέχει 4 συστήματα χορήγησης εφάπαξ δόσεων:

Κάθε σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσεων περιέχει:

1 φιαλίδιο 2 mg εξενατίδης

1 προγεμισμένη σύριγγα με 0,65 ml διαλύτη

1 ενδιάμεσο σύνδεσμο

2 βελόνες

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.

Για υποδόρια χρήση

Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την εναιώρηση της κόνεως στον διαλύτη.

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Το σύστημα χορήγησης μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**  
**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ, ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 3 x (4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**  
**ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΗΣ) – ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg εξενατίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)

σακχαρόζη

Διαλύτης:

καρμελλόζη νατριούχος

χλωριούχο νάτριο

πολυσορβικό 20

δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό

μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό

ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μέρος πολυσυσκευασίας των 3 x (4 συστημάτων χορήγησης εφάπαξ δόσεων). Να μην πωλείται ξεχωριστά.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 συστήματα χορήγησης εφάπαξ δόσεων:

Κάθε σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσεων περιέχει:

1 φιαλίδιο 2 mg εξενατίδης

1 προγεμισμένη σύριγγα με 0,65 ml διαλύτη

1 ενδιάμεσο σύνδεσμο

2 βελόνες

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.

Για υποδόρια χρήση

Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την εναιώρηση της κόνεως στον διαλύτη.

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Το σύστημα χορήγησης μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**



bydureon

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ, ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 3 x (4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ) – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg εξενατίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)

σακχαρόζη

Διαλύτης:

καρμελλόζη νατριούχος

χλωριούχο νάτριο

πολυσορβικό 20

δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό

μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό

ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Πολυσυσκευασία των 3 x (4 συστημάτων χορήγησης εφάπαξ δόσεων). Να μην πωλείται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.

Για υποδόρια χρήση

Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την εναιώρηση της κόνεως στον διαλύτη.

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Το σύστημα χορήγησης μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Bydureon 2 mg κόνις για ένεση  
εξενατίδη  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

AstraZeneca AB

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΔΙΑΛΥΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για Bydureon

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

0,65 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

AstraZeneca AB

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 2 mg εξενατίδης. Μετά την εναιώρηση, η χορηγούμενη δόση είναι 2 mg/0,65 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)

σακχαρόζη

Διαλύτης:

καρμελλόζη νατριούχος

χλωριούχο νάτριο

πολυσορβικό 20

δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό

μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό

ύδωρ για ενέσιμα

υδροξείδιο του νατρίου

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων

1 εφεδρική βελόνα για την ένεση

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.

Για υποδόρια χρήση

Αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση

Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη.

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Η προγεμισμένη πένα μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**



bydureon

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ 3 x (4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ) – ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 2 mg εξενατίδης. Μετά την εναιώρηση, η χορηγούμενη δόση είναι 2 mg/0,65 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)

σακχαρόζη

Διαλύτης:

καρμελλόζη νατριούχος

χλωριούχο νάτριο

πολυσορβικό 20

δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό

μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό

ύδωρ για ενέσιμα

υδροξείδιο του νατρίου

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων. Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

1 εφεδρική βελόνα για την ένεση

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.

Για υποδόρια χρήση

Αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση

Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη.

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Οι προγεμισμένες πένες μπορούν να φυλαχθούν για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ 3 X (4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ) – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 2 mg εξενατίδης. Μετά την εναιώρηση, η χορηγούμενη δόση είναι 2 mg/0,65 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Κόνις

πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)

σακχαρόζη

Διαλύτης:

καρμελλόζη νατριούχος

χλωριούχο νάτριο

πολυσορβικό 20

δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό

μονόξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό

ύδωρ για ενέσιμα

υδροξείδιο του νατρίου

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Πολλαπλή συσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.

Για υποδόρια χρήση

Αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση

Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη.

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Οι προγεμισμένες πένες μπορούν να φυλαχθούν για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΛΑΒΗΣ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης  
εξενατίδη  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

AstraZeneca AB



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει μία δόση των 2 mg εξενατίδης σε 0,85 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:  
Κόνις  
πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)  
σακχαρόζη

Φορέας  
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης  
4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων (BCise)  
(BCise)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ακολουθήστε τις οδηγίες χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.  
Εφάπαξ χρήση μόνο  
Εφάπαξ εβδομαδιαίως  
Ανακινείτε καλά πριν από τη χρήση.  
Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη και την προετοιμασία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πρέπει να φυλάσσεται σε επίπεδη θέση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon bcise

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ 3 x (4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ) – ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέναξ  
εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέναξ απελευθερώνει μία δόση των 2 mg εξενατίδης σε 0,85 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:  
Κόνις  
πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)  
σακχαρόζη

Φορέας  
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης  
4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέναξ εφάπαξ δόσεων (BCise). Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.  
(BCise)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ακολουθήστε τις οδηγίες χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.  
Εφάπαξ χρήση μόνο  
Εφάπαξ εβδομαδιαίως  
Ανακινείστε καλά πριν από τη χρήση.  
Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη και την προετοιμασία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πρέπει να φυλάσσεται σε επίπεδη θέση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon bcise

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ 3 X (4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΦΑΠΑΞ ΔΟΣΕΩΝ) – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bydureon 2 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
εξενατίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απελευθερώνει μία δόση των 2 mg εξενατίδης σε 0,85 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:  
Κόνις  
πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide)  
σακχαρόζη

Φορέας  
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Πολλαπλή συσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας εφάπαξ δόσεων (BCise)  
BCise

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ακολουθήστε τις οδηγίες χρήσης για την προετοιμασία και χορήγηση της δόσης σας.  
Εφάπαξ χρήση μόνο  
Εφάπαξ εβδομαδιαίως  
Ανακινείτε καλά πριν από τη χρήση.  
Το Bydureon πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη και την προετοιμασία.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πρέπει να φυλάσσεται σε επίπεδη θέση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/696/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bydureon bcise

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**



Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Bydureon 2 mg ενέσιμο ελαιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης  
εξενατίδη  
SC  
BCise

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

AstraZeneca AB

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bydureon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bydureon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bydureon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Bydureon και ποια είναι η χρήση του

Το Bydureon περιέχει τη δραστική ουσία εξενατίδη. Είναι ένα ενέσιμο φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ρύθμισης του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-διαβητικά φάρμακα: μετφορμίνη, σουλφονυλουρίες, θειαζολιδινεδιόνες (η θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς), αναστολείς SGLT2 και/ή ινσουλίνη μακράς δράσης. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο ως ένα επιπρόσθετο φάρμακο το οποίο θα σας βοηθήσει να ρυθμίσετε το σάκχαρο του αιματός σας. Συνεχίστε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησής σας.

Έχετε σακχαρώδη διαβήτη διότι η παραγωγή ινσουλίνης στον οργανισμό σας δεν είναι επαρκής για τον πλήρη έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης του αιματός σας ή επειδή ο οργανισμός σας δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη σωστά. Αυτό το φάρμακο βοηθά τον οργανισμό σας να αυξήσει την παραγωγή ινσουλίνης όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι υψηλά.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon

##### Μη χρησιμοποιήσετε το Bydureon

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εξενατίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon για τα ακόλουθα:

- Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με κάποια σουλφονουρία, δεδομένου ότι ενδέχεται να εμφανισθούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Ελέγχετε τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σας. Συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια σε περίπτωση που δεν γνωρίζετε εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακα που λαμβάνετε περιέχει σουλφονουρία.
- Εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 ή διαβητική κετοξέωση, δεδομένου ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο.
- Τρόπος ένεσης αυτού του φαρμάκου. Πρέπει να χορηγείται με ένεση μέσα στο δέρμα και όχι σε φλέβα ή σε μυ.
- Αν έχετε σοβαρά προβλήματα με την κένωση του στομάχου σας (συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης) ή την πέψη των τροφών, δεδομένου ότι η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται. Η δραστική ουσία που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και έτσι η τροφή περνά πιο αργά από το στομάχι σας.
- Εάν είχατε ποτέ φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα) (βλέπε παράγραφο 4).
- Αν χάνετε βάρος υπερβολικά γρήγορα (περισσότερο από 1,5 κιλό ανά εβδομάδα) ενημερώστε το γιατρό σας, διότι μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως η χολολιθίαση.
- Εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση, δεδομένου ότι δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το Bydureon δεν είναι ινσουλίνη, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο της ινσουλίνης.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Bydureon μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Bydureon**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδίως:

- άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, όπως φάρμακα που δρουν όπως το Bydureon (για παράδειγμα: λιραγλουτιδίνη ή άλλα προϊόντα που περιέχουν εξενατίδη), δεδομένου ότι η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Bydureon δεν συνιστάται.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραίωση του αίματος (αντιπηκτικά), π.χ. Βαρφαρίνη, δεδομένου ότι θα απαιτηθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση των μεταβολών του INR (μέτρηση του βαθμού αραίωσης του αίματος) κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- ένα φάρμακο που περιέχει σουλφονουρία, καθώς μπορεί να εμφανιστεί χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) όταν συνδυάζεται με Bydureon.
- εάν χρησιμοποιείτε ινσουλίνη, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για το πώς να μειώσετε τη δόση της και θα σας συστήσει να παρακολουθείτε πιο συχνά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, προκειμένου να αποφύγετε την υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα) και τη διαβητική κετοξέωση (επιπλοκή του διαβήτη, που προκύπτει όταν το σώμα αδυνατεί να διασπάσει τη γλυκόζη λόγω ανεπαρκούς ινσουλίνης).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυό σας, κατά συνέπεια δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών πριν από προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

Δεν είναι γνωστό εάν η εξενατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη σε περίπτωση που θα μπορούσατε να καταστείτε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, ενδέχεται να παρατηρηθούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Η υπογλυκαιμία ενδέχεται να μειώσει την ικανότητα συγκέντρωσής σας. Παρακαλείστε να έχετε υπόψη σας αυτό το ενδεχόμενο σε κάθε περίπτωση που μπορεί να θέσετε σε κίνδυνο τόσο τον εαυτό σας όσο και τους άλλους (π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση μηχανημάτων).

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Bydureon**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά είναι "ελεύθερο νατρίου".

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bydureon**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση μία φορά την εβδομάδα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξαρτήτως λήψης γεύματος.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση μέσα στο δέρμα (υποδόρια ένεση) στην περιοχή του στομάχου (κοιλιά), στο άνω μέρος του ποδιού (στο μηρό) ή στην πίσω πλευρά του άνω τμήματος του βραχίονά σας. Μη χορηγείτε με ένεση μέσα σε φλέβα ή μυ.

Μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματός σας κάθε εβδομάδα. Ωστόσο, φροντίστε να διαλέγετε διαφορετική θέση ένεσης σε αυτή την περιοχή.

Μην αναμιγνύετε ποτέ την ινσουλίνη και το Bydureon μαζί στην ίδια ένεση. Εάν χρειάζεται να σας χορηγηθούν και τα δύο ταυτόχρονα, χρησιμοποιήστε δύο ξεχωριστές ενέσεις. Μπορείτε να χορηγήσετε και τις δύο ενέσεις στην ίδια περιοχή του σώματος (για παράδειγμα, στην περιοχή του στομάχου σας), αλλά δεν πρέπει να χορηγείτε τις ενέσεις σε εγγύτητα μεταξύ τους.

Ελέγχετε τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν χρησιμοποιείτε ταυτόχρονα σουλφονουλουρία.

### **Ανατρέξτε στις "Οδηγίες Χρήσης", που βρίσκονται εντός της συσκευασίας για πληροφορίες σχετικά με την ένεση του Bydureon**

Ο γιατρός σας ή η ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πρέπει να σας εκπαιδεύσει πώς να κάνετε την ένεση αυτού του φαρμάκου, πριν το χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.

Πριν ξεκινήσετε, ελέγξτε ότι το υγρό στη σύριγγα είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια. Μετά την ανάμιξη, χρησιμοποιήστε το εναιώρημα μόνο εάν το μίγμα είναι λευκό έως υπόλευκο και θολό. Αν δείτε μάζες ξηρής κόνεως στα πλευρά ή στον πάτο του φιαλιδίου, το φάρμακο ΔΕΝ έχει αναμιχθεί καλά. Ανακινήστε έντονα ξανά, έως ότου το φάρμακο αναμιχθεί καλά.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη της κόνεως και του διαλύτη.

Χρησιμοποιείτε μια νέα βελόνα για κάθε ένεση και απορρίψτε την με ασφάλεια μετά από κάθε χρήση σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Bydureon από την κανονική**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας πρώτα καθώς ενδέχεται να χρειαστείτε θεραπευτική αγωγή. Η χρήση υπερβολικής ποσότητας αυτού του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο, ζάλη ή συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4).

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Bydureon**

Καλό θα ήταν να επιλέξετε μία ημέρα κατά την οποία θα προγραμματίσετε ότι θα κάνετε πάντα την ένεση Bydureon.

Εάν παραλείψετε μια δόση και μεσολαβούν 3 ημέρες ή περισσότερο μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης σας, τότε πάρτε την παραληφθείσα δόση το συντομότερο δυνατό. Για την επόμενη ένεσή σας μπορείτε να επανέλθετε στην ημέρα που έχετε επιλέξει για την ένεση.

Εάν παραλείψετε μια δόση και μεσολαβούν μόνο 1 ή 2 ημέρες μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης σας, αφήστε την παραληφθείσα δόση και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως την ημέρα που πρέπει να χορηγηθεί. Μπορείτε επίσης να αλλάξετε την ημέρα ένεσης που έχετε επιλέξει, εφόσον η τελευταία δόση σας χορηγήθηκε 3 ή περισσότερες ημέρες πριν.

Μην πάρετε δύο δόσεις Bydureon μέσα σε 3 ημέρες ή μία από την άλλη.

#### **Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση του Bydureon**

Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση, μην ενέσετε και άλλη δόση αυτού του φαρμάκου, απλά πάρτε τη δόση την επόμενη εβδομάδα, όπως είναι προγραμματισμένο.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Bydureon**

Εάν νομίζετε ότι πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε πρώτα το γιατρό σας. Τυχόν διακοπή αυτού του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την εξειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις** (αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί σπάνια (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 1.000 άτομα).

Θα πρέπει να επισκεφτείτε το γιατρό σας άμεσα αν εμφανίσετε συμπτώματα όπως

- Οίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα)
- Υπερευαισθησία (εξανθήματα, φαγούρα και ταχεία διόγκωση των ιστών του λαιμού, του προσώπου, του στόματος ή του φάρυγγα)
- Δυσκολία στην κατάποση
- Εξανθήματα και δυσκολία στην αναπνοή

**Περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος** (παγκρεατίτιδα) έχουν αναφερθεί όχι συχνά (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Η παγκρεατίτιδα είναι μια σοβαρή ιατρική κατάσταση, δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είχατε παγκρεατίτιδα, χολόλιθους, ήσασταν αλκοολικοί ή είχατε πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Αυτές οι ιατρικές παθήσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο να πάθετε παγκρεατίτιδα ή την πιθανότητα αυτή να σας ξαναπαρουσιαστεί, είτε λαμβάνετε αυτό το φάρμακο είτε όχι.
- Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως **σοβαρό και παρατεταμένο** στομαχικό πόνο, με ή χωρίς έμετο, γιατί θα

μπορούσαν να είναι συμπτώματα φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδας).

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 άτομα στους 10)

- ναυτία (η ναυτία είναι πιο συχνή κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, αλλά μειώνεται με το χρόνο στους περισσότερους ασθενείς)
- διάρροια
- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ένα φάρμακο που περιέχει **σουλφονουρία**.

Όταν αυτό το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο φάρμακο που περιέχει **σουλφονουρία**, ενδέχεται να παρατηρηθούν επεισόδια χαμηλών τιμών σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία, συνήθως ήπια έως μέτρια). Η δόση του φαρμάκου που περιέχει σουλφονουρία ίσως χρειαστεί να μειωθεί για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Τα σημεία και συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, υπνηλία, αδυναμία, ζάλη, σύγχυση, ευερεθιστότητα, πείνα, ταχυκαρδία, εφίδρωση και αίσθηση εκνευρισμού. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ινσουλίνη
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- εμετός
- έλλειψη ενεργητικότητας και δύναμης
- κόπωση (κούραση)
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στην περιοχή του στομάχου
- φούσκωμα (κοιλιακό)
- δυσπεψία
- μετεωρισμός (παρουσία αερίων)
- στομαχικός καύσος (καούρα στο στομάχι)
- μειωμένη όρεξη

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μειώσει την όρεξή σας, την ποσότητα τροφής που καταναλώνετε και το βάρος σας.

Αν χάσετε βάρος πολύ γρήγορα (περισσότερο από 1,5 κιλό την εβδομάδα) επικοινωνήστε με το γιατρό σας, διότι αυτό το σύμπτωμα μπορεί να σας προκαλέσει προβλήματα όπως η χολολιθίαση.

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αν έχετε κάποια αντίδραση της θέσης ένεσης (ερυθρότητα, εξάνθημα ή φαγούρα) μπορείτε να ζητήσετε από το γιατρό σας κάτι για να σας βοηθήσει να ανακουφιστείτε από τα σημεία ή τα συμπτώματα. Μετά την ένεση, μπορεί να δείτε ή να αισθανθείτε ένα μικρό εξόγκωμα κάτω από το δέρμα, το οποίο θα πρέπει να φύγει μετά από 4 έως 8 εβδομάδες. Δεν χρειάζεται να σταματήσετε τη θεραπεία σας.

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

- μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- αφυδάτωση, ορισμένες φορές με μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- εντερική απόφραξη (απόφραξη του εντέρου)
- ερυγές
- ασυνήθης γεύση στο στόμα
- αυξημένη εφίδρωση
- απώλεια μαλλιών
- υπνηλία
- καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- πέτρες στη χολή



## Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

- αίσθηση εκνευρισμού

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Επιπλέον έχουν αναφερθεί ορισμένες **άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**:

- αιμορραγία ή μωλωπισμός πιο εύκολα από το κανονικό λόγω του χαμηλού επιπέδου αιμοπεταλίων αίματος.
- μεταβολές του INR (μέτρηση της πυκνότητας του αίματος) όταν συγχωρηγείται με βαρφαρίνη.
- δερματικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης μετά την ένεση της εξενατίδης. Περιλαμβάνουν: κοιλότητα που περιέχει πύον (απόστημα) και πρησμένη ή κόκκινη περιοχή του δέρματος που προκαλεί αίσθηση θερμότητας και ευαισθησίας (κυτταρίτιδα).

## Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Bydureon

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί, μετά την 'EXP/ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.

Το σύστημα χορήγησης μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Απορρίψτε οποιοδήποτε σύστημα χορήγησης Bydureon που έχει καταψυχθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Bydureon

- Η δραστική ουσία είναι η εξενατίδη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg εξενατίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- Κόνις: πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide) και σακχαρόζη.
- Διαλύτης: καρμελλόζη νατριούχος, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 20, δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό, φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Bydureon και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη και ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο έως ανοιχτό καφέ διάλυμα.

Κάθε σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσης περιλαμβάνει ένα φιαλίδιο που περιέχει 2 mg εξενατίδης υπό μορφή κόνεως, μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 0,65 ml διαλύτη, έναν ενδιάμεσο σύνδεσμο και δύο βελόνες για ένεση. Η μία βελόνα είναι εφεδρική.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασία των 4 συστημάτων χορήγησης εφάπαξ δόσεων και σε συσκευασία 3 κουτιών με 4 συστήματα χορήγησης εφάπαξ δόσεων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εξενατίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bydureon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bydureon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bydureon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Bydureon και ποια είναι η χρήση του

Το Bydureon περιέχει τη δραστική ουσία εξενατίδη. Είναι ένα ενέσιμο φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ρύθμισης του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-διαβητικά φάρμακα: μετφορμίνη, σουλφονουλιδίες, θειαζολιδινεδιόνες (η θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς), αναστολείς SGLT2 και/ή ινσουλίνη μακράς δράσης. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο ως ένα επιπρόσθετο φάρμακο το οποίο θα σας βοηθήσει να ρυθμίσετε το σάκχαρο του αίματός σας. Συνεχίστε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησής σας.

Έχετε σακχαρώδη διαβήτη διότι η παραγωγή ινσουλίνης στον οργανισμό σας δεν είναι επαρκής για τον πλήρη έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης του αίματός σας ή επειδή ο οργανισμός σας δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη σωστά. Αυτό το φάρμακο βοηθά τον οργανισμό σας να αυξήσει την παραγωγή ινσουλίνης όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι υψηλά.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon

##### Μη χρησιμοποιήσετε το Bydureon

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εξενατίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon για τα ακόλουθα:

- Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με κάποια σουλφονουλουρία, δεδομένου ότι ενδέχεται να εμφανισθούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Ελέγχετε τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σας. Συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια σε περίπτωση που δεν γνωρίζετε εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακα που λαμβάνετε περιέχει σουλφονουλουρία.
- Εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 ή διαβητική κετοξέωση, δεδομένου ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο.
- Τρόπος ένεσης αυτού του φαρμάκου. Πρέπει να χορηγείται με ένεση μέσα στο δέρμα και όχι σε φλέβα ή σε μυ.
- Αν έχετε σοβαρά προβλήματα με την κένωση του στομάχου σας (συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης) ή την πέψη των τροφών, δεδομένου ότι η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται. Η δραστική ουσία που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και έτσι η τροφή περνά πιο αργά από το στομάχι σας.
- Εάν είχατε ποτέ φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα) (βλέπε παράγραφο 4).
- Αν χάνετε βάρος υπερβολικά γρήγορα (περισσότερο από 1,5 κιλό ανά εβδομάδα) ενημερώστε το γιατρό σας, διότι μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως η χολολιθίαση.
- Εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση, δεδομένου ότι δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το Bydureon δεν είναι ινσουλίνη, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο της ινσουλίνης.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Bydureon μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Bydureon**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδίως:

- άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, όπως φάρμακα που δρουν όπως το Bydureon (για παράδειγμα: λιραγλουτιδίνη ή άλλα προϊόντα που περιέχουν εξενατίδη), δεδομένου ότι η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Bydureon δεν συνιστάται.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος (αντιπηκτικά), π.χ. Βαρφαρίνη, δεδομένου ότι θα απαιτηθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση των μεταβολών του INR (μέτρηση του βαθμού αραιώσης του αίματος) κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- ένα φάρμακο που περιέχει σουλφονουλουρία, καθώς μπορεί να εμφανιστεί χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) όταν συνδυάζεται με Bydureon.
- εάν χρησιμοποιείτε ινσουλίνη, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για το πώς να μειώσετε τη δόση της και θα σας συστήσει να παρακολουθείτε πιο συχνά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, προκειμένου να αποφύγετε την υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα) και τη διαβητική κετοξέωση (επιπλοκή του διαβήτη, που προκύπτει όταν το σώμα αδυνατεί να διασπάσει τη γλυκόζη λόγω ανεπαρκούς ινσουλίνης).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυό σας, κατά συνέπεια δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών πριν από προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

Δεν είναι γνωστό εάν η εξενατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη σε περίπτωση που θα μπορούσατε να καταστείτε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, ενδέχεται να παρατηρηθούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Η υπογλυκαιμία ενδέχεται να μειώσει την ικανότητα συγκέντρωσής σας. Παρακαλείστε να έχετε υπόψη σας αυτό το ενδεχόμενο σε κάθε περίπτωση που μπορεί να θέσετε σε κίνδυνο τόσο τον εαυτό σας όσο και τους άλλους (π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση μηχανημάτων).

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Bydureon**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά είναι "ελεύθερο νατρίου".

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bydureon**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση μία φορά την εβδομάδα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξαρτήτως λήψης γεύματος.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση μέσα στο δέρμα (υποδόρια ένεση) στην περιοχή του στομάχου (κοιλιά), στο άνω μέρος του ποδιού (στο μηρό) ή στην πίσω πλευρά του άνω τμήματος του βραχίονά σας. Μη χορηγείτε με ένεση μέσα σε φλέβα ή μυ.

Μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματός σας κάθε εβδομάδα. Ωστόσο, φροντίστε να διαλέγετε διαφορετική θέση ένεσης σε αυτή την περιοχή.

Μην αναμιγνύετε ποτέ την ινσουλίνη και το Bydureon μαζί στην ίδια ένεση. Εάν χρειάζεται να σας χορηγηθούν και τα δύο ταυτόχρονα, χρησιμοποιήστε δύο ξεχωριστές ενέσεις. Μπορείτε να χορηγήσετε και τις δύο ενέσεις στην ίδια περιοχή του σώματος (για παράδειγμα, στην περιοχή του στομάχου σας), αλλά δεν πρέπει να χορηγείτε τις ενέσεις σε εγγύτητα μεταξύ τους.

Ελέγχετε τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν χρησιμοποιείτε ταυτόχρονα σουλφονουλουρία.

### **Ανατρέξτε στις "Οδηγίες Χρήσης", που βρίσκονται εντός της συσκευασίας για πληροφορίες σχετικά με την ένεση του Bydureon**

Ο γιατρός σας ή η ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πρέπει να σας εκπαιδεύσει πώς να κάνετε την ένεση αυτού του φαρμάκου, πριν το χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.

Βγάλτε μία συσκευή τύπου πένα από το ψυγείο και αφήστε τη να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 15 λεπτά. Πριν ξεκινήσετε, ελέγξτε ότι το υγρό στην πένα είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια. Μετά την ανάμιξη του υγρού με τον κόνι, χρησιμοποιήστε το εναιώρημα μόνο εάν το μίγμα είναι λευκό έως υπόλευκο και θολό. Αν δείτε μάζες ξηρής κόνεως στα πλευρά της πένα, το φάρμακο ΔΕΝ έχει αναμιχθεί καλά. Ανακινήστε έντονα ξανά, έως ότου το φάρμακο αναμιχθεί καλά.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη της κόνεως και του διαλύτη.

Χρησιμοποιείτε μια νέα πένα για κάθε ένεση. Πρέπει να απορρίψετε την πένα με ασφάλεια μετά από κάθε χρήση, με τη βελόνα να παραμένει στη θέση της, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Bydureon από την κανονική**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας πρώτα καθώς ενδέχεται να χρειαστείτε θεραπευτική αγωγή. Η χρήση υπερβολικής ποσότητας αυτού του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο, ζάλη ή συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4).

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Bydureon**

Καλό θα ήταν να επιλέξετε μία ημέρα κατά την οποία θα προγραμματίσετε ότι θα κάνετε πάντα την ένεση Bydureon.

Εάν παραλείψετε μια δόση και μεσολαβούν 3 ημέρες ή περισσότερο μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης σας, τότε πάρτε την παραληφθείσα δόση το συντομότερο δυνατό. Για την επόμενη ένεσή σας μπορείτε να επανέλθετε στην ημέρα που έχετε επιλέξει για την ένεση.

Εάν παραλείψετε μια δόση και μεσολαβούν μόνο 1 ή 2 ημέρες μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης σας, αφήστε την παραληφθείσα δόση και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως την ημέρα που πρέπει να χορηγηθεί. Μπορείτε επίσης να αλλάξετε την ημέρα ένεσης που έχετε επιλέξει, εφόσον η τελευταία δόση σας χορηγήθηκε 3 ή περισσότερες ημέρες πριν.

Μην πάρετε δύο δόσεις Bydureon μέσα σε 3 ημέρες ή μία από την άλλη.

#### **Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση του Bydureon**

Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση, μην ενέσετε και άλλη δόση αυτού του φαρμάκου, απλά πάρτε τη δόση την επόμενη εβδομάδα, όπως είναι προγραμματισμένο.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Bydureon**

Εάν νομίζετε ότι πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε πρώτα το γιατρό σας. Τυχόν διακοπή αυτού του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την εξειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις** (αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί σπάνια (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 1000 άτομα).

Θα πρέπει να επισκεφτείτε το γιατρό σας άμεσα αν εμφανίσετε συμπτώματα όπως

- Οίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα)
- Υπερευαισθησία (εξανθήματα, φαγούρα και ταχεία διόγκωση των ιστών του λαιμού, του προσώπου, του στόματος ή του φάρυγγα)
- Δυσκολία στην κατάποση
- Εξανθήματα και δυσκολία στην αναπνοή

**Περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος** (παγκρεατίτιδα) έχουν αναφερθεί όχι συχνά (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Η παγκρεατίτιδα είναι μια σοβαρή ιατρική κατάσταση, δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είχατε παγκρεατίτιδα, χολόλιθους, ήσασταν αλκοολικοί ή είχατε πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Αυτές οι ιατρικές παθήσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο να πάθετε παγκρεατίτιδα ή την πιθανότητα αυτή να σας ξαναπαρουσιαστεί, είτε λαμβάνετε αυτό το φάρμακο είτε όχι.
- Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως **σοβαρό και παρατεταμένο** στομαχικό πόνο, με ή χωρίς έμετο, γιατί θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδας).

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 άτομα στους 10)

- ναυτία (η ναυτία είναι πιο συχνή κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, αλλά μειώνεται με το χρόνο στους περισσότερους ασθενείς)
- διάρροια
- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ένα φάρμακο που περιέχει **σουλφονουρία**

Όταν αυτό το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο φάρμακο που περιέχει **σουλφονουρία**, ενδέχεται να παρατηρηθούν επεισόδια χαμηλών τιμών σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία, συνήθως ήπια έως μέτρια). Η δόση του φαρμάκου που περιέχει σουλφονουρία ίσως χρειαστεί να μειωθεί για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Τα σημεία και συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, υπνηλία, αδυναμία, ζάλη, σύγχυση, ευερεθιστότητα, πείνα, ταχυκαρδία, εφίδρωση και αίσθηση εκνευρισμού. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ινσουλίνη
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- εμετός
- απώλεια ενεργητικότητας και δύναμης
- κόπωση (κούραση)
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στην περιοχή του στομάχου
- φούσκωμα (κοιλιακό)
- δυσπεψία
- μετεωρισμός (παρουσία αερίων)
- στομαχικός καύσος (καούρα στο στομάχι)
- μειωμένη όρεξη

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μειώσει την όρεξή σας, την ποσότητα τροφής που καταναλώνετε και το βάρος σας.

Αν χάσετε βάρος πολύ γρήγορα (περισσότερο από 1,5 κιλό την εβδομάδα) επικοινωνήστε με το γιατρό σας, διότι αυτό το σύμπτωμα μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως η χολολιθίαση.

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αν έχετε κάποια αντίδραση της θέσης ένεσης (ερυθρότητα, εξάνθημα ή φαγούρα) μπορείτε να ζητήσετε από το γιατρό σας κάτι για να σας βοηθήσει να ανακουφιστείτε από τα σημεία ή τα συμπτώματα. Μετά την ένεση, μπορεί να δείτε ή να αισθανθείτε ένα μικρό εξόγκωμα κάτω από το δέρμα, το οποίο θα πρέπει να φύγει μετά από 4 έως 8 εβδομάδες. Δεν χρειάζεται να σταματήσετε τη θεραπεία σας.

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

- μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- αφυδάτωση, ορισμένες φορές με μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- εντερική απόφραξη (απόφραξη του εντέρου)
- ερυγές
- ασυνήθης γεύση στο στόμα
- αυξημένη εφίδρωση



- απώλεια μαλλιών
- υπνηλία
- καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- πέτρες στη χολή

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

- αίσθηση εκνευρισμού

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Επιπλέον έχουν αναφερθεί ορισμένες **άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**:

- αιμορραγία ή μωλωπισμός πιο εύκολα από το κανονικό λόγω του χαμηλού επιπέδου αιμοπεταλίων αίματος.
- μεταβολές του INR (μέτρηση της πυκνότητας του αίματος) όταν συγχρησιμοποιείται με βαρφαρίνη.
- δερματικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης μετά την ένεση της εξενατίδης. Περιλαμβάνουν: κοιλότητα που περιέχει πύον (απόστημα) και πρησμένη ή κόκκινη περιοχή του δέρματος που προκαλεί αίσθηση θερμότητας και ευαισθησίας (κυτταρίτιδα).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Bydureon**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί, μετά τη 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.

Η πένα μπορεί να φυλαχθεί για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Απορρίψτε οποιαδήποτε πένα Bydureon που έχει καταψυχθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Bydureon**

- Η δραστική ουσία είναι η εξενατίδη. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 2 mg εξενατίδης. Μετά την εναιώρηση, η χορηγούμενη δόση είναι 2 mg/0,65 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- Κόνις: πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide) και σακχαρόζη.
- Διαλύτης: καρμελλόζη νατριούχος, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 20, δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό, φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό, ύδωρ για ενέσιμα και υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH).

## Εμφάνιση του Bydureon και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό διατίθεται με τη μορφή κόνεως και διαλύτη (υγρού μέσου) για την εναιώρηση σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα. Η κόνις (2 mg) στον έναν θάλαμο είναι λευκή έως υπόλευκη και ο διαλύτης (0,65 ml) στον άλλο θάλαμο, είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο έως ανοιχτό καφέ διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα διατίθεται με μια ειδική βελόνα. Κάθε κουτί περιέχει επίσης μια εφεδρική βελόνα.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασία των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένα εφάπαξ δόσεων και σε πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

### Παρασκευαστής

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### 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

### Norge

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Bydureon 2 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εξενατίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bydureon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bydureon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bydureon
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Bydureon και ποια είναι η χρήση του

Το Bydureon περιέχει τη δραστική ουσία εξενατίδη. Είναι ένα ενέσιμο φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ρύθμισης του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-διαβητικά φάρμακα: μετφορμίνη, σουλφονουλιδίες, θειαζολιδινεδιόνες (η θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς), αναστολείς SGLT2 και/ή ινσουλίνη μακράς δράσης. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο ως ένα επιπρόσθετο φάρμακο το οποίο θα σας βοηθήσει να ρυθμίσετε το σάκχαρο του αίματός σας. Συνεχίστε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησής σας.

Έχετε σακχαρώδη διαβήτη διότι η παραγωγή ινσουλίνης στον οργανισμό σας δεν είναι επαρκής για τον πλήρη έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης του αίματός σας ή επειδή ο οργανισμός σας δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη σωστά. Αυτό το φάρμακο βοηθά τον οργανισμό σας να αυξήσει την παραγωγή ινσουλίνης όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι υψηλά.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon

##### Μη χρησιμοποιήσετε το Bydureon

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εξενατίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πριν χρησιμοποιήσετε το Bydureon για τα ακόλουθα:

- Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με κάποια σουλφονουρία, δεδομένου ότι ενδέχεται να εμφανισθούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Ελέγχετε τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σας. Συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια σε περίπτωση που δεν γνωρίζετε εάν κάποιο από τα άλλα φάρμακα που λαμβάνετε περιέχει σουλφονουρία.
- Εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 ή διαβητική κετοξέωση, δεδομένου ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο.
- Τρόπος ένεσης αυτού του φαρμάκου. Πρέπει να χορηγείται με ένεση μέσα στο δέρμα και όχι σε φλέβα ή σε μυ.
- Αν έχετε σοβαρά προβλήματα με την κένωση του στομάχου σας (συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης) ή την πέψη των τροφών, δεδομένου ότι η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται. Η δραστική ουσία που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και έτσι η τροφή περνά πιο αργά από το στομάχι σας.
- Εάν είχατε ποτέ φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα) (βλέπε παράγραφο 4).
- Αν χάνετε βάρος υπερβολικά γρήγορα (περισσότερο από 1,5 κιλό ανά εβδομάδα) ενημερώστε το γιατρό σας, διότι μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως η χολολιθίαση.
- Εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση, δεδομένου ότι δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το Bydureon δεν είναι ινσουλίνη, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο της ινσουλίνης.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Bydureon μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Bydureon**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδιαίτερα:

- άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, όπως φάρμακα που δρουν όπως το Bydureon (για παράδειγμα, λιραγλουτιδίη ή άλλα προϊόντα που περιέχουν εξενατίδη άμεσης αποδέσμευσης), δεδομένου ότι η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Bydureon δεν συνιστάται.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραίωση του αίματος (αντιπηκτικά), π.χ. Βαρφαρίνη, δεδομένου ότι θα απαιτηθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση των μεταβολών του INR (μέτρηση του βαθμού αραίωσης του αίματος) κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- ένα φάρμακο που περιέχει σουλφονουρία, καθώς μπορεί να εμφανιστεί χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) όταν συνδυάζεται με Bydureon.
- εάν χρησιμοποιείτε ινσουλίνη, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για το πώς να μειώσετε τη δόση της και θα σας συστήσει να παρακολουθείτε πιο συχνά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, προκειμένου να αποφύγετε την υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα) και τη διαβητική κετοξέωση (επιπλοκή του διαβήτη, που προκύπτει όταν το σώμα αδυνατεί να διασπάσει τη γλυκόζη λόγω ανεπαρκούς ινσουλίνης).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυό σας, κατά συνέπεια δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών πριν από προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

Δεν είναι γνωστό εάν η εξενατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη σε περίπτωση που θα μπορούσατε να καταστείτε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, ενδέχεται να παρατηρηθούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Η υπογλυκαιμία ενδέχεται να μειώσει την ικανότητα συγκέντρωσής σας. Παρακαλείστε να έχετε υπόψη σας αυτό το ενδεχόμενο σε κάθε περίπτωση που μπορεί να θέσετε σε κίνδυνο τόσο τον εαυτό σας όσο και τους άλλους (π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση μηχανημάτων).

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bydureon**

**BCise είναι η ονομασία της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας που χρησιμοποιείται για την ένεση του φαρμάκου σας Bydureon.**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση μία φορά την εβδομάδα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξαρτήτως λήψης γεύματος.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση μέσα στο δέρμα (υποδόρια ένεση) στην περιοχή του στομάχου (κοιλιά), στο άνω μέρος του ποδιού (στο μηρό) ή στην πίσω πλευρά του άνω τμήματος του βραχιονά σας. Μη χορηγείτε με ένεση μέσα σε φλέβα ή μυ.

Μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματός σας κάθε εβδομάδα. Ωστόσο, φροντίστε να διαλέγετε διαφορετική θέση ένεσης σε αυτή την περιοχή.

Ελέγχετε τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν χρησιμοποιείτε ταυτόχρονα σουλφονουλουρία.

**Ανατρέξτε στις "Οδηγίες Χρήσης", που βρίσκονται εντός της συσκευασίας για πληροφορίες σχετικά με την ένεση του Bydureon BCise**

Ο γιατρός σας ή η ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πρέπει να σας εκπαιδεύσει πώς να κάνετε την ένεση αυτού του φαρμάκου, πριν το χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.

Βγάλτε μία συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο και αφήστε τη να παραμείνει σε επίπεδη θέση για τουλάχιστον 15 λεπτά. Αναμίξτε το εναιώρημα αναδεύοντας έντονα για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα. Χρησιμοποιείτε το εναιώρημα μόνο εάν αυτό είναι λευκό έως υπόλευκο και θολό. Αν δείτε λευκό φάρμακο κατά μήκος των πλευρών, στη βάση ή την κορυφή του παραθύρου της συσκευής τύπου πένας, το φάρμακο ΔΕΝ έχει αναμιχθεί καλά. Ανακινήστε έντονα ξανά, έως ότου το φάρμακο αναμιχθεί καλά.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση αμέσως μετά την ανάμιξη εναιωρήματος.

Χρησιμοποιείτε μια νέα συσκευή τύπου πένας για κάθε ένεση. Πρέπει να απορρίψετε τη συσκευή τύπου πένας με ασφάλεια μετά από κάθε χρήση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας.

**Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Bydureon από την κανονική**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας πρώτα καθώς ενδέχεται να χρειαστείτε θεραπευτική αγωγή. Η χρήση υπερβολικής ποσότητας αυτού του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο, ζάλη ή συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4).

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Bydureon**

Καλό θα ήταν να επιλέξετε μία ημέρα κατά την οποία θα προγραμματίσετε ότι θα κάνετε πάντα την ένεση Bydureon.

Εάν παραλείψετε μια δόση και μεσολαβούν 3 ημέρες ή περισσότερο μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης σας, τότε πάρτε την παραληφθείσα δόση το συντομότερο δυνατό. Για την επόμενη ένεσή σας μπορείτε να επανέλθετε στην ημέρα που έχετε επιλέξει για την ένεση.

Εάν παραλείψετε μια δόση και μεσολαβούν μόνο 1 ή 2 ημέρες μέχρι τη χορήγηση της επόμενης δόσης σας, αφήστε την παραληφθείσα δόση και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως την ημέρα που πρέπει να χορηγηθεί. Μπορείτε επίσης να αλλάξετε την ημέρα ένεσης που έχετε επιλέξει, εφόσον η τελευταία δόση σας χορηγήθηκε 3 ή περισσότερες ημέρες πριν.

Μην πάρετε δύο δόσεις Bydureon μέσα σε 3 ημέρες ή μία από την άλλη.

### **Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση του Bydureon**

Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση, μην ενέσετε και άλλη δόση αυτού του φαρμάκου, απλά πάρτε τη δόση την επόμενη εβδομάδα, όπως είναι προγραμματισμένο.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Bydureon**

Εάν νομίζετε ότι πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο παρακαλείστε να συμβουλευτείτε πρώτα το γιατρό σας. Τυχόν διακοπή αυτού του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την εξειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις** (αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί σπάνια (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 1000 άτομα).

Θα πρέπει να επισκεφτείτε το γιατρό σας άμεσα αν εμφανίσετε συμπτώματα όπως

- Οίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα)
- Υπερευαισθησία (εξανθήματα, φαγούρα και ταχεία διόγκωση των ιστών του λαιμού, του προσώπου, του στόματος ή του φάρυγγα)
- Δυσκολία στην κατάποση
- Εξανθήματα και δυσκολία στην αναπνοή

**Περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος** (παγκρεατίτιδα) έχουν αναφερθεί όχι συχνά (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Η παγκρεατίτιδα είναι μια σοβαρή ιατρική κατάσταση, δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είχατε παγκρεατίτιδα, χολόλιθους, ήσασταν αλκοολικοί ή είχατε πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Αυτές οι ιατρικές παθήσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο να πάθετε παγκρεατίτιδα ή την πιθανότητα αυτή να σας ξαναπαρουσιαστεί, είτε λαμβάνετε αυτό το φάρμακο είτε όχι.
- **ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ** να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως **σοβαρό και παρατεταμένο** στομαχικό πόνο, με ή χωρίς έμετο, γιατί θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδας).

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 άτομα στους 10)

- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ένα φάρμακο που περιέχει **σουλφονουλουρία**

Όταν αυτό το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο φάρμακο που περιέχει **σουλφονουλουρία**, ενδέχεται να παρατηρηθούν επεισόδια χαμηλών τιμών σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία, συνήθως ήπια έως μέτρια). Η δόση του φαρμάκου που περιέχει σουλφονουλουρία ίσως χρειαστεί να μειωθεί για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Τα σημεία και συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, υπνηλία, αδυναμία, ζάλη, σύγχυση, ευερεθιστότητα, πείνα, ταχυκαρδία, εφίδρωση και αίσθηση εκνευρισμού. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ινσουλίνη
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- ναυτία (η ναυτία είναι πιο συχνή κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, αλλά μειώνεται με τον χρόνο στους περισσότερους ασθενείς)
- διάρροια
- εμετός
- δυσκοιλιότητα
- δυσπεψία
- στομαχικός καύσος (καούρα στο στομάχι)
- μετεωρισμός
- πόνος στην περιοχή του στομάχου
- κνησμός ή ερυθρότητα της θέσης ένεσης
- κόπωση (κούραση)

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

- υπογλυκαιμία (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) όταν λαμβάνεται με ένα φάρμακο που δεν περιέχει **σουλφονουλουρία**
- μειωμένη όρεξη

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μειώσει την όρεξή σας, την ποσότητα τροφής που καταναλώνετε και το βάρος σας.

Αν χάσετε βάρος πολύ γρήγορα (περισσότερο από 1,5 κιλό την εβδομάδα) επικοινωνήστε με το γιατρό σας, διότι αυτό το σύμπτωμα μπορεί να σας προκαλέσει προβλήματα όπως η χολολιθίαση.

- αφυδάτωση
- ασυνήθης γεύση στο στόμα
- υπνηλία
- μετεωρισμός (αέρια)
- ερυγές
- εντερική απόφραξη (απόφραξη του εντέρου)
- κνίδωση
- αυξημένη εφίδρωση
- εξάνθημα, κνησμός
- απώλεια μαλλιών
- μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αν έχετε κάποια αντίδραση της θέσης ένεσης (ερυθρότητα, εξάνθημα ή φαγούρα) μπορείτε να ζητήσετε από το γιατρό σας κάτι για να σας βοηθήσει να ανακουφιστείτε από τα σημεία ή τα συμπτώματα. Μετά την ένεση, μπορεί να δείτε ή να αισθανθείτε ένα μικρό εξόγκωμα κάτω από το δέρμα, το οποίο θα πρέπει να φύγει μετά από 4 έως 8 εβδομάδες. Δεν χρειάζεται να σταματήσετε τη θεραπεία σας.

- έλλειψη ενεργητικότητας και δύναμης
- καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
- πέτρες στη χολή
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης



### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

- αίσθηση εκνευρισμού

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Επιπλέον έχουν αναφερθεί ορισμένες **άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες** :

- αιμορραγία ή μωλωπισμός πιο εύκολα από το κανονικό λόγω του χαμηλού επιπέδου αιμοπεταλίων αίματος.
- δερματικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης μετά την ένεση της εξενατίδης. Περιλαμβάνουν: κουλότητα που περιέχει πύον (απόστημα) και πρησμένη ή κόκκινη περιοχή του δέρματος που προκαλεί αίσθηση θερμότητας και ευαισθησίας (κυτταρίτιδα).
- μεταβολές του INR (μέτρηση της πυκνότητας του αίματος) όταν συγχρησιμοποιείται με βαρφαρίνη.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Bydureon**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί, μετά τη 'EXP/ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Η συσκευή τύπου πέννας BCise του Bydureon πρέπει να φυλάσσεται ως ακολούθως:

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).
- Οι συσκευές τύπου πέννας μπορούν να φυλαχθούν για διάστημα έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C πριν τη χρήση.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
- Οι συσκευές τύπου πέννας πρέπει να φυλάσσονται σε επίπεδη θέση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Bydureon BCise συσκευή τύπου πέννας**

- Η δραστική ουσία είναι η εξενατίδη. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 2 mg εξενατίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: πολυμερές (D,L-lactide-co-glycolide), σακχαρόζη και τριγλυκερίδια μέσης αλυσού.

### **Εμφάνιση του Bydureon και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (BCise).

Λευκό έως υπόλευκο αδιαφανές εναιώρημα.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένασ απελευθερώνει 2 mg εξενατίδης σε όγκο 0,85 ml.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε μέγεθος συσκευασίας των 4 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένασ εφάπαξ δόσεων (BCise) και σε πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένασ εφάπαξ δόσεων (BCise). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**Παρασκευαστής**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

### Οδηγίες χρήσης βήμα προς βήμα

**Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης**

**Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη λήψη του Bydureon**

- Ανατρέξτε στην ενότητα **Συχνές ερωτήσεις και απαντήσεις**

### Χρήσιμες συμβουλές

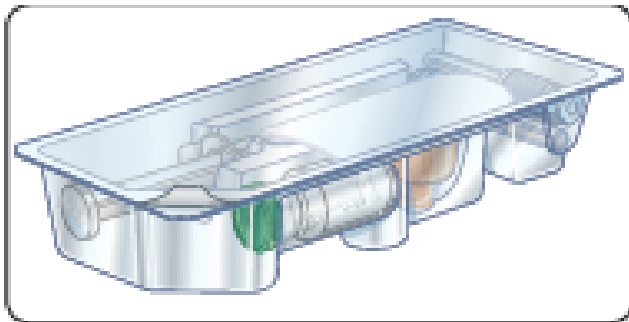
- Μη βιάζεστε.
- Ακολουθήστε αυτές τις οδηγίες βήμα-βήμα.
- Θα χρειαστείτε αρκετό χρόνο για να ολοκληρώσετε όλα τα βήματα χωρίς να σταματήσετε.
- Πιθανότατα θα χρειάζεστε λιγότερο χρόνο όταν θα συνηθίσετε να κάνετε τις ενέσεις σας.

### ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:

**Διαβάστε και ακολουθείτε προσεκτικά κάθε βήμα αυτών των οδηγιών χρήσης κάθε φορά που λαμβάνετε Bydureon. Μην παραλείπετε κανένα βήμα. Διαβάστε επίσης το *Φύλλο Οδηγιών Χρήσης* που βρίσκεται εντός της συσκευασίας.**

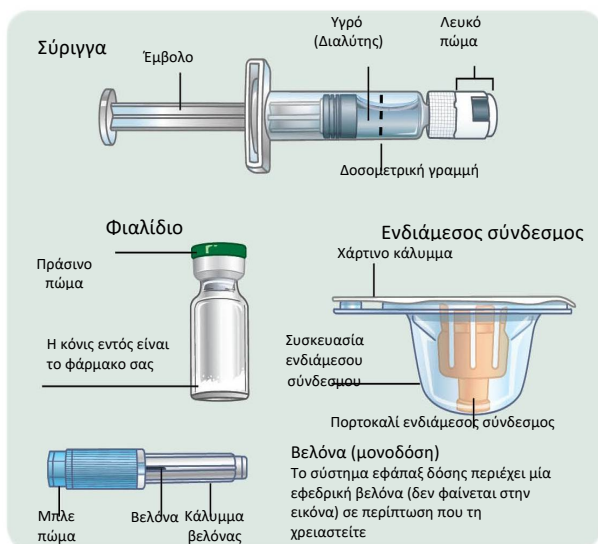
### Παρουσίαση του συστήματος χορήγησης

#### Σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσης



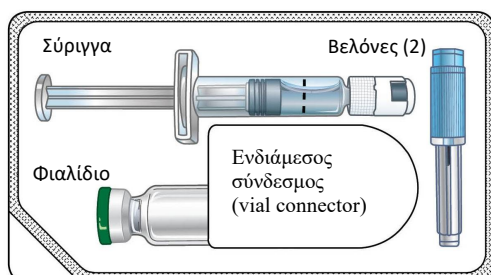
*Σηκώστε το σκέπασμα για να δείτε καλύτερα τα περιεχόμενα*

*Κρατήστε το κάλυμμα ανοιχτό για να κοιτάζετε τα περιεχόμενα καθώς διαβάζετε τα βήματα*



## Παρουσίαση του συστήματος χορήγησης

### Σύστημα εφάπαξ δόσης



### Τι περιέχει

Για να λάβετε τη σωστή δόση, διαβάστε κάθε παράγραφο, και ακολουθήστε κάθε βήμα με τη σειρά.

Ο οδηγός χρήσης περιλαμβάνει τις εξής παραγράφους:

- 1 Ξεκινώντας την προετοιμασία
- 2 Σύνδεση των επιμέρους τμημάτων
- 3 Ανάμιξη του φαρμάκου και γέμισμα της σύριγγας
- 4 Ένεση του φαρμάκου

Συχνές ερωτήσεις και απαντήσεις.

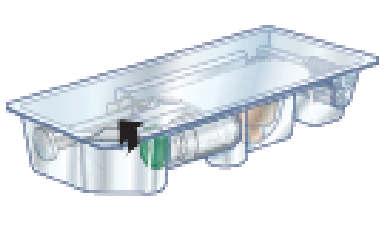
### 1. Ξεκινώντας την προετοιμασία

**1α Πάρτε ένα σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσης από το ψυγείο.**

**Προετοιμαστείτε για τη σωστή απόρριψη των χρησιμοποιημένων βελονών και σύριγγών.** Έχετε έτοιμα στη σειρά αυτά που θα χρειαστείτε για να απορρίψετε με ασφάλεια τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες.

**1β Πλύνετε τα χέρια σας.**

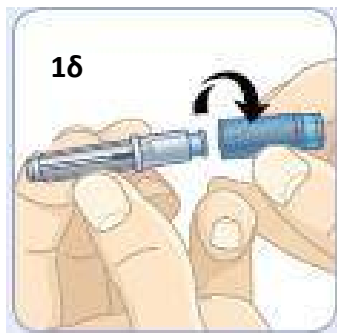
**1γ**



**Ανοίξτε το κάλυμμα με τη φορά που φαίνεται στη φωτογραφία.**

Απομακρύνετε τη σύριγγα. Το υγρό μέσα στη σύριγγα θα πρέπει να είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια. Δεν πειράζει αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα.

Τοποθετήστε τη βελόνα, τον ενδιάμεσο σύνδεσμο, το φιαλίδιο και τη σύριγγα σε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια.



**Πάρτε τη βελόνα στα χέρια σας και στρίψτε για να αφαιρέσετε το μπλε πώμα.**

Ακουμπήστε κάτω την καλυμμένη βελόνα. Η βελόνα είναι τώρα έτοιμη. Θα τη χρειαστείτε αργότερα.

Υπάρχει και μια εφεδρική βελόνα σε περίπτωση που τη χρειαστείτε.



**Σηκώστε το φιαλίδιο.**

**Χτυπήστε αρκετές φορές το φιαλίδιο σε σκληρή επιφάνεια για να ξεκολλήσει η σκόνη από τα τοιχώματα.**



**Αφαιρέστε το πράσινο πώμα με τον αντίχειρά σας.**

Ακουμπήστε κάτω το φιαλίδιο.

**2. Σύνδεση των επιμέρους τμημάτων**



**Πάρτε τη συσκευασία του ενδιάμεσου συνδέσμου και αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα. Μην ακουμπήσετε τον πορτοκαλί ενδιάμεσο σύνδεσμο που βρίσκεται μέσα.**



**Κρατήστε τη συσκευασία του ενδιάμεσου συνδέσμου.**

**Με το άλλο χέρι, κρατήστε το φιαλίδιο.**



**Πιέστε σταθερά το πάνω μέρος του φιαλιδίου μέσα στον πορτοκαλί ενδιάμεσο σύνδεσμο.**





**Σηκώστε το φιαλίδιο και μαζί του τον πορτοκαλί ενδιάμεσο σύνδεσμο που είναι τώρα προσαρμοσμένος πάνω στο φιαλίδιο.**



**Το φιαλίδιο θα πρέπει να φαίνεται τώρα έτσι.**

Ακουμπήστε το κάτω για να το χρησιμοποιήσετε αργότερα.



**Πάρτε τη σύριγγα με το ένα σας χέρι.**

**Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε σταθερά τα 2 γκρι τετράγωνα στο λευκό πώμα.**

**2ζ**



**Αποσπάστε το πώμα.**

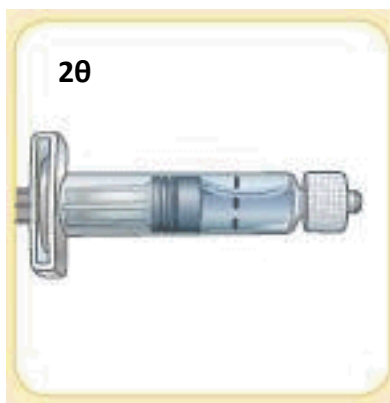
**Προσέξτε να μη σπρώξετε κατά λάθος προς τα μέσα το έμβολο.**

**Το πώμα αποσπάται όπως ακριβώς θα σπάγατε ένα κλαράκι.**



**Το αποσπασμένο πώμα θα φαίνεται έτσι.**

Δεν θα χρειαστείτε άλλο το πώμα, μπορείτε να το πετάξετε.

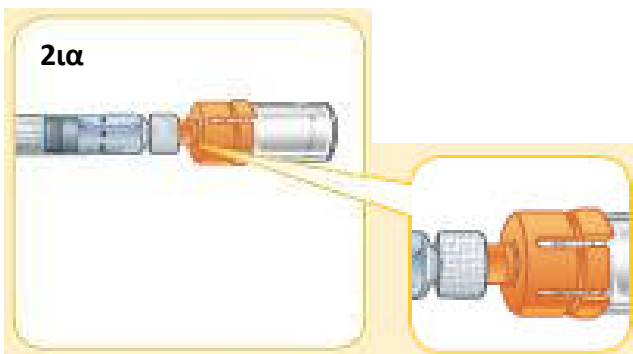


**Η σύριγγα τώρα πρέπει να φαίνεται έτσι.**



**Τώρα, πάρτε το φιαλίδιο με τον πορτοκαλί ενδιάμεσο σύνδεσμο προσαρμοσμένο.**

**Περιστρέψτε τον πορτοκαλί ενδιάμεσο σύνδεσμο στη σύριγγα έως ότου εφαρμόσει.** Καθώς περιστρέφετε, φροντίστε να κρατάτε τον πορτοκαλί σύνδεσμο. Μη σφίξετε υπερβολικά. Προσέξτε να μη σπρώξετε το έμβολο προς τα μέσα.

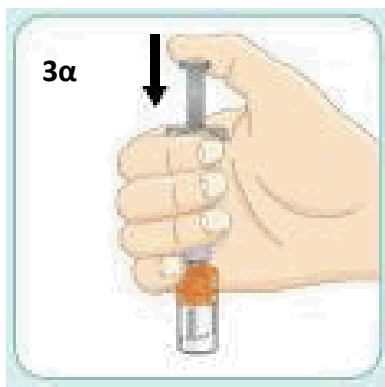


**Τα συνδεδεμένα μέρη τώρα θα πρέπει να φαίνονται έτσι.**

### **3. Ανάμιξη του φαρμάκου και γέμισμα της σύριγγας**

#### **ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:**

**Κατά τα επόμενα βήματα, θα αναμίξετε το φάρμακο και θα γεμίσετε τη σύριγγα. Μόλις αναμίξετε το φάρμακο, θα πρέπει να το ενέσετε αμέσως. Δεν πρέπει να κρατήσετε το αναμεμιγμένο φάρμακο για να το ενέσετε αργότερα.**



**Με τον αντίχειρά σας, πιέστε προς τα κάτω το έμβολο έως ότου σταματήσει.  
Μην μετακινήσετε τον αντίχειρά σας.**

Μπορεί να νιώθετε το έμβολο να αναπηδά λίγο προς τα πίσω.



**Συνεχίστε να πιέζετε με τον αντίχειρά σας προς τα κάτω το έμβολο και ανακινήστε έντονα.  
Συνεχίστε να ανακινείτε έως ότου το υγρό και η κόνις αναμιχθούν καλά.**

Μην ανησυχείτε ότι το φιαλίδιο μπορεί να μετακινηθεί. Ο πορτοκαλί ενδιάμεσος σύνδεσμος θα το κρατήσει προσαρτημένο στη σύριγγα.

**Ανακινήστε έντονα όπως θα ανακινούσατε ένα μπουκάλι σάλτσας με λάδι και ξύδι για τη σαλάτα.**



**Όταν το φάρμακο αναμιχθεί καλά, θα πρέπει να φαίνεται θολό.**



**Αν βλέπετε σωματίδια από ξηρή κόνι στα τοιχώματα ή τον πάτο του φιαλιδίου, τότε το φάρμακο ΔΕΝ έχει αναμιχθεί καλά.**

**Ανακινήστε ξανά και έντονα έως ότου αναμιχθεί καλά.**

Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο με τον αντίχειρά σας ενώ ανακινείτε.

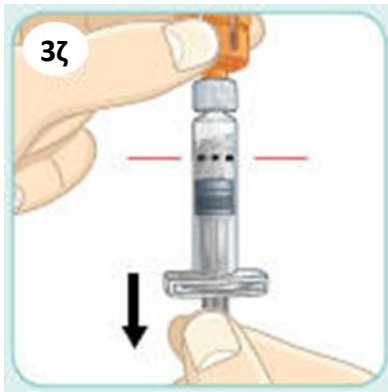


**Τώρα, κρατήστε το φιαλίδιο με τέτοιο τρόπο ώστε η σύριγγα να δείχνει προς τα πάνω. Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο προς τα μέσα με τον αντίχειρά σας μέχρι να σταματήσει και κρατήστε το σταθερό εκεί.**



**Χτυπήστε απαλά το φιαλίδιο με το άλλο χέρι. Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο προς τα μέσα με τον αντίχειρα έτσι ώστε να παραμένει σταθερά στη θέση του.**

Το χτύπημα βοηθά το φάρμακο να πέσει προς τα κάτω στις πλευρές του φιαλιδίου. Δεν πειράζει αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα.



**Τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω πέρα από τη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή.**

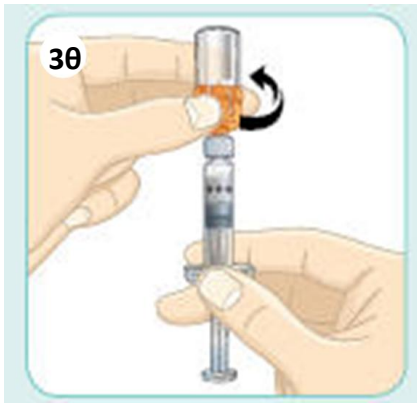
Με αυτόν τον τρόπο αποσύρετε το φάρμακο από το φιαλίδιο στη σύριγγα. Μπορεί να δείτε φυσαλίδες αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μια μικρή ποσότητα υγρού μπορεί να απομείνει στα τοιχώματα του φιαλιδίου. Αυτό είναι επίσης φυσιολογικό.



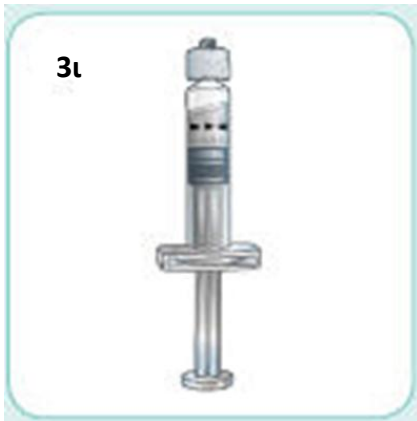
**Κρατήστε το έμβολο στη θέση του με το ένα χέρι, έτσι ώστε να μην κινείται.**





Με το άλλο χέρι, περιστρέψτε τον πορτοκαλί ενδιάμεσο σύνδεσμο για να τον αφαιρέσετε.

Αφού αφαιρέσετε τον ενδιάμεσο σύνδεσμο, προσέξτε να μην πιέσετε κατά λάθος το έμβολο.

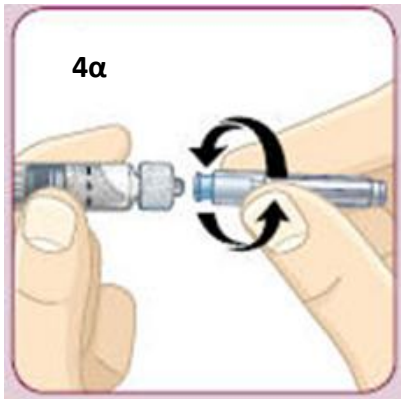


Η σύριγγα θα πρέπει τώρα να φαίνεται έτσι.

4. Ένεση του φαρμάκου

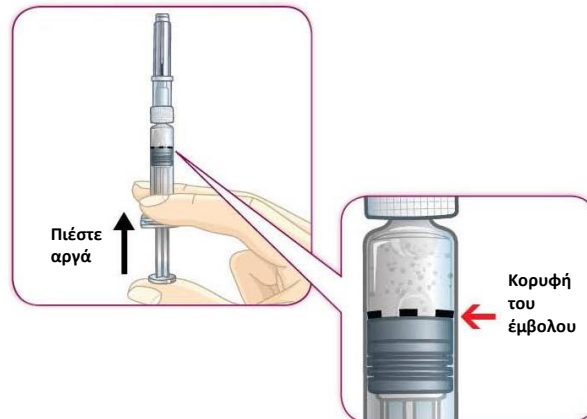
**ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:**

Διαβάστε προσεκτικά τα επόμενα βήματα και δείτε προσεκτικά τις εικόνες. Αυτό θα σας βοηθήσει να λάβετε τη σωστή δόση φαρμάκου.



**Περιστρέψτε τη βελόνα πάνω στη σύριγγα έως ότου βιδώσει.** Μην αφαιρέσετε ακόμη το κάλυμμα της βελόνας.  
Προσέξτε να μην πιέσετε το έμβολο προς τα μέσα.

**4β**



**Σπρώξτε αργά το έμβολο προς τα μέσα έτσι ώστε η κορυφή του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή.**  
Στη συνέχεια, πάρτε τον αντίχειρά σας από το έμβολο.

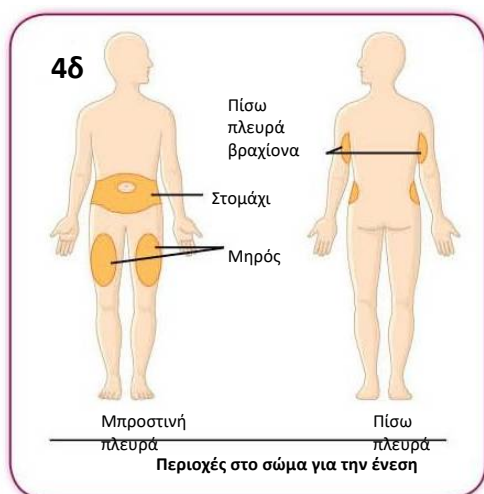
**Είναι σημαντικό να σταματήσετε να σπρώχνετε σε αυτό το σημείο, αλλιώς θα σπαταλήσετε φάρμακο και δεν θα λάβετε τη σωστή δόση.**



Η κορυφή του εμβόλου πρέπει να παραμείνει στο ίδιο επίπεδο με τη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή καθώς εσείς θα ακολουθείτε τα επόμενα βήματα. Αυτό θα σας βοηθήσει να λάβετε τη σωστή δόση φαρμάκου.

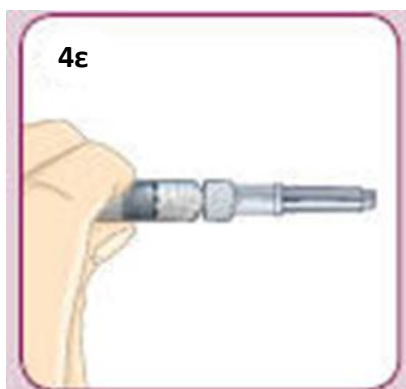
#### ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:

Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές φυσαλίδες αέρα στο μίγμα.  
Οι φυσαλίδες αέρα δεν θα σας βλάψουν, ούτε θα επηρεάσουν τη δόση σας.

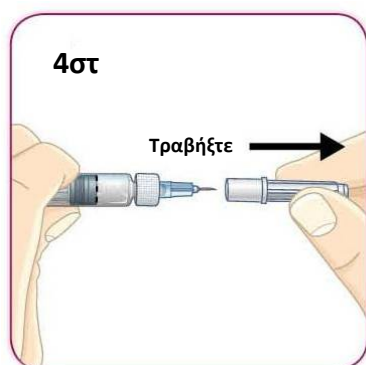


Μπορείτε να χορηγείτε κάθε δόση του φαρμάκου στη στομαχική περιοχή (κοιλιά), στο μηρό σας ή στην πίσω πλευρά του βραχίονα σας.

Μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματός σας κάθε εβδομάδα. Ωστόσο, φροντίστε να επιλέγετε διαφορετική θέση ένεσης σε αυτή την περιοχή.



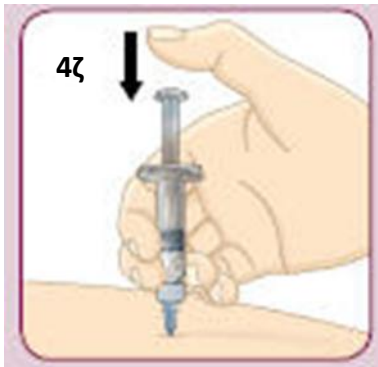
**Κρατήστε τη σύριγγα, με το χέρι σας κοντά στη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή.**



**Τραβήξτε προς τα έξω το κάλυμμα της βελόνας.**  
**Μην το περιστρέψετε.**

Προσέξτε να μη σπρώξετε το έμβολο προς τα μέσα.

Μόλις αφαιρέσετε το κάλυμμα, μπορεί να δείτε 1 ή 2 σταγόνες υγρού. Αυτό είναι φυσιολογικό.



Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την τεχνική ένεσης που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας ή η ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια.  
 Θυμηθείτε: Πρέπει να κάνετε την ένεση Bydureon αμέσως μόλις έχετε ολοκληρώσει την ανάμιξη.

**Εισάγετε τη βελόνα μέσα στο δέρμα σας (υποδόρια). Για να ενέσετε την πλήρη δόση σας, πιέστε προς τα κάτω το έμβολο με τον αντίχειρά σας έως ότου σταματήσει.**

Αποσύρετε τη βελόνα.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών εντός της συσκευασίας (παράγραφος 3) για το τι πρέπει να κάνετε αν δεν είστε σίγουροι ότι λάβατε την πλήρη δόση.

**4η. Απορρίψτε τη σύριγγα με την καλυμμένη βελόνα εφαρμοσμένη, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας. ΜΗΝ προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το καπάκι ή να επαναχρησιμοποιήσετε τη βελόνα.**

Δεν χρειάζεται να αποθηκεύσετε κανένα τμήμα. Κάθε σύστημα χορήγησης εφάπαξ δόσης έχει όλα όσα χρειάζεστε για την εβδομαδιαία σας δόση Bydureon.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στις αποχετεύσεις ή μαζί με τα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς πρέπει να απορρίπτετε τα φάρμακα που δεν χρειάζεστε πλέον. Τα μέτρα αυτά θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**Όταν θα έρθει η ώρα για την επόμενη εβδομαδιαία δόση σας, ξεκινήστε ξανά από το βήμα 1.**

#### Συχνές ερωτήσεις και απαντήσεις

*Αν η ερώτησή σας αφορά:*

*Δείτε την ερώτηση υπ' αριθμόν:*

Το πόσο σύντομα πρέπει να κάνετε την ένεση μετά την ανάμιξη	1
Την ανάμιξη του φαρμάκου	2
Τις φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα	3
Την εφαρμογή της βελόνας	4
Την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας	5
Τη μη ευθυγράμμιση του εμβόλου με τη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή	6
Την αδυναμία να πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω όταν κάνετε την ένεση	7

#### Συχνές ερωτήσεις και απαντήσεις

## **1. Αφού αναμίξω το φάρμακο, πόσο μπορώ να περιμένω πριν κάνω την ένεση;**

Πρέπει να κάνετε την ένεση Bydureon αμέσως μετά την ανάμιξη. Αν δεν κάνετε αμέσως την ένεση Bydureon, το φάρμακο θα αρχίσει να σχηματίζει μικρές μάζες μέσα στη σύριγγα. Αυτές οι μάζες θα μπορούσαν να φράξουν τη βελόνα όταν κάνετε την ένεση (βλέπε ερώτηση 7).

## **2. Πώς θα ξέρω ότι το φάρμακο έχει αναμιχθεί καλά;**

Όταν το φάρμακο έχει αναμιχθεί καλά, θα πρέπει να δείχνει θολό. Δεν πρέπει να υπάρχει ξηρή κόνι στα τοιχώματα ή στον πάτο του φιαλιδίου. Αν βλέπετε ξηρή κόνι, ανακινήστε έντονα και συνεχίστε να πιέζετε προς τα μέσα το έμβολο με τον αντίχειρά σας. (Η ερώτηση αυτή σχετίζεται με τα βήματα που παρουσιάζονται στις Παραγράφους 3α έως 3δ).

## **3. Είμαι έτοιμος να κάνω την ένεση. Τι πρέπει να κάνω αν δω φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα;**

Είναι φυσιολογικό να υπάρχουν φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Οι φυσαλίδες αέρα δεν θα σας βλάψουν ούτε θα επηρεάσουν τη δόση σας. Το Bydureon ενίεται μέσα στο δέρμα σας (υποδόρια). Οι φυσαλίδες αέρα δεν αποτελούν πρόβλημα σε αυτόν τον τύπο ένεσης.

## **4. Τι πρέπει να κάνω αν δυσκολεύομαι να εφαρμόσω τη βελόνα;**

Πρώτον, βεβαιωθείτε ότι έχετε αφαιρέσει το μπλε καπάκι. Στη συνέχεια, στρίψτε τη βελόνα στη σύριγγα έως ότου βιδώσει. Για να αποφύγετε να χάσετε ποσότητα φαρμάκου, μην πιέζετε προς τα μέσα το έμβολο ενώ τοποθετείτε τη βελόνα. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις τεχνικές της ένεσης, μιλήστε με το γιατρό ή τη νοσηλεύτριά σας. (Η ερώτηση αυτή σχετίζεται με το βήμα 4α).

## **5. Τι πρέπει να κάνω αν δυσκολεύομαι να αφαιρέσω το κάλυμμα της βελόνας;**

Με το ένα χέρι, κρατήστε τη σύριγγα κοντά στη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε το κάλυμμα της βελόνας. Τραβήξτε προς τα έξω το κάλυμμα της βελόνας. Μην το στρίψετε. (Η ερώτηση αυτή σχετίζεται με το βήμα 4στ.)

## **6. Βρίσκομαι στο βήμα 4γ. Τι πρέπει να κάνω αν έχω σπρώξει την κορυφή του εμβόλου μετά τη μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή;**

Η μαύρη διακεκομμένη Δοσομετρική Γραμμή δείχνει τη σωστή δόση. Αν η κορυφή του εμβόλου έχει περάσει αυτή τη γραμμή, θα πρέπει να συνεχίσετε από το βήμα 4δ και να κάνετε την ένεση. Πριν την επόμενη ένεσή σας σε 1 εβδομάδα, διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες από το βήμα 3α έως το 4η.

## **7. Όταν κάνω την ένεση, τι πρέπει να κάνω αν δεν μπορώ να πιέσω το έμβολο μέχρι το τέλος;**

Αυτό σημαίνει ότι η βελόνα έχει φράξει. Αφαιρέστε τη βελόνα και αντικαταστήστε τη με την εφεδρική βελόνα που υπάρχει στο σύστημα χορήγησης σας. Στη συνέχεια επιλέξτε μια άλλη θέση ένεσης και ολοκληρώστε τη χορήγηση της ένεσης.

Να διαβάσετε ξανά πώς να:

- Αφαιρέσετε το μπλε καπάκι από τη βελόνα, βλέπε βήμα 1δ
- Εφαρμόσετε τη βελόνα, βλέπε βήμα 4α
- Αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας και να χορηγήσετε την ένεση, βλέπε βήματα 4ε έως 4ζ

Αν και πάλι δεν μπορείτε να σπρώξετε το έμβολο μέχρι το τέλος της διαδρομής του, αποσύρετε τη βελόνα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών (παράγραφος 3) για το τι πρέπει να κάνετε αν δεν είστε σίγουρος ότι έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση.

Για να αποφύγετε το φράξιμο της βελόνας, αναμιγνύετε πάντα το φάρμακο πολύ καλά και χορηγήστε το αμέσως μετά την ανάμιξη.

**Το Bydureon λαμβάνεται μόνο μία φορά την εβδομάδα.**

Σημειώστε στο ημερολόγιο σας ότι λάβατε σήμερα το **Bydureon** και πότε πρέπει να λάβετε την επόμενη ένεσή σας.

**Πού μπορείτε να μάθετε περισσότερα για το Bydureon**

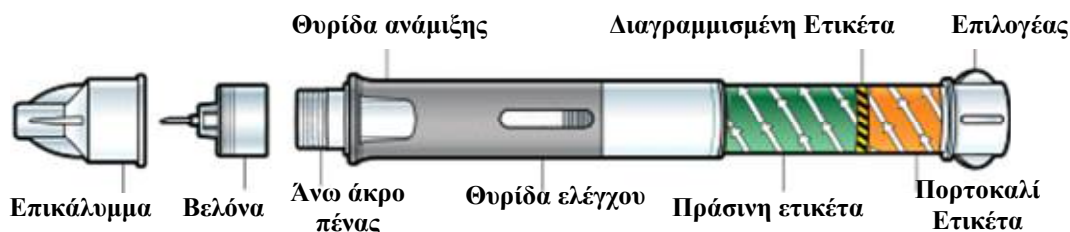
- **Μιλήστε με το γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια**
- **Διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών**

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προσεκτικά πριν από τη χρήση

**Bydureon 2 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα**

Με ποιο τρόπο θα χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα Bydureon



Πριν από τη χρήση της πένα, συνιστάται η εκπαίδευσή σας από έναν γιατρό ή μια ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια για τη σωστή της χρήση.

Εκτός εάν κάποιος εκπαιδευμένο πρόσωπο μπορεί να βοηθήσει στην ένεση αυτού του φαρμάκου, δε συνιστάται για άτομα που είναι τυφλά ή δεν βλέπουν καλά.

### Βήμα 1: Προετοιμάστε την πένα σας

#### A. Αφήστε την πένα να ζεσταθεί.

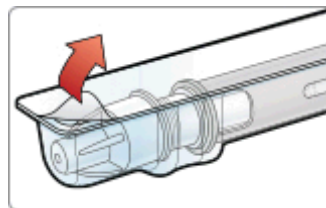
Βγάλτε μια πένα από το ψυγείο και αφήστε την σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 15 λεπτά. ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε μια πένα μετά την ημερομηνία λήξης.



Πλύντε τα χέρια σας ενώ η πένα ζεσταίνεται.

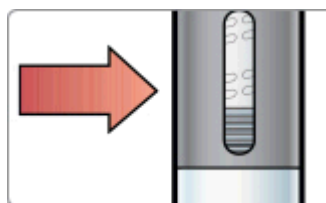
#### B. Ανοίξτε τη θήκη,

αφαιρώντας το κάλυμμα από τη γωνία. Στη συνέχεια αφαιρέστε την πένα και τη βελόνα. ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε την πένα ή τη βελόνα σας εάν υπάρχουν σπασμένα τμήματα ή λείπουν τμήματα.



#### Γ. Ελέγξτε το υγρό,

από τη θυρίδα ελέγχου. Πρέπει να είναι διαυγές και ελεύθερο σωματιδίων. Είναι φυσιολογικό να βλέπετε φυσαλίδες στο υγρό.



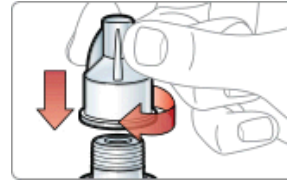


- Δ. **Αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα,**  
από το επικάλυμμα της βελόνας.



- Ε. **Προσαρτήστε τη βελόνα στην πένα**

πιέζοντας και βιδώνοντας στο άνω άκρο της πέννας μέχρι να είναι σφιχτή. **ΜΗΝ** αφαιρέσετε ακόμη το επικάλυμμα της βελόνας.

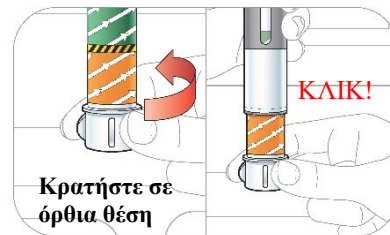


**ΜΗΝ προχωρήσετε εκτός εάν η βελόνα είναι προσαρτημένη**

## Βήμα 2: Αναμίξτε τη δόση σας

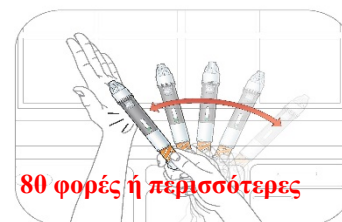
- Α. **Συνδυάστε το φάρμακο.**

Ενώ κρατάτε την πένα σε όρθια θέση με το επικάλυμμα της βελόνας στην κορυφή, περιστρέψτε **αργά** τον επιλογέα με φορά αντίθετη εκείνης των δεικτών του ρολογιού. **ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ** όταν ακούσετε το κλικ και η πράσινη ετικέτα εξαφανιστεί.



- Β. **Κτυπήστε έντονα την πένα για την ανάμιξη του περιεχομένου.**

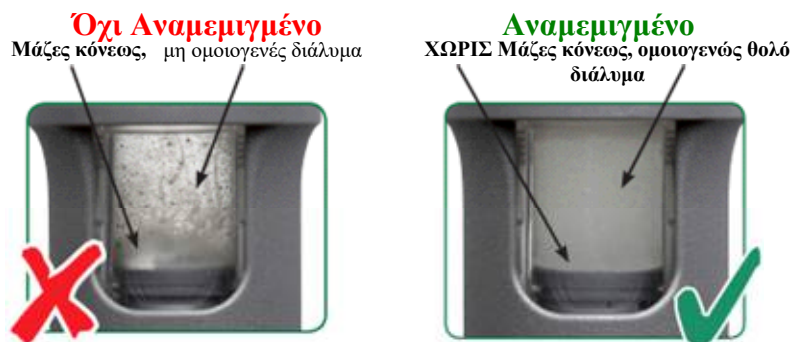
- Κρατήστε την πένα από το άκρο με την πορτοκαλί ετικέτα και **κτυπήστε την πένα έντονα έναντι της παλάμης του χεριού σας.**
- **ΧΩΡΙΣ** να περιστρέψετε τον επιλογέα, **ΠΕΡΙΣΤΡΕΨΤΕ** την πένα μετά από λίγα κτυπήματα τη φορά.
- Κτυπήστε την προγεμισμένη πένα μέχρι να σχηματιστεί ένα ομοιογενώς θολό υγρό χωρίς μάζες κόνεως.
- Μπορεί να χρειαστεί να τη κτυπήσετε 80 φορές ή περισσότερες.



- Γ. **Ελέγξτε το εναιώρημα.**

**Κρατήστε την πένα απέναντι από το φως και παρατηρήστε μέσα από τις δύο πλευρές της**

**Θυρίδας ανάμιξης.** Το διάλυμα δεν πρέπει να έχει **KAMIA MAZA KONEΩΣ** και πρέπει να είναι ομοιογενώς θολό.



Για να πάρετε την πλήρη δόση σας το φάρμακο πρέπει να έχει αναμιχθεί καλά.

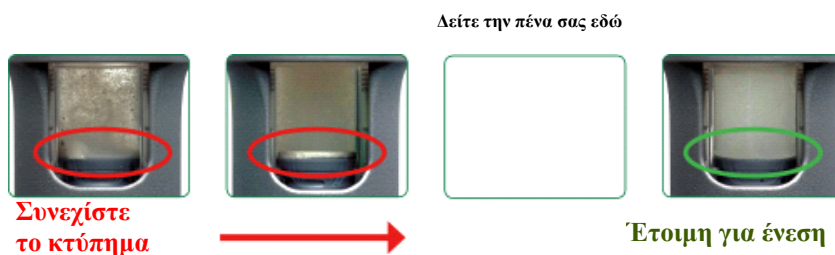
Εάν δεν έχει αναμιχθεί καλά, κτυπήστε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και πιο έντονα.



**ΜΗΝ προχωρήσετε εκτός εάν το φάρμακό σας έχει αναμιχθεί καλά**

Για να πάρετε την πλήρη δόση σας, το φάρμακο πρέπει να έχει αναμιχθεί καλά. Εάν δεν έχει αναμιχθεί καλά, κτυπήστε για μεγαλύτερο διάστημα και πιο έντονα. Είναι φυσιολογικό να δείτε φυσαλίδες αέρα στο υγρό και δεν θα προκαλέσουν καμία βλάβη.

- Δ. Συγκρίνετε και τις δύο πλευρές της θυρίδας ανάμιξης με τις παρακάτω φωτογραφίες κρατώντας την πένα μπροστά από τη σελίδα. Προσέξτε την **κάτω επιφάνεια**. Εάν δεν δείτε **μάζες κόνεως** είστε έτοιμος/η να κάνετε την ένεση.

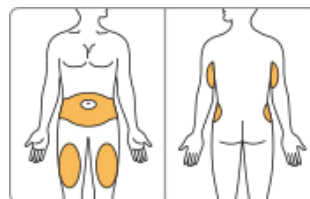


### Βήμα 3: Κάνετε την ένεση

**ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ** Αφού το φάρμακο αναμιχθεί καλά, πρέπει να κάνετε την ένεση αμέσως. Δεν μπορείτε να την αποθηκεύσετε για να τη χρησιμοποιήσετε αργότερα.

- Α. Επιλέξτε το σημείο της ένεσης,

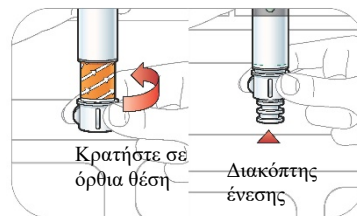
είτε στο στομάχι, είτε στο μηρό, ή στο πίσω μέρος του βραχίονα. Κάθε εβδομάδα μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή του σώματος αλλά να επιλέγετε διαφορετικό σημείο για την ένεση στην



ίδια περιοχή. **Καθαρίστε απαλά την περιοχή** με σαπούνι και νερό ή ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.

- B. Περιστρέψτε τον επιλογέα για να αποδεσμεύσετε τον διακόπτη της ένεσης.**

Ενώ κρατάτε την πένα σε όρθια θέση, περιστρέψτε τον επιλογέα μέχρι να εξαφανιστεί η πορτοκαλί ετικέτα και να αποδεσμευτεί ο διακόπτης της ένεσης. **ΜΗΝ** πιέσετε ακόμη το διακόπτη.



- Γ. Αφαιρέστε το επικάλυμμα της βελόνας,** τραβώντας την. **ΜΗΝ** περιστρέφετε. Μπορεί να δείτε λίγες σταγόνες υγρού στη βελόνα ή στο επικάλυμμα.



- Δ. Κάνετε την ένεση.**

Εισάγετε τη βελόνα στο δέρμα σας (υποδόρια). Πιέστε το διακόπτη της ένεσης με τον αντίχειρα μέχρι να ακούσετε κλικ. **Κρατήστε για 10 δευτερόλεπτα** για να διασφαλίσετε ότι πήρατε την πλήρη δόση.



- Ε. Απορρίψτε την πένα σας με κατάλληλο τρόπο,**

με τη βελόνα προσαρτημένη, σε περιέκτη ανθεκτικό στη διάτρηση. **ΜΗΝ** προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το επικάλυμμα ή να επαναχρησιμοποιήσετε τη βελόνα.



### Συχνές Ερωτήσεις και Απαντήσεις

- 1. Πώς θα γνωρίζω ότι το φάρμακο έχει αναμιχθεί καλά;**

Το φάρμακο έχει αναμιχθεί καλά όταν το υγρό φαίνεται θολό και από τις δύο πλευρές της θυρίδας. Δεν πρέπει να βλέπετε καμία μάζα ξηρής κόνεως στο υγρό. Μπορεί να βοηθήσει να κρατήσετε την πένα απέναντι από το φως για να παρατηρήσετε τη θυρίδα. Εάν παρατηρήσετε μάζες ξηρής κόνεως οποιουδήποτε μεγέθους, συνεχίστε να κτυπάτε έντονα την πένα έναντι της παλάμης του χεριού σας μέχρι να γίνει η ανάμιξη.

**2. Αντιμετωπίζω προβλήματα με την ανάμιξη της δόσης μου. Τι πρέπει να κάνω;**

Να διατηρείτε υπόψη σας ότι προτού προετοιμάσετε τη δόση σας, πρέπει να αφήνετε την πένα εκτός ψυγείου για τουλάχιστον 15 λεπτά. Με αυτόν τον τρόπο θα ζεσταθεί η πένα στη θερμοκρασία δωματίου. Θα είναι ευκολότερη η ανάμιξη του φαρμάκου εάν η πένα έχει θερμοκρασία δωματίου.

Βεβαιωθείτε ότι κρατάτε την πένα στο άκρο με τον επιλογέα και την πορτοκαλί ετικέτα. Θα σας βοηθήσει να κρατήσετε την πένα καλύτερα και να την κτυπήσετε πιο έντονα έναντι της παλάμης σας.

Μπορεί επίσης να βοηθήσει να κτυπήσετε τη θυρίδα ανάμιξης και από τις δύο πλευρές έναντι της παλάμης σας. Εάν δείτε οποιεσδήποτε μάζες σώματος, συνεχίστε να κτυπάτε.

**3. Αφού αναμιχθεί το φάρμακο, πόσο μπορώ να περιμένω προτού να κάνω την ένεση;**

Πρέπει να κάνετε την ένεσή σας αμέσως μετά την ανάμιξη. Εάν δεν κάνετε την ένεσή σας αμέσως, μπορεί να σχηματισθούν μικρές μάζες κόνεως στην πένα και να μην πάρετε την πλήρη σας δόση.

**4. Είμαι έτοιμος/η να ενέσω τη δόση μου. Τι πρέπει να κάνω αν δω φυσαλίδες στην πένα;**

Είναι φυσιολογική η παρουσία φυσαλίδων στην πένα. Η ένεση γίνεται στο δέρμα σας (υποδόρια). Οι φυσαλίδες αέρα δεν θα προκαλέσουν βλάβη ή επηρεάσουν τη δόση σας με αυτόν τον τύπο της ένεσης.

**5. Τι πρέπει να κάνω εάν δεν μπορώ να πιέσω πλήρως το διακόπτη της ένεσης ενώ προσπαθώ να κάνω την ένεσή μου;**

Ελέγξτε ότι έχετε βιδώσει πλήρως τη βελόνα της πέννας. Επίσης βεβαιωθείτε ότι περιστρέψατε τον επιλογέα μέχρι που σταμάτησε, η πορτοκαλί ετικέτα εξαφανίστηκε και εμφανίζεται ο διακόπτης της ένεσης.

Εάν δεν μπορείτε ακόμη να πιέσετε το πλήκτρο προς τα μέσα, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η βελόνα είναι βουλωμένη. Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας και αντικαταστήστε την με την εφεδρική βελόνα από το κουτί. Ανατρέξτε στις οδηγίες προσάρτησης της βελόνας. Στη συνέχεια επιλέξτε ένα διαφορετικό σημείο για την ένεση και ολοκληρώστε την πραγματοποίηση της ένεσης.

Σε περίπτωση που δεν μπορείτε ακόμη να πιέσετε πλήρως το διακόπτη, αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας. Χρησιμοποιήστε έναν περιέκτη ανθεκτικό στη διάτρηση για να απορρίψετε την πένα με τη βελόνα ακόμη προσαρτημένη.

**6. Πώς θα γνωρίζω ότι έλαβα την πλήρη δόση μου;**

Για να βεβαιωθείτε ότι πήρατε την πλήρη δόση σας, πιέστε το διακόπτη της ένεσης με τον αντίχειρά σας μέχρι να ακούσετε κλικ. Μετά το κλικ, συνεχίστε να διατηρείτε τη βελόνα μέσα στο δέρμα σας για 10 δευτερόλεπτα. Θα επιτρέψει την ύπαρξη επαρκούς χρόνου ώστε όλο το φάρμακο από την πένα να περάσει κάτω από το δέρμα σας.

**7. Πώς απορρίπτω την πένα Bydureon;**

Θα χρειαστείτε έναν περιέκτη ανθεκτικό στη διάτρηση που είναι αρκετά μεγάλος για να χωρέσει όλη την πένα με προσαρτημένη τη χρησιμοποιημένη βελόνα. Βεβαιωθείτε ότι ο περιέκτης έχει καπάκι. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε έναν περιέκτη αποβλήτων βιολογικού

κινδύνου, κάποιον άλλο πλαστικό περιέκτη ή έναν μεταλλικό περιέκτη. Δεν περιλαμβάνεται περιέκτης στο κουτί.

Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε με ασφάλεια τον περιέκτη με τις χρησιμοποιημένες πένες και βελόνες. Μην απορρίπτετε τον περιέκτη στα σκουπίδια.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Διαβάστε αυτές τις οδηγίες προσεκτικά πριν από τη χρήση  
Διαβάστε επίσης το Φύλλο Οδηγιών μέσα στο κουτί σας

**Bydureon 2 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εξενατίδη**

Εφάπαξ εβδομαδιαίως

Για υποδόρια χρήση μόνο

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εφάπαξ δόσεων

**BCise είναι η ονομασία της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας που χρησιμοποιείται για την ένεση του φαρμάκου σας Bydureon.**



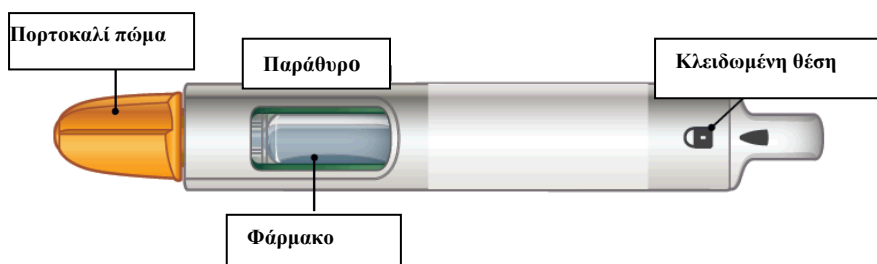
Πριν Αρχίσετε:

Το Bydureon BCise συσκευή τύπου πένας:

- Είναι μίας χρήσης, σταθερής δόσης συσκευή τύπου πένας, η οποία ενίει αυτόματα το φάρμακό σας.
- Είναι σε κλειδωμένη θέση πριν τη χρησιμοποιήσετε. Μην ξεκλειδώσετε τη συσκευή τύπου πένας, μέχρι να είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.
- Η βελόνα είναι κρυμμένη. Δεν τη βλέπετε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη χρήση της συσκευής τύπου πένας.
- **Μην** χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πένας, εάν κάποια μέρη φαίνονται να είναι σπασμένα ή κατεστραμμένα.
- Φυλάσσετε σε επίπεδη θέση στο ψυγείο μεταξύ 2°C έως 8°C.
- Το Bydureon BCise συσκευή τύπου πένας **δεν** πρέπει να χρησιμοποιείται από άτομα που είναι τυφλά ή δεν μπορούν να δουν καλά, εκτός αν κάποιο άλλο άτομο που είναι εκπαιδευμένο στη χρήση αυτής της συσκευής μπορεί να βοηθήσει.
- Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένας και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.

## Πριν τη Χρήση

Ο γιατρός ή η ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια πρέπει να σας δείξουν πώς να χορηγείτε με ένεση αυτό το φάρμακο πριν το χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά



## Εικόνα Α

### Αναλώσιμα που απαιτούνται για να χορηγήσετε την ένεσή σας

- Bydureon BCise συσκευή τύπου πέννας • Τολύπιο αλκοόλης • Μία καθαρή, επίπεδη επιφάνεια • Δοχείο ανθεκτικό στη διάτρηση (βλέπε οδηγίες «απόριψης» στο τέλος αυτών των οδηγιών)

### ΒΗΜΑ 1: Προετοιμασία για την ένεση

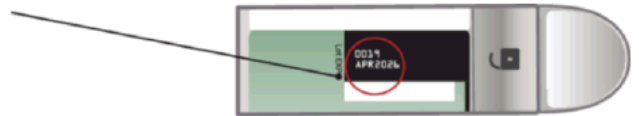
- A. Αφήστε τη συσκευή τύπου πέννας να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.** Βγάλτε 1 συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο και αφήστε τη να παραμείνει σε επίπεδη θέση για 15 λεπτά. Το Bydureon BCise συσκευή τύπου πέννας μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου έως 4 εβδομάδες.

ΠΕΡΙΜΕΝΕΤΕ



Εικόνα Β

- B. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (επισημαίνεται ως EXP) που είναι τυπωμένη στην ετικέτα της συσκευής τύπου πέννας.** Μην χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πέννας μετά την ημερομηνία λήξης.



Εικόνα Γ

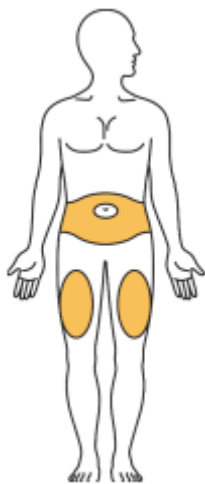
- Γ. Πλύντε τα χέρια σας.**

- Δ. Επιλέξτε το σημείο για την ένεσή σας**

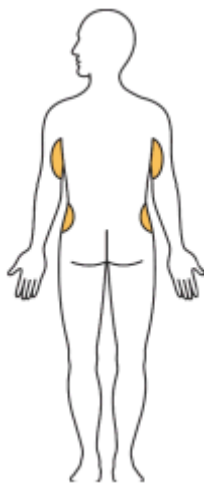
Είτε στην κοιλιά, τον μηρό είτε στην πίσω πλευρά του άνω μέρους του βραχίονα, βλέπε Εικόνα Δ.

Κάθε εβδομάδα μπορείτε να χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή στο σώμα σας, αλλά να επιλέγετε μία διαφορετική θέση ένεσης στην περιοχή αυτή στο σώμα σας.

Καθαρίστε την περιοχή με ένα τολύπιο αλκοόλης.



Μπροστινή  
πλευρά



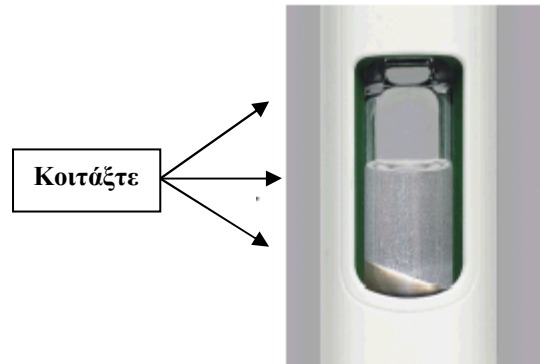
Πίσω  
πλευρά

## Εικόνα Δ

### ΒΗΜΑ 2: Αναμίξτε το φάρμακο

#### A. Κοιτάξτε το παράθυρο.

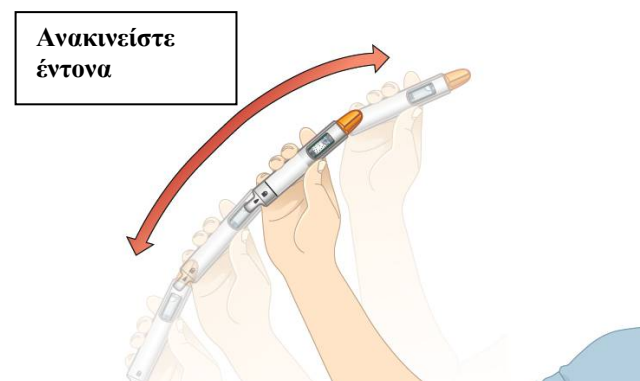
Μπορεί να παρατηρήσετε λευκό φάρμακο κατά μήκος των πλευρών, στη βάση ή την κορυφή του παραθύρου της συσκευής αυτοχορηγούμενης ένεσης. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο δεν είναι ομοιόμορφα αναμεμιγμένο.



Εικόνα Ε

#### B. Ανακινείστε τη συσκευή τύπου πένας έντονα,

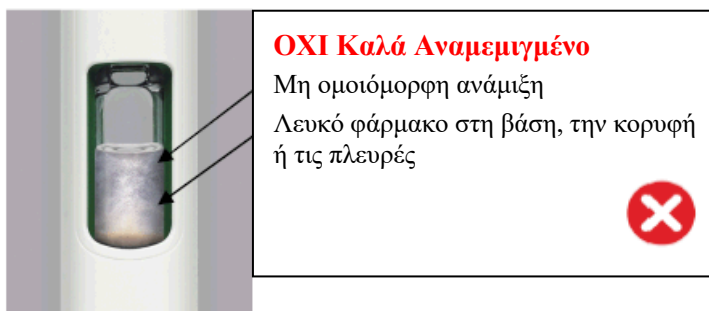
με μία κίνηση πάνω-κάτω, μέχρι το φάρμακο να αναμιχθεί ομοιόμορφα και να μην παρατηρείτε κάποιο λευκό φάρμακο κατά μήκος των πλευρών, στη βάση ή την κορυφή. Ανακινείστε για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα.



Εικόνα ΣΤ

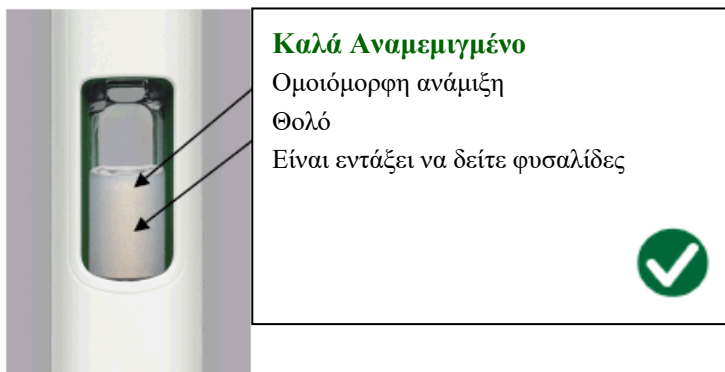
#### Γ. Ελέγξτε την ανάμιξη.

Κρατήστε τη συσκευή τύπου πένας σε κατακόρυφη θέση προς το φως και κοιτάξτε και τις δύο πλευρές και τη βάση του παραθύρου. Αν δεν έχει αναμιχθεί καλά, επαναλάβετε το Βήμα 2 και ελέγξτε ξανά.



Εικόνα Ζ





Εικόνα Η



**Μην** προχωρήσετε στο επόμενο βήμα, εάν το φάρμακο δεν είναι καλά αναμεμιγμένο. Για να λάβετε την πλήρη δόση, το φάρμακο πρέπει να είναι καλά αναμεμιγμένο και να φαίνεται θολό.

Εάν δεν είναι καλά αναμεμιγμένο, συνεχίστε να ανακινείτε έντονα.

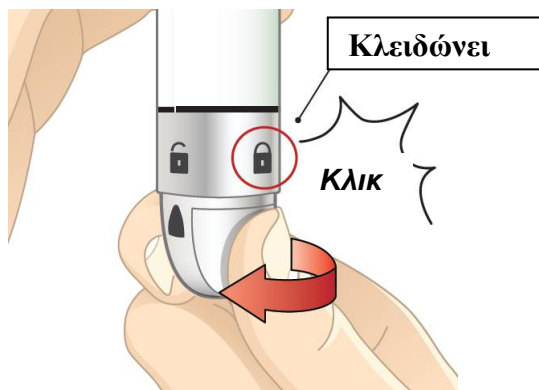
### **ΒΗΜΑ 3: Προετοιμασία της Συσκευής τύπου πένας**

**Σημαντικό:** Αφού το φάρμακο αναμιχθεί πλήρως, πρέπει να ολοκληρώσετε τα βήματα της προετοιμασίας **αμέσως** και να χορηγήσετε με ένεση για να λάβετε την πλήρη δόση. Μην το φυλάξετε για να το χρησιμοποιήσετε αργότερα.

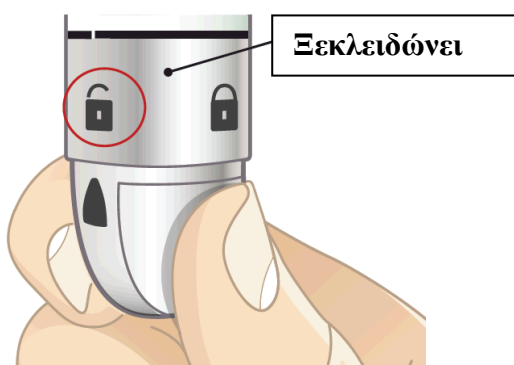
Ξεκλειδώστε τη συσκευή τύπου πένας μόνο όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε με ένεση.

#### **Α. Ξεκλειδώστε τη συσκευή τύπου πένας.**

Κρατήστε τη συσκευή τύπου πένας σε κατακόρυφη θέση ευθεία με το πορτοκαλί πόμα προς τα πάνω. Στρέψτε τη λαβή από τη θέση που Κλειδώνει σε αυτήν που Ξεκλειδώνει μέχρι να ακούσετε έναν ήχο κλικ.



Εικόνα Θ



**Εικόνα Ι**

**Β. Ενώ κρατάτε τη συσκευή τύπου πένας ευθεία σε κατακόρυφη θέση, σταθερά περιστρέψτε αριστερόστροφα το πορτοκαλί πώμα.**

- Μπορεί να χρειαστεί στρέψετε το πώμα μερικές φορές πριν χαλαρώσει (εάν ακούσετε τον ήχο κλικ, στρέψετε προς τη λάθος φορά).
- Συνεχίστε να κρατάτε τη συσκευή τύπου πένας σε κατακόρυφη θέση για να αποτρέψετε τυχόν διαρροή του φαρμάκου.
- Μετά την αφαίρεση του πώματος, θα εμφανιστεί ένα πράσινο κάλυμμα. Το πράσινο κάλυμμα κρύβει τη βελόνα.

Είναι φυσιολογικό να βλέπετε μερικές σταγόνες υγρού μέσα στο πώμα. **Μην** πωματίσετε ξανά τη συσκευή τύπου πένας.

Πετάξτε το πώμα.

Κρατήστε σε κατακόρυφη θέση & σταθερά περιστρέψτε αριστερόστροφα



**Εικόνα Κ**

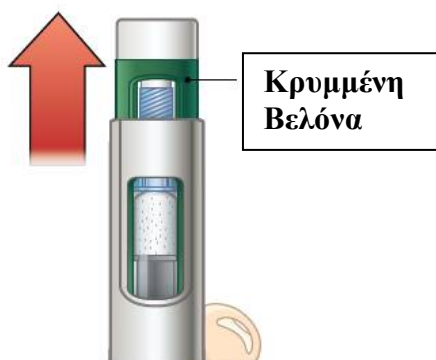
Πώμα που έχει αφαιρεθεί

**Εικόνα Λ**

Πράσινο κάλυμμα που εμφανίζεται επάνω



Εικόνα Μ



Εικόνα Ν

#### ΕΙΚΟΝΑ 4: Χορηγήστε με ένεση τη Δόση

##### A. Χορηγήστε με ένεση και κρατήστε:

- Πιέστε τη συσκευή τύπου πένας προς το δέρμα σας. Θα ακούσετε έναν ήχο «κλικ», όταν αρχίσει η ένεση.
- Συνεχίστε να κρατάτε τη συσκευή τύπου πένας προς το δέρμα για 15 δευτερόλεπτα. Αυτό γίνεται για να βεβαιωθείτε ότι θα λάβετε την πλήρη δόση.



Εικόνα Ξ

##### B. Βεβαιωθείτε ότι λάβατε την πλήρη δόση σας.

Αφού λάβετε την ένεσή σας, θα δείτε μία πορτοκαλί ράβδο στο παράθυρο. Αφού ανασηκώσετε τη συσκευή τύπου πένας από το δέρμα σας, το πράσινο κάλυμμα θα μετακινηθεί προς τα πίσω στην κατακόρυφη θέση, για να κλειδώσει πάνω στη βελόνα. Δείτε τις Συχνές Ερωτήσεις & Απαντήσεις για το τι να κάνετε εάν δεν βλέπετε την πορτοκαλί ράβδο στο παράθυρο μετά την ένεση.



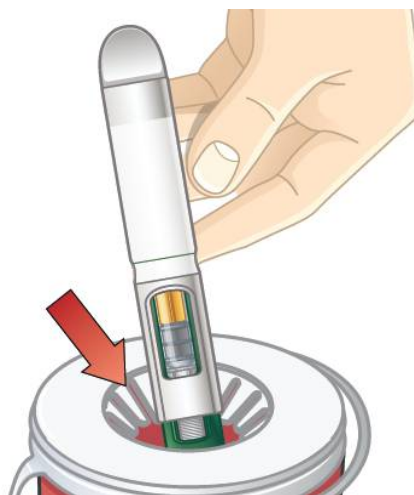
**Εικόνα Ο**

### **Γ. Απόρριψη.**

**Απορρίψτε κατάλληλα τη τύπου πένας αμέσως μετά τη χρήση**, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή της ειδικευμένης στον διαβήτη νοσηλεύτριας σας.

Θα χρειαστείτε ένα δοχείο ανθεκτικό σε διάτρηση που:

- είναι αρκετά μεγάλο ώστε να κρατάει ολόκληρη τη συσκευή τύπου πένας,
- έχει καπάκι,
- δεν παρουσιάζει διαρροή,
- είναι κατάλληλα επισημασμένο για να προειδοποιεί για επικίνδυνα απόβλητα μέσα στο δοχείο.



**Εικόνα Π**

Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο για βιολογικά απόβλητα, ένα άλλο σκληρό πλαστικό δοχείο ή ένα μεταλλικό δοχείο.

### **Συχνές Ερωτήσεις και Απαντήσεις**

#### **1. Πού είναι η βελόνα;**

Η βελόνα προσαρμόζεται στη συσκευή τύπου πένας και καλύπτεται από το πορτοκαλί πώμα. Όταν περιστρέψετε αριστερόστροφα το πορτοκαλί πώμα, το πράσινο κάλυμμα κρατάει τη βελόνα καλυμμένη μέχρι να κάνετε την ένεση.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην Εικόνα Ν στο Βήμα 3B στις Οδηγίες Χρήσης.

#### **2. Πώς μπορώ να ξέρω εάν το φάρμακο είναι πλήρως αναμεμιγμένο;**

Αφού ανακινήσετε τη συσκευή τύπου πένας, κοιτάξτε και τις δύο πλευρές του παραθύρου. Δεν πρέπει να βλέπετε κάποιο λευκό φάρμακο κατά μήκος της βάσης, της κορυφής ή των πλευρών. Εάν βλέπετε λευκό φάρμακο, δεν είναι αναμεμιγμένο. Για να αναμίξετε, ανακινήστε τη συσκευή τύπου πένας

έντονα μέχρι το λευκό φάρμακο να μην βρίσκεται πλέον στη βάση, την κορυφή ή τις πλευρές. Το φάρμακο πρέπει να φαίνεται ομοιόμορφο παντού (βλέπε Εικόνα Z και Εικόνα H, Βήμα 2Γ).

### **3. Γιατί πρέπει να κρατάω τη συσκευή τύπου πένας σε κατακόρυφη θέση ενώ αφαιρώ το πορτοκαλί πώμα;**

Κρατώντας τη συσκευή τύπου πένας με το πορτοκαλί πώμα ευθεία σε κατακόρυφη θέση προς τα πάνω, αποτρέπεται η διαρροή του φαρμάκου. Είναι φυσιολογικό να βλέπετε μερικές σταγόνες φαρμάκου στο πορτοκαλί πώμα, αφού το περιστρέψετε αριστερόστροφα.

### **4. Γιατί πρέπει να χορηγήσω με ένεση το φάρμακό μου αμέσως μετά την ανάμιξη;**

Εάν δεν χορηγήσετε με ένεση το φάρμακό σας αμέσως μετά την ανάμιξη, το φάρμακο μπορεί να διαχωριστεί και δεν θα λάβετε την πλήρη δόση σας. Μπορείτε να αναμίξετε ξανά το φάρμακό σας, εάν η συσκευή τύπου πένας είναι στη θέση κλειδώματος. Ωστόσο, αφού την ξεκλειδώσετε, πρέπει να ολοκληρώσετε αμέσως τα βήματα της προετοιμασίας και να κάνετε την ένεση για να λάβετε την πλήρη δόση. Δεν μπορείτε να το αποθηκεύσετε για μεταγενέστερη χρήση.

### **5. Πώς μπορώ να ξέρω ότι χορήγησα στον εαυτό μου την πλήρη δόση του φαρμάκου;**

Για να βεβαιωθείτε ότι έχετε πάρει την πλήρη δόση σας, πιέστε και κρατήστε τη συσκευή τύπου πένας προς το δέρμα σας.

Θα αισθανθείτε τη βελόνα να εισχωρεί στο δέρμα σας. Κρατήστε τη βελόνα προς το δέρμα σας για 15 δευτερόλεπτα. Αυτό θα επιτρέψει αρκετό χρόνο για να μεταφερθεί όλο το φάρμακο από τη συσκευή τύπου πένας κάτω από το δέρμα σας. Αφού αφαιρέσετε τη βελόνα, αναζητήστε την πορτοκαλί ράβδο στο παράθυρο ως έναν τρόπο να βεβαιωθείτε ότι χορηγήθηκε η δόση. Εάν δεν εμφανιστεί η πορτοκαλί ράβδος, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας (βλέπε παράγραφο 6 του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για μία λίστα επαφών επικοινωνίας ανά χώρα).

### **6. Γιατί πρέπει να φυλάω τις συσκευές τύπου πένας μου σε επίπεδη θέση στο ψυγείο;**

Οι συσκευές τύπου πένας που φυλάσσονται κάθετα (με τη βελόνα προς τα επάνω ή προς τα κάτω) είναι πιο δύσκολο να αναμιχθούν. Το φάρμακο μπορεί ακόμα να αναμιχθεί πλήρως, αλλά θα χρειαστεί περισσότερη ανάδευση και περισσότερο χρόνο.

### **7. Πώς μπορώ να απορρίψω το Bydureon BCise συσκευή τύπου πένας;**

Μην πετάτε τη συσκευή τύπου πένας στα οικιακά απορρίμματα. Θα χρειαστείτε ένα δοχείο ανθεκτικό σε διάτρηση, το οποίο να είναι αρκετά μεγάλο, ώστε να κρατάει ολόκληρη τη συσκευή τύπου πένας. Βεβαιωθείτε ότι το δοχείο έχει καπάκι. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο για βιολογικά απόβλητα, ένα άλλο σκληρό πλαστικό δοχείο ή ένα μεταλλικό δοχείο. Δεν περιέχεται κάποιο δοχείο στο κουτί.

Μην ανακυκλώνετε το δοχείο με τις χρησιμοποιημένες συσκευές τύπου πένας. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να το πετάξετε με ασφάλεια. Μην πετάτε το δοχείο στα οικιακά απορρίμματά σας.

### **8. Τι γίνεται αν η συσκευή δεν λειτουργεί σωστά και δεν μπορώ να την ξεκλειδώσω;**

Ανατρέξτε στις Οδηγίες Χρήσης Βήμα 3 για να επιβεβαιώσετε τη σειρά των χειρισμών, έπειτα επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας (βλέπε παράγραφο 6 του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για μία λίστα επαφών επικοινωνίας ανά χώρα). Μην προσπαθήσετε να την ξεκλειδώσετε με υπερβολική δύναμη ή εργαλεία.

### **9. Τι γίνεται αν η συσκευή δεν λειτουργεί σωστά και δεν μπορώ να αφαιρέσω το πορτοκαλί πώμα;**

Ανατρέξτε στις Οδηγίες Χρήσης Βήμα 3 για να επιβεβαιώσετε τη σειρά των χειρισμών, επίσης επιβεβαιώστε ότι η λαβή είναι εντελώς στη θέση που ξεκλειδώνει, έπειτα επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας (βλέπε παράγραφο 6 του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για μία λίστα επαφών επικοινωνίας ανά χώρα). Μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή προσπαθήσετε να αφαιρέσετε το πορτοκαλί πώμα με δύναμη.

### **10. Πού μπορώ να μάθω περισσότερα για το Bydureon BCise συσκευή τύπου πένας μου**

- Συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την ειδικευμένη στον διαβήτη νοσηλεύτρια σας
- Διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης προσεκτικά.

**Πώς να φυλάσσετε το Bydureon BCise συσκευή τύπου πέννας**

- Φυλάσσετε σε επίπεδη θέση μέσα στο ψυγείο μεταξύ 2 °C έως 8 °C.
- Κάθε συσκευή τύπου πέννας μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου που δεν υπερβαίνει τους 30°C όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες συνολικά, εάν απαιτείται.
- Φυλάσσετε στη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως μέχρι να είστε έτοιμοι να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε τη δόση σας.
- Μην χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης. Η ημερομηνία λήξης επισημαίνεται ως EXP.
- Διατηρείτε τη συσκευή τύπου πέννας καθαρή και μακριά από διαρροές.