I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg exenatidot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.

Por: fehér vagy törtfehér por.
Oldószer: átlátszó, színtelen vagy halványsárga illetve halványbarna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bydureon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél és 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél javallott a glykaemiás kontroll javítására, más, glükózszintcsökkentő gyógyszerekkel, köztük bázisinzulinnal kombinációban, amikor az alkalmazott kezelés, a diéta és a testmozgás együtt nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

A kombinációs kezelésekkel, a glykaemiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatásokkal, valamint a vizsgált populációkkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket, lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

<u>Adagolás</u>
Az ajánlott adag 2 mg exenatid hetente egyszer.

Azok a betegek, akik az azonnali hatóanyagleadású exenatidról (Byetta) térnek át az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (Bydureon vagy Bydureon BCise) alkalmazására, a vércukorszint átmeneti emelkedését észlelhetik, amely általában javul a kezelés elindítását követő első két héten belül. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerek esetében (Bydureon vagy Bydureon BCise) át lehet állítani a betegeket az egyikről a másikra, a vércukor-koncentrációra gyakorolt, várható jelentős hatás nélkül.

Ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a korábbi metformin- és/vagy tiazolidindion terápia kiegészítéseként kerül alkalmazásra, a metformin- és/vagy tiazolidindion aktuális adagja folytatható. Ha a szulfonilurea terápia kiegészítéseként kerül bevezetésre, a hypoglykaemia kockázata csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése mérlegelendő (lásd 4.4 pont). A tiazolidindionnal kombinált kezelést kizárólag felnőtt betegeknél vizsgálták.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot heti egy alkalommal kell alkalmazni, minden héten ugyanazon a napon. A heti egyszeri adagolás napja szükség esetén megváltoztatható, amennyiben a legutolsó dózist legalább 3 nappal megelőzően adták be. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid bármelyik napszakban alkalmazható, étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Ha egy adag kimarad, azt amilyen hamar csak megvalósítható, be kell adni, feltéve, ha a következő, szokásosan tervezett dózis 3 napon vagy még hosszabb időn belül esedékes. Ezt követően a beteg visszatérhet a szokásos, heti egyszeri adagolási rendhez.

Ha egy adag kimarad, és a következő, szokásosan tervezett dózis 1 vagy 2 napon belül esedékes, a betegnek nem szabad beadnia az elfelejtett adagot, ehelyett a következő, szokásosan tervezett adagolási napon folytassa az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazását.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem igényli a vércukorszint addig megszokotthoz képest további önellenőrzését. A szulfonilurea és az inzulin dózisának beállításához azonban szükség van a vércukorszint önellenőrzésére, különösen az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés megkezdésekor és az inzulinadag csökkentésekor. Az inzulinadagot ajánlott fokozatosan csökkenteni.

Amennyiben az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés leállítása után másik vércukorszint-csökkentő kezelést indítanak el, a gyógyszer tartós felszabadulását figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis életkortól függő módosítása. Mindazonáltal, mivel a vesefunkció az életkor előrehaladtával általában romlik, figyelembe kell venni a beteg vesefunkcióját (lásd *Vesekárosodás*) (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegség vagy súlyos vesekárosodás (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/min) esetén (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az adagot nem szükséges módosítani májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges a dózis módosítása. A 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a beteg saját magának adja be. Minden készletet csak egy személy alkalmazhat és a készlet csak egyszeri használatra alkalmas.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazásának elkezdése előtt feltétlenül ajánlott, hogy az egészségügyi szakemberek oktassák ki erről a betegeket és gondozóikat. Gondosan követni kell a dobozban található „Használati útmutató”-t.

Minden adagot subcutan injekcióként kell beadni a hasba, a combba vagy a felkar hátsó részébe, közvetlenül a pornak az oldószerben való szuszpendálását követően.

Inzulinnal együtt alkalmazva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és az inzulint két külön injekcióban kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti szuszpendálására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a „Használati útmutató”-ban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem helyettesíti az inzulint. Inzulinfüggő betegeknél az inzulinkezelés hirtelen megszakítása vagy az inzulinadag gyors csökkentése után diabeteses ketoacidosist jelentettek (lásd 4.2 pont).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot nem szabad intravénás vagy intramuscularis injekció formájában alkalmazni.

Vesekárosodás
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő dializált betegeknél az azonnali hatóanyagleadású exenatid egyes adagjai fokozták a gastrointestinalis mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát, ezért az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 30 ml/min).

Az exenatiddal összefüggésben nem gyakran beszámoltak a vesefunkció változásával járó esetekről, beleértve a szérum-kreatininszint növekedést, a vesekárosodást, a krónikus veseelégtelenség romlását és az akut veseelégtelenséget, mely néha hemodialízist igényelt. Ezen események némelyike olyan betegeknél fordult elő, akiknél más tényezők is fennálltak, melyek befolyásolhatják a folyadékháztartást, beleértve a hányingert, hányást és/vagy hasmenést és/vagy olyan gyógyszerek alkalmazását, amelyek ismerten befolyásolják a vesefunkciót vagy a folyadékháztartást. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közé tartoztak az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, angiotenzin-II antagonisták, nem-szteroid gyulladásgátlók és diuretikumok. Szupportív kezelés alkalmazását és a lehetséges kiváltó gyógyszer (beleértve az exenatid) adásának felfüggesztését követően a megváltozott vesefunkció reverzibilitását figyelték meg.

Súlyos gastrointestinalis betegség
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot nem vizsgálták súlyos gastrointestinalis betegségben (pl. gastroparesisben) szenvedő betegeknél. A készítmény alkalmazása során gyakoriak a gastrointestinalis mellékhatások, beleértve a hányingert, hányást és hasmenést, ezért az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása súlyos gastrointestinalis betegség esetén nem javasolt.

Akut pancreatitis
A GLP-1-receptor agonisták alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 0,3%-ánál fordult elő akut pancreatitis. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett vannak akut pancreatitisről szóló spontán jelentések. Szupportív kezelés mellett a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, azonban nagyon ritkán nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitis eseteket és/vagy halált jelentettek. A betegeket fel kell világosítani az akut pancreatitis jellemző tünetéről: a tartós, súlyos hasi fájdalomról. Ha felmerül a pancreatitis gyanúja, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid adását fel kell függeszteni; ha az akut pancreatitis igazolódik, akkor az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid adását nem szabad újra elkezdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

Egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid D-fenilalanin származékokkal (meglitinidek), alfa-glukozidáz gátlókkal, dipeptidil peptidáz-4 gátlókkal vagy egyéb GLP-1 receptor agonistákkal való együttes alkalmazását nem vizsgálták. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és az azonnali hatóanyagleadású exenatid együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért ez nem javasolt.

A hatásosság gyógyszerellenes antitestek miatti hiánya gyermekeknél és serdülőknél
A gyermekek és serdülők hajlamosabbak lehetnek a magas gyógyszerellenes antitesttiter kialakulására, mint a felnőttek (lásd 4.8 pont). A magasabb antitesttiterű betegeknél gyengülhet a HbA_{1c}-válasz.

Nincs kereskedelmi forgalomban kapható, gyógyszerellenes antitesteket kimutató teszt, de ha a beteg igazolt compliance-e ellenére sem sikerül elérni a célként kitűzött glykaemiás kontrollt, tekintet nélkül a hatásosság hiányának okára, az orvosoknak másik antidiabetikus terápiát kell mérlegelniük.

Kölcsönhatás warfarinnal
Spontán jelentésekben a warfarin és az exenatid együttes alkalmazása mellett INR- (International Normalized Ratio, Nemzetközi Normalizált Ráta) növekedésről számoltak be, ami néha vérzéssel is társult (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia
Klinikai vizsgálatok során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a szulfonilurea együttes alkalmazása mellett megnőtt a hypoglykaemia kockázata. Mindemellett a klinikai vizsgálatokban a szulfonilureával kombinációban történő alkalmazás során enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél megnőtt a hypoglykaemia incidenciája az ép veseműködésű betegekhez képest. A hypoglykaemia szulfonilureához társuló kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése megfontolandó.

Gyors testtömegcsökkenés
Az exenatiddal kezelt betegeknél jelentettek gyors, heti 1,5 kg-nál nagyobb testtömegcsökkenést. Az ilyen arányú testtömegcsökkenésnek káros következményei lehetnek. A gyors testtömegcsökkenést mutató betegeknél a cholelithiasisra utaló panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

A kezelés megszakítása
A kezelés abbahagyása után az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid hatása továbbra is fennállhat, mivel az exenatid szérumszintjei csak 10 hét alatt csökkennek le. Ennek megfelelően kell megfontolni az egyéb gyógyszerek, illetve azok dózisának megválasztását, mivel a mellékhatások megmaradhatnak és a terápiás hatás is – legalábbis részben – fennmaradhat egészen addig, amíg az exenatid-szint le nem csökken.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben
Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve mély szedációval végzett beavatkozások előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés miatt visszamaradó gyomortartalom fokozott kockázatát (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok
Nátriumtartalom: A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Szulfonilureák
Lehetséges, hogy a szulfonilurea-kezeléshez társuló hypoglykaemia fokozott kockázata miatt a szulfonilurea dózisát módosítani kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyomorürülés
A paracetamolt (mint a gyomor ürülésének markerét) alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyomorürülést lassító hatása kismértékű és nem várható, hogy klinikailag jelentős mértékben csökkenti az egyidejűleg per os alkalmazott gyógyszerek felszívódásának ütemét vagy mértékét. Ezért nem szükséges a késleltetett gyomorürülésre érzékeny gyógyszerek adagjának módosítása.

Amikor 14 hetes elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelést követően 1000 mg paracetamol tablettát alkalmaztak, étkezéssel vagy anélkül, nem volt lényeges változás a paracetamol AUC tekintetében a kontroll időszakkal szemben. A paracetamol C_{max}-értéke 16%-kal (éhomi) és 5%-kal (étkezés utáni) csökkent, és a t_{max} a kontroll időszakban mért kb. 1 óráról 1,4 órára (éhomi) és 1,3 órára (étkezés utáni) emelkedett.

A következő interakciós vizsgálatokat csak a 10 mikrogramm dózisban alkalmazott azonnali hatóanyagleadású exenatiddal végezték el, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal nem:

Warfarin
Amennyiben a warfarint az azonnali hatóanyagleadású exenatid után 35 perccel adták be, a t_{max} megközelítőleg 2 órával nyúlt meg. Nem figyeltek meg a C_{max}- vagy AUC-értékekre gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat. Spontán jelentésekben a warfarin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid együttes alkalmazása esetén INR-növekedésről számoltak be. Warfarin- és/vagy kumarin-származékok szedése esetén az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés indítása alatt az INR-értéket monitorozni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Hidroxi-metil-glutaril CoA reduktáz gátlók
A lovasztatin AUC- és C_{max}-értékei kb. 40%-kal ill. 28%-kal csökkentek, a t_{max} pedig kb. 4 órával nyúlt meg a lovasztatin monoterápiában történő alkalmazásához képest, ha lovasztatin egyszeri adagját (40 mg) az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal együtt adták be. Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal végzett 30 hetes, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az exenatid és a HMG CoA reduktáz gátlók együttes alkalmazása nem járt a lipidprofil tartós változásával (lásd 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges eleve módosítani, azonban a lipid értékeket megfelelő módon ellenőrizni kell.

Digoxin és lizinopril
Az interakciós vizsgálatok során az azonnali hatóanyagleadású exenatidnak nem volt klinikailag releváns hatása a digoxin és a lizinopril C_{max}- vagy AUC-értékeire, bár a t_{max} megközelítőleg 2 órás megnyúlását észlelték.

Etinil-ösztradiol és levonorgesztrel
Egy kombinált orális fogamzásgátló (30 mikrogramm etinil-ösztradiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel) bevétele egy órával az azonnali hatóanyagleadású exenatid alkalmazása előtt nem módosította sem az etinil-ösztradiol, sem a levonorgesztrel AUC-, C_{max}- vagy C_{min}-értékét. Az orális fogamzásgátló bevétele 35 perccel az exenatid alkalmazása után nem befolyásolta az AUC-értéket, azonban az etinil-ösztradiol C_{max}-értékét 45%-kal és a levonorgesztrel C_{max}-értékét 27-41%-kal csökkentette, valamint a t_{max}-értékét 2-4 órával nyújtotta meg az elhúzódó gyomorürülés következtében. A C_{max}-érték csökkenésének korlátozott a klinikai jelentősége, az orális fogamzásgátlók adagolásának módosítása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők
Az exenatiddal interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid lassú kiürülése miatt fogamzóképes korban lévő nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés alatt. Ezt a gyógyszert a tervezett terhesség előtt legalább 3 hónappal abba kell hagyni.

Terhesség
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem alkalmazható a terhesség alatt, inzulin használata javasolt.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az exenatid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a szoptatás ideje alatt nem alkalmazható.

Termékenység
Humán fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot szulfonilureával együttesen alkalmazzák, a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fordítsanak figyelmet a hypoglykaemia megelőzésére, ha gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója
A felnőtteknél leggyakrabban észlelt mellékhatások többnyire gastrointestinalis eredetűek voltak (hányinger, ami a leggyakrabban jelentett mellékhatás volt, a kezelés kezdetekor jelentkezett és idővel csökkent, valamint hasmenés). Ezen felül az injekció beadása helyén észlelt reakció (viszketés, csomóképződés, erythema), hypoglykaemia (szulfonilureával) és fejfájás fordult elő. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezeléshez társuló mellékhatások többnyire enyhék vagy közepes erősségűek voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az alábbi 1. táblázat az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálatokban és spontán bejelentések (olyan esetek, amelyeket klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg, a gyakoriság nem ismert) alapján felnőtteknél azonosított mellékhatásait tartalmazza.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok során a háttérterápia diéta és testmozgás, metformin, szulfonilurea, tiazolidindion, orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerek vagy bázisinzulin kombinációja volt.

A mellékhatások az alábbikban MedDRA szervrendszerenkénti csoportosításnak és az abszolút gyakoriságnak megfelelően kerültek felsorolásra. A gyakoriság definíciója a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 –< 1/100), ritka (≥ 10 000- < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálatokban és spontán bejelentések alapján felnőtteknél azonosított mellékhatásai

Szervrendszeri kategória /mellékhatás kifejezések	**Előfordulási gyakoriság**					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						
Gyógyszer-indukálta thrombocytopenia						X[4]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						
Cholecystitis			X[6]			
Cholelithiasis			X[6]			

Immunrendszeri betegségek és tünetek						
Anaphylaxiás reakció				X[1]		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek						
Hypoglykaemia (egy szulfonilureával)	X[1]					
Hypoglykaemia (inzulinnal)		X[2,3]				
Csökkent étvágy		X[1]				
Dehydratio			X[1]			
Idegrendszeri betegségek és tünetek						
Fejfájás		X[1]				
Szédülés		X[1]				
Dysgeusia			X[1]			
Somnolentia			X[1]			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek						
Bélelzáródás			X[1]			
Akut pancreatitis (lásd 4.4 pont)			X[1]			
Hányinger	X[1]					
Hányás		X[1]				
Hasmenés	X[1]					
Dyspepsia		X[1]				
Hasi fájdalom		X[1]				
Gastro-oesophagealis reflux betegség		X[1]				
Hasi distensio		X[1]				
Eructatio			X[1]			
Székrekedés		X[1]				
Flatulentia		X[1]				
Késleltetett gyomorürülés			X[5]			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei						
Macularis és papularis bőrkiütés						X[4]
Pruritus és/vagy urticaria		X[1]				
Angioneuroticus oedema						X[4]
Tályog és cellulitis az injekció beadásának helyén						X[4]
Hyperhidrosis			X[1]			
Alopecia			X[1]			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek						
Megváltozott vesefunkció, köztük akut veseelégtelenség, romló krónikus veseelégtelenség, beszűkült veseműködés, emelkedett szérum kreatininszint (lásd 4.4 pont)			X[1]			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Pruritus az injekció		X[1]				

beadásának helyén						
Fáradtság		X[1]				
Erythema az injekció beadásának helyén		X[1]				
Kiütés az injekció beadásának helyén			X[1]			
Gyengeség		X[1]				
Nyugtalanság				X[1]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei						
Emelkedett nemzetközi normalizált arány (INR) (lásd 4.4 pont)						X[4]

[1] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid tizenkét befejezett, hosszú távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak n = összesen 2868, (szulfonilureát kapó beteg n = 1002).
[2] Olyan hypoglykaemiás eseményeken alapulnak, amelyek 1. Eszméletvesztés, görcsrohamok vagy coma eredményei, és glükagon vagy glükóz adása után megoldódtak, VAGY 2. A segítségnyújtás harmadik fél beavatkozását igényelte, tudatzavar vagy viselkedészavar és kisebb, mint 54 mg/dl (3 mmol/l) glükózérték következtében, VAGY 3. A kezelést megelőzően kisebb, mint 54 mg/dl (3 mmol/l) glükózértékkel együttjáró, hypoglykaemiára jellemző tünetek eredményei.
[3] A gyakoriságot a 28 hetes kontrollált kezelési időszak jelentései alapján állapították meg, a glargin inzulinhoz kiegészítésként adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálat során (N = 231).
[4] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kapcsolatos spontán bejelentések adatain alapulnak (nem ismert nevező).
[5] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid tizenhat befejezett, hosszú távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak (n = összesen 4086).
[6] Az arányok a BYDUREON befejezett hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak (n = összesen 3560), beleértve a DURATION 7 és DURATION 8 vizsgálatokat.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Gyógyszer-indukálta thrombocytopenia

Exenatid-függő, thrombocyta-ellenes antitestekkel kísért, gyógyszer-indukálta thrombocytopeniát (drug-induced thrombocytopenia, DITP) jelentettek felnőtteknél a forgalomba hozatalt követően. A gyógyszer-indukálta thrombocytopenia olyan immunmediált reakció, amelyet a gyógyszerrel kapcsolatos thrombocyta-reaktív antitestek okoznak. Ezek az antitestek az immunreakciót kiváltó gyógyszer jelenlétében a vérlemezkék destrukcióját okozzák.

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia incidenciája megnőtt, ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot szulfonilureával együtt alkalmazták felnőtteknél (24,0% vs. 5,4%) (lásd 4.4 pont). A szulfonilurea alkalmazásával összefüggő hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó a szulfonilurea dózisának csökkentése (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hypoglykaemiás epizódok lényegesen alacsonyabb incidenciával társultak az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidhoz, mint a bázisinzulinhoz azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg metformint (3% vs. 19%) vagy metformint és szulfonilureát (20% vs. 42%) kaptak.

A legtöbb hypoglykaemiás epizód (99,9%, n = 649) 12 elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálatban enyhe lefolyású volt és per os szénhidrát adására rendeződött. Egy betegnél jelentettek súlyos hypoglykaemiát, amikor a vércukorszint nagyon alacsony volt (2,2 mmol/l) és külső fél segítségét igényelte a per os szénhidrát-felvételhez, amely megszüntette az epizódot.

Amikor az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot bázisinzulinhoz adták, nem volt szükség a kezdeti inzulindózis módosítására. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot bázisinzulinnal kombinációban alkalmazva, az inzulinhoz képest a hypoglykaemiás epizódok előfordulásában nem mutatkozott

klinikailag szignifikáns különbség. Súlyos hypoglykaemiás epizódok nem voltak az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és inzulint együtt alkalmazó betegek csoportjában.

Hányinger
A felnőtteknél leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger volt. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknek általánosságban 20%-a számolt be legalább egyszer hányingerről, szemben az azonnali hatóanyagleadású exenatid alkalmazása mellett észlelt 34%-kal. A legtöbb eset enyhe, ill. közepesen súlyos volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés kezdetén hányinger fordult elő, a gyakoriság a terápia folytatásával a legtöbb esetben csökkent.

A terápia mellékhatások miatti megszakítása a 30 hetes kontrollos vizsgálat során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 6%-ánál, az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 5%-ánál fordult elő. A terápia megszakításához vezető leggyakoribb nemkívánatos esemény mindkét csoportban a hányinger és hányás volt. A hányinger vagy hányás miatt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek < 1%-a, és az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 1%-a hagyta abba a kezelést.

Az injekció beadása helyén jelentkező reakciók
A vizsgálatok 6 hónapos kontrollos fázisában az injekció beadásának helyén jelentkező helyi reakciók az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelésben részesülő felnőtt betegek esetében gyakrabban jelentkeztek, mint a komparátorral kezelt betegeknél (16% vs. 2-7%). Ezek, az injekció beadása helyén jelentkező reakciók általában enyhék voltak és többnyire nem vezettek a vizsgálatból való kilépéshez. A betegek a terápia folytatása mellett a tünetek enyhítésére szolgáló kezelést kaphatnak. A soron következő injekció beadásának helyét hetente kell változtatni. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során, az injekció beadása helyén észlelt tályogok és cellulitis eseteit jelentették.

A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran észleltek az injekció beadásának helyén kis bőralatti csomókat, összhangban a poli (D,L-laktid-ko-glikolid) polimer mikroszféra (mikrogömböcskék) gyógyszerformából adódó ismert sajátosságokkal. A legtöbb csomó nem okozott tüneteket, nem akadályozta a vizsgálatban való részvételt, és 4-8 hét alatt elmúlt.

Immunogenitás
A protein és peptid gyógyszerek potenciális immunogenitása miatt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelésben részesülő betegeknél is kialakulhatnak exenatid-ellenes antitestek. A legtöbb betegnél, akiknél antitestek alakulnak ki, az antitesttiter idővel csökken.

Az antitestek jelenléte (magas vagy alacsony titerben) nem prediktív jellegű az adott beteg glykaemiás kontrollját illetően.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálatai során a felnőtt betegek kb. 45%-ánál mértek alacsony exenatid-ellenes antitesttitert a vizsgálat végpontjakor. Összességében az antitest-pozitív betegek százalékos aránya azonos volt a klinikai vizsgálatok során. A glykaemiás kontroll (HbA_{1c}) értékei összeségében hasonlóak voltak az antitesttiter nélküli betegeknél megfigyelt értékekhez. A III. fázisú vizsgálatok során a betegek átlagosan 12%-ának volt magasabb antitesttitere. Ezeknek a betegeknek egy részében az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra adott glykaemiás válasz hiányzott a vizsgálat kontrollált periódusának végén. A betegek 2,6%-ában magas antitesttiter mellett nem volt észlelhető a vércukorszint javulása, míg 1,6% esetében antitest-negativitás mellett nem mutatkozott javulás.

Azok a betegek, akiknél exenatid-elleni antitestek jelentek meg, hajlamosabbak voltak arra, hogy az injekció helyén több reakció lépjen fel (pl. bőrpír és viszketés), de egyebekben hasonló gyakorisággal, hasonló jellegű nemkívánatos események jelentkeztek náluk, mint azoknál, akiknél nem mutattak ki exenatid-elleni antitesteket.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt felnőtt betegeknél a potenciálisan immunogén helyi reakciók (többnyire viszketés, bőrpírral vagy anélkül) előfordulása 9% volt a 30 hetes és a két 26 hetes vizsgálat során. Ezek a reakciók ritkábban jelentkeztek az antitest-negatív betegeknél (4%), mint az

antitest-pozitív betegeknél (13%) és gyakoribbak voltak a magasabb antitesttiterrel rendelkezők esetében.

Az antitest-pozitív esetek vizsgálata nem mutatott ki jelentős kereszt-reaktivitást a hasonló endogén peptidekkel (glükagon vagy GLP-1).

Gyors testtömegcsökkenés
Egy 30 hetes vizsgálat során, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt felnőtt betegek kb. 3%-a (n = 4/148) észlelt legalább egy alkalommal gyors testtömegcsökkenéssel járó időszakot (két egymást követő vizit között a feljegyzett testtömegcsökkenés több mint 1,5 kg/hét).

Szívfrekvencia-növekedés
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid összesített klinikai vizsgálataiban felnőtteknél a kiindulási értékhez (74 ütés/perc) viszonyítva átlagosan 2,6 ütés/perc szívfrekvencia-növekedést figyeltek meg. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 15%-ánál a szívfrekvencia átlagosan ≥ 10 ütés/perc értékkel növekedett. Az egyéb kezelési csoportokban megközelítőleg a betegek 5 - 10%-ánál emelkedett a szívfrekvencia átlagosan ≥ 10 ütés/perc értékkel.

Gyermekek és serdülők
A 10 éves vagy idősebb gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az exenatid biztonságossági profilja hasonló volt ahhoz, amit a felnőttekkel végzett vizsgálatokban észleltek.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban nem volt major hypoglykaemiás esemény.

A 24 hetes kettős vak terápiás periódus alatt egy betegnek (1,7%) az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és egy betegnek (4,3%) a placebocsoportban volt minor hypoglykaemiája (meghatározása szerint nem major hypoglykaemiás esemény, amelynek a tünetei megegyeznek a hypoglykaemia tüneteivel, és a glükózszint az epizód kezelése előtt alacsonyabb, mint 3 mmol/l [54 mg/dl]). Mindkét beteg háttérkezelésként inzulint kapott.

Egyéb hypoglykaemiás eseményeket, olyan epizódokat, amelyek nem teljesítették sem a major, sem a minor hypoglykaemiás kritériumokat, a vizsgálatot végzők 8 betegnél (13,6%) jelentettek az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és 1 betegnél (4,3%) jelentettek a placebocsoportban. Közülük 6 beteg az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és 1 beteg a placebocsoportban kapott háttérkezelésként inzulint.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban a vizsgálat alatt bármikor mért, maximális antitesttiter alacsony (< 625) volt a betegek megközelítőleg 29,3%-ánál, és magas (≥ 625) volt a betegek körülbelül 63,8%-ánál. A pozitív antitesttiterű betegek százalékaránya megközelítőleg a 12. héten érte el a legmagasabb értéket. Mivel a vizsgálat az 52. hétig folytatódott, a magas titerű betegek százalékaránya csökkent (30,4%), és az alacsony titerű betegek százalékaránya (41,3%) növekedett. A magasabb antitesttiterű betegeknél gyengülhet a HbA_{1c}-válasz (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére azV. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az exenatid túladagolás következményei közé tartoztak (az azonnali hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálati adatai alapján): súlyos hányinger, súlyos hányás és gyorsan csökkenő vércukorszint. Túladagolás esetén a klinikai jeleknek és tüneteknek megfelelő szupportív kezelés megkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:
Antidiabetikus terápia, glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) analógok, ATC kód: A10BJ01.

Hatásmechanizmus
Az exenatid egy glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) receptor agonista, mely a glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) számos antihyperglikaemiás tulajdonságával rendelkezik. Az exenatid aminosavsorrendje részben megegyezik a humán GLP-1 aminosavszekvenciájával. Az exenatidról kimutatták, hogy *in vitro* kötődik a humán GLP-1 receptorhoz és aktiválja azt, hatását a ciklikus AMP és/vagy más intracellularis jelátviteli út közvetíti.

Az exenatid a vércukorszinttől függően fokozza a pancreas beta sejtjeinek inzulinszekrécióját. A vércukorszint csökkenésével együtt az inzulinszekréció is csökken. Az exenatid metforminnal és/vagy tiazolidindionnal való együttes alkalmazása során a hypoglykaemia incidenciája nem volt magasabb, mint a placebo-metformin és/vagy tiazolidindion kombináció esetén, valószínüleg ezen glükózszint-függő inzulinotrop mechanizmus következtében (lásd 4.4 pont).

Az exenatid csökkenti a 2-es típusú diabeteses betegeknél kórosan megemelkedett glükagon-szekréciót. Az alacsonyabb glükagonszint csökkent hepatikus glükóz-kibocsátáshoz vezet. Az exenatid azonban nem rontja a hypoglykaemiára bekövetkező normális glükagon-választ és a többi hormonreakciót.

Az exenatid lassítja a gyomor ürülését, ezáltal csökkenti a táplálékból származó glükóz keringésbe jutásának ütemét.

Az exenatid alkalmazása során az étvágycsökkenés és fokozott jóllakottság-érzés következtében a táplálékbevitel csökkenését figyelték meg.

Farmakodinámiás hatások
Az exenatid javítja a glykaemiás kontrollt, mivel tartósan csökkenti mind a posztprandiális, mind az éhgyomri vércukorszintet 2-es típusú diabetesben. A natív GLP-1-gyel ellentétben az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid humán farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja lehetővé teszi a heti egyszeri alkalmazást.

Egy exenatiddal végzett farmakodinámiás vizsgálat során, amelyben (n = 13) 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket vizsgáltak, az intravénás glükóz bolus beadását követően helyreállt az első-fázisú és javult a második-fázisú inzulin-szekréció.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
Az alábbiakban olvashatók a hosszú távú elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatok eredményei, melyekben 1356 felnőtt beteget kezeltek elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, akiknek 52%-a férfi, 48%-a nő volt, 230 beteg életkora ≥65 év (17%) volt.

Továbbá, egy kettős vak, placebokontrollos, cardiovascularis eredményeket értékelő vizsgálat (EXSCEL) eredményei, amelybe 14 752, olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akiknél bármilyen fokú cardiovascularis kockázati tényező állt fenn, amikor a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adták.

Glykaemiás kontroll
Két, felnőttekkel végzett vizsgálatban hasonlították össze a heti egyszer alkalmazott 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a 4 hétig napi kétszer 5 µg, azt követően pedig napi kétszer 10 µg dózisban alkalmazott azonnali hatóanyagleadású exenatiddal. Az egyik vizsgálat 24 hétig tartott

(n = 252), a másik 30 hétig (n = 295), melyet nyílt kiterjesztés követett, amelynek során minden beteget heti egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezeltek további 7 éven keresztül (n = 258). Mindkét vizsgálatban egyértelmű volt a HbA_{1c}-szint csökkenése mindkét vizsgálati csoportban, már a kezelés elindítását követő első HbA_{1c} mérés során is (4. vagy 6. héten).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés hatására statisztikailag szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegekkel összehasonlítva (2. táblázat).

Mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, mind pedig az azonnali hatóanyagleadású exenatid klinikailag jelentős hatást gyakorolt a HbA_{1c}-re mindkét vizsgálat során az egyéb antidiabetikus háttérterápiától függetlenül.

Klinikailag és statisztikailag szignifikánsan több elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegnél csökkent a HbA_{1c} legalább 7%-ra (HbA1c $\leq$ 7%, $p < 0,05$ az egyik vizsgálat esetében), illetve 7% alá (HbA1c < 7%, $p < 0,001$ a másik vizsgálat esetében), mint azoknál a betegeknél, akik azonnali hatóanyagleadású exenatidot kaptak.

Mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegcsoportban kimutatható volt a kiindulási értékhez viszonyított testtömegcsökkenés, bár a két kezelési kar közötti különbség nem volt jelentős.

A nem kontrollos kiterjesztés során azoknál az értékelhető betegeknél (n = 121), akiket a 30. héten állítottak át az azonnali hatóanyagleadású exenatidról az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra, a kiindulási értékhez viszonyítva ugyanolyan mértékű, -2,0%-os HbA_{1c}-szint javulást értek el az 52. hétre, mint az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknél. Az összes betegnél, akik a 7 éves, nem kontrollos kiterjesztést befejezték (258 betegből n = 122 beteg került a kiterjesztett szakaszba), a HbA_{1c}-szint az 52. héttől fokozatosan emelkedett, de ez a kiindulási értékhez viszonyítva 7 év után még mindig alacsonyabb volt (-1,5%). Ezeknél a betegeknél a testtömegcsökkenés 7 év után is tartós volt.

2. táblázat: Két klinikai vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal hasonlították össze, a következő kezelések kiegészítéseként: diéta és testmozgás, metformin és/vagy szulfonilurea, illetve metformin és/vagy tiazolidindion (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

24 hetes vizsgálat	**Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg**	**Azonnali hatóanyagleadású exenatid napi 2-szer 10 µg**
N	129	123
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,5	8,4
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége, a két kezelés között (95%-os CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
A < 7% HbA1c-értéket elérő betegek aránya (%)	58	30
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	97	94
kiindulástól mért változás (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 hetes vizsgálat		
N	148	147
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,3	8,3
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége, a kezelések között (95% CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	73	57
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	102	102
kiindulástól mért változás (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$

Egy 26 hetes, felnőttekkel végzett vizsgálat során a 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a napi egyszeri glargin inzulin kezelést hasonlították össze. A glargin inzulin kezeléssel összehasonlítva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kedvezőbb HbA_{1c}-változást eredményezett, szignifikánsan csökkentette az átlagos testtömeget és kevesebb hypoglykaemiás eseménnyel járt (3. táblázat).

3. táblázat: Egy 26 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és a glargin inzulint hasonlították össze, önmagában adott metforminnal vagy metforminnal és szulfonilureával történő kombinációban (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg	**Glargin inzulin**[1]
N	233	223
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,3	8,3
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	62	54
Az éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	91	91
kiindulástól mért változás(± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum), * $p < 0,05$

[1] A glargin inzulin kezelést úgy állították be, hogy a vércukorszint 4,0 és 5,5 mmol/l (72 - 100 mg/dl) között legyen. A glargin inzulinnal kezelt betegeknél a kezelés kezdetén a glargin inzulin átlagos dózisa 10,1 NE/nap volt, amely 31,1 NE/nap-ig emelkedett.

A 156 hetes eredmények megegyeztek a korábban ismertetett, 26 hetes köztes beszámoló eredményeivel. A glargin inzulin kezeléssel összehasonlítva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett kezelés tartósan, szignifikánsan javította a glykaemiás kontrollt és a testtömeg-kontrollt. A 156. héten a biztonságossági eredmények megegyeztek a 26. héten jelentett adatokkal.

Egy 26 hetes kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a szitagliptin és a pioglitazon maximális dózisával hasonlították össze olyan felnőtt betegeknél, akik egyidejűleg metformint is kaptak. Minden kezelési csoportban szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} a kiindulási értékhez viszonyítva. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kedvezőbbnek bizonyult mind a szitagliptinnél, mind a pioglitazonnál a HbA_{1c} kiindulási értéktől mért változását illetően.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid lényegesen nagyobb testtömegcsökkenést eredményezett a szitagliptinhez képest. A pioglitazonnal kezelt betegek testtömege növekedett (4. táblázat).

4. táblázat: Egy 26 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot hasonlították össze szitagliptin-, illetve pioglitazon-kezeléssel, metforminnal történő kombinációban (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg	**Szitagliptin 100 mg**	**Pioglitazon 45 mg**
N	160	166	165
Átlagos HbA_{1c} (%)			
kiindulási érték	8.6	8.5	8.5
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus szitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus pioglitazon	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	62	36	49
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Átlagos testtömeg (kg)			
kiindulási érték	89	87	88
kiindulástól mért változás (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus szitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus pioglitazon	-5,10 (-5,91 , -4,28)**		

SE = tandard hiba, CI = konfidenciaintervallum), * p < 0,05, **p < 0,0001

Egy 28 hetes kettős vak, felnőttekkel végzett vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a dapagliflozin kombinációt hasonlították össze az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és az önmagában adott dapagliflozinnal, metformint is alkalmazó betegeknél. A kiindulási értékhez képest az összes terápiás csoportban csökkent a HbA_{1c}-szint. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és dapagliflozin terápiás csoportban a kiindulási értékhez képest jobban csökkent a HbA_{1c}-szint, mint az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és az önmagában adott dapagliflozin esetén (5. táblázat).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és dapagliflozin kombináció mellett szignifikánsan nagyobb testtömegcsökkenést igazoltak, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszerrel (5. táblázat).

5. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és a dapagliflozinnal, illetve a metforminnal kombinált, önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és a metforminnal kombinált, önmagában adott dapagliflozinnal végzett 28 hetes vizsgálat eredményei (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer 10 mg dapagliflozin	**Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer placebo**	**Naponta egyszer 10 mg dapagliflozin + hetente egyszer placebo**
N	**228**	**227**	**230**
Átlagos HbA_{1c} (%) Kiindulási érték	9,3	9,3	9,3
Kiindulástól mért változás (± SE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
A <7%-os HbA_{1c}-t elérő betegek (%)	45	27	19
Az éhomi vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Átlagos testtömeg (kg) Kiindulási érték (átlag)	92	89	91
Kiindulástól mért változás (± SE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

SE = standard hiba N = a betegek száma, CI = konfidenciaintervallum.

[a]A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA1c-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve.
*p < 0,01, **p < 0,001.
Az összes p-értéket korrigálták a multiplicitására.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

Egy 28 hetes, kettős vak, felnőttekkel végzett vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot önmagában vagy metforminnal együtt adták a glargin inzulinhoz, és azt hasonlították össze a placebóhoz önmagában vagy metforminnal együtt adott glargin inzulinnal. A glargin inzulint úgy adagolták, hogy az éhomi vércukorszint 4,0 és 5,5 mmol/l (72 – 99 mg/dl) között legyen. A placebóhoz viszonyítva az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetében a kiindulási értékhez képest a 28. hétre jobban csökkent a HbA_{1c}-szint (6. táblázat).

A placebóhoz viszonyítva az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetében a 28. hétre jobban csökkent a testtömeg (6. táblázat).

6. táblázat: Egy 28 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és a placebót hasonlították össze, önmagában vagy metforminnal együtt, glargin inzulinnal kombinációban alkalmazva (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat” betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg + glargin inzulin[a]	**Placebo + glargin inzulin[a]**
N	230	228
Átlagos HbA_{1c} (%)		
Kiindulási érték	8,5	8,5
Kiindulástól mért változás (± SE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
A ≤ 7%-os HbA_{1c}-t elérő betegek (%)[c]	33*	7
Átlagos testtömeg (kg)		
Kiindulási érték	94	94
Kiindulástól mért változás (± SE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = a betegek száma az egyes kezelési csoportokban, SE = standard hiba,
CI = konfidenciaintervallum, *p-érték < 0,001 (multiplicitására korrigálva).

a. A legkisebb négyzetes becslés átlagos (LS átlaga - LS Means) változása a napi inzulindózis esetében 1,6 egység volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és 3,5 egység volt a placebocsoportban.

b. A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA_{1c}-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a

kiinduláskor alkalmazott szulfonilurea-strátumot (igen versus nem), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve. Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint abszolút változását a 28. héten hasonlóan modellezték ANCOVA alapján.

c. Az összes beteget, akiknél a végpont adat hiányzott ″kezelésre nem reagáló betegként″ határozták meg.

d. Standard étkezési tolerancia teszt után.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

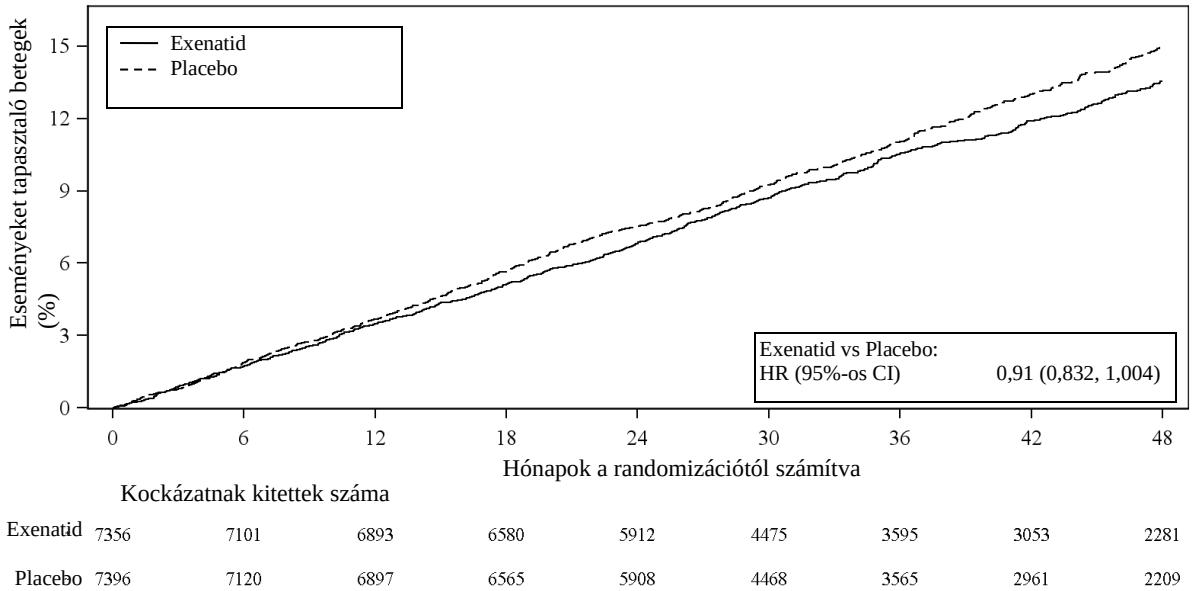
Cardiovascularis eredmények értékelése

Az EXSCEL egy pragmatikus, cardiovascularis eredményeket értékelő vizsgálat volt, amelyet olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegek körében végeztek, akiknél bármilyen fokú cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Összesen 14 752 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy heti egyszer, 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra vagy placebóra, amit a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adtak és amely tartalmazhatott SGLT2-inhibitort is. A betegeket átlagosan 38,7 hónapig követték a rutin klinikai gyakorlat szerint, és a kezelés átlagosan 27,8 hónapig tartott. A vizsgálat befejezésekor a vitális státusz ismert volt, sorrendben a betegek 98,9%-ánál az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és 98,8%-ánál a placebocsoportban. A vizsgálatba történő beválogatáskor a betegek átlagos életkora 62 év volt (és a betegek 8,5%-a volt ≥ 75 éves). A betegek körülbelül 62%-a férfi volt. Az átlagos testtömegindex (BMI) 32,7 kg/m^2 volt, és a diabetes betegségük átlagos időtartama 13,1 év volt. Az átlagos HbA_{1c} 8,1% volt. A betegek körülbelül 49,3%-ának volt enyhe vesekárosodása (a becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 60 - ≤ 89 ml/perc/1,73 m^2) és 21,6%-ának volt közepesen súlyos vesekárosodása (eGFR ≥ 30 - ≤ 59 ml/perc/1,73 m^2). Összességében, a betegek 26,9%-ának nem volt megelőzően semmilyen cardiovascularis eseménye, míg 73,1%-nak volt megelőzően legalább egy cardiovascularis eseménye.

Az EXSCEL-vizsgálatban az elsődleges biztonságossági (non-inferioritásra vonatkozó) és hatásossági (szuperioritásra vonatkozó) végpont az első igazolt, jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) megjelenéséig eltelt idő: a cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke. Az értékelt kezdeti másodlagos végpont az összmortalitás volt.

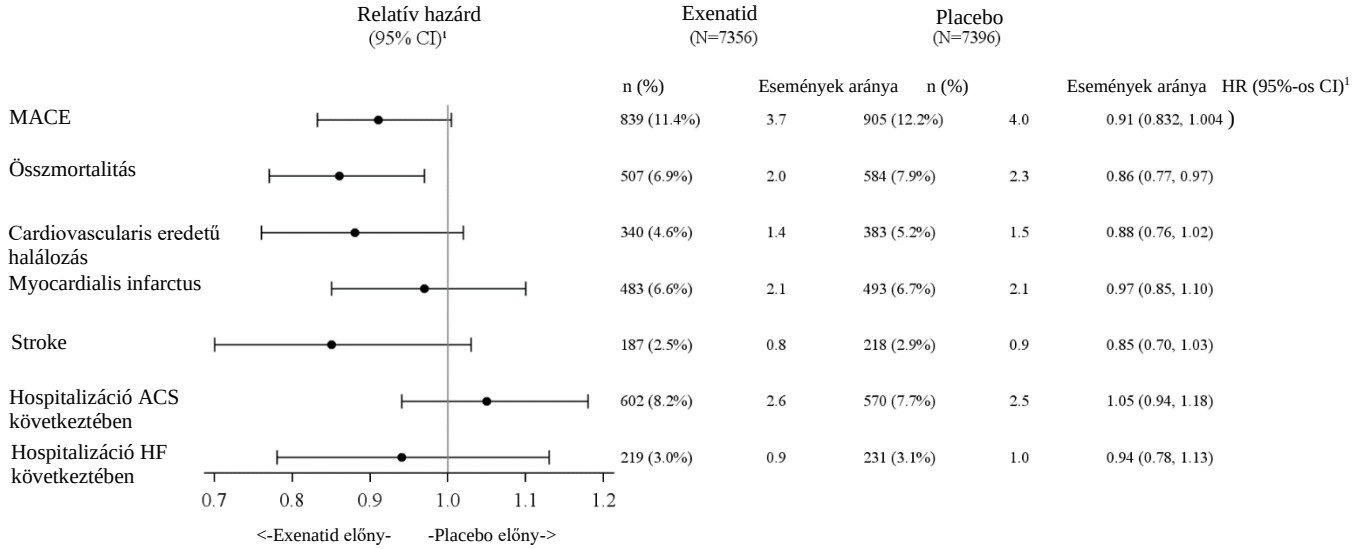
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a placebóhoz képest nem növelte a cardiovascularis kockázatukat, amikor a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adták (non-inferioritásra vonatkoztatva HR: 0,91; 95%-os CI: 0,832; 1,004; p < 0,001), lásd 1. ábra. Az EXSCEL-vizsgálat egy előre meghatározott alcsoport elemzésében a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (MACE) relatív hazárdja 0,86 (95%-os CI: 0,77-0,97) volt a kiindulási eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m^2 értékű betegeknél és 1,01 (95%-os CI: 0,86-1,19) volt a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2 értékű betegeknél. Az elsődleges összetett és a másodlagos cardiovascularis végpontokat a 2. ábra mutatja.

1. ábra: Az első, igazolt MACE megjelenéséig eltelt idő (beválasztás szerinti „intent-to-treat” betegek)



HR = relatív hazárd, CI = konfidenciaintervallum

2. ábra: Fasor-ábra elemzés: Az elsődleges és másodlagos végpontok elemzése (beválasztás szerinti „intent-to-treat” betegek)



ACS = acut coronaria szindróma; CI = konfidenciaintervallum; HF = szívelégtelenség; HR = relatív hazárd; MACE = jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény; n = eseményt tapasztaló betegek száma; N = kezelési csoportban a betegek száma.

[1] HR (aktív/placebo) és CI a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzésén alapulnak, megelőző cardiovascularis események szerinti bontásban, magyarázó változóként csak a kezelési csoportokkal.

Az egyéb, kiegészítő antihyperglikaemiás gyógyszer iránti igény 33%-kal csökkent az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban (az expozíció szerint kiigazított előfordulás 10,5 per 100 pt-év), a placebóhoz viszonyítva (az expozíció szerint kiigazított előfordulás 15,7 per 100 pt-év). A HbA_{1c}-szint csökkenését figyelték meg a teljes vizsgálat során, -0,53%-os összes kezelésbeli különbség mellett (elnyújtott hatóanyagleadású exenatid vs. placebo).

<u>Testtömeg</u>
Minden elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálatban észlelték a kiinduláshoz viszonyított testtömegcsökkenést. Ezt a testtömegcsökkenést a 4 komparátor-kontrollos vizsgálatban,

a hányinger előfordulásától függetlenül észlelték az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknél, bár a csökkenés nagyobb mértékű volt azoknál a betegeknél, akik tapasztaltak hányingert (átlagos csökkenés 2,9 - 5,2 kg hányinger mellett, versus 2,2 - 2,9 kg hányinger nélkül).

A 4 komparátor-kontrollos vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a testtömege és HbA_{1c}-szintje egyaránt csökkent, 70 és 79% között volt (a HbA_{1c} -csökkenést mutató betegek aránya 88-96% volt).

Vércukorszint (plazma/szérum)
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés hatására jelentős mértékben csökkent az éhomi vércukorszint (plazma/szérum), ez a csökkenés már a 4. héten észlelhető volt. A glargin inzulinnal végzett placebokontrollos vizsgálatban, az éhomi vércukorszintnek a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változása -0,7 mmol/l volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és -0,1 mmol/l volt a placebocsoportban.
Ezen felül az étkezés utáni vércukorszintek csökkenését is észlelték. Az éhomi vércukorszint javulása az 52 hetes kezelés során mindvégig fennállt.

Béta-sejt-funkció
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatok a béta-sejtek funkciójának javulását mutatták olyan mutatók alapján, mint például a béta-sejt-funkció homeosztázis modell meghatározása (HOMA-B). A béta-sejt-funkcióra gyakorolt kedvező hatás az 52 hetes kezelés során mindvégig fennállt.

Vérnyomás
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett 4 komparátor-kontrollos vizsgálatban a szisztolés vérnyomás csökkenését észlelték (2,9 - 4,7 Hgmm). Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal összehasonlító, 30 hetes vizsgálatban mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatid jelentősen csökkentette a szisztolés vérnyomást a kiindulási értékhez viszonyítva (4,7±1,1 Hgmm, ill. 3,4±1,1 Hgmm), a kezelési csoportok közötti különbség nem volt szignifikáns. A vérnyomásértékek javulása 52 héten keresztül fennmaradt.

A glargin inzulinnal végzett placebokontrollos vizsgálatban, a szisztolés vérnyomásnak a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változása -2,6 Hgmm volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és -0,7 Hgmm volt a placebocsoportban.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a dapagliflozin kombinációval végzett kezelés a 28. hétre a szisztolés vérnyomás átlagos változásának -4,3 ±0,8 Hgmm-es szignifikáns csökkenését eredményezte, szemben az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett észlelt -1,2 ±0,8 Hgmm-es ($p < 0,01$) vagy az önmagában adott dapagliflozin mellett észlelt -1,8 ±0,8 Hgmm-es ($p < 0,05$) csökkenéssel.

Éhomi lipidszint
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem befolyásolta kedvezőtlenül a lipidszinteket.

Gyermekek és serdülők
A heti egyszeri 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid vagy placebo hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokkal végzett vizsgálatban értékelték 2-es típusú diabetesben szenvedő, csak diétával és testmozgással kezelt, vagy stabil dózisú orális antidiabetikus szerekkel és/vagy inzulinnal kombinációban kezelt 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 24 hét után jobban csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mint a placebo (7. táblázat).

7. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, illetve placebo egy 24 hetes vizsgálatban kapott eredményei 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél (beválasztás szerinti betegek)

	2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid Hetente egyszer	Placebo Hetente egyszer
Beválasztás szerinti populáció	58	24
Átlagos HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor	8,11	8,22
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Átlagos éhomi plazma glükózszint (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor	9,24	9,08
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Átlagos testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor	100,33	96,96
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
A < 7% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	31,0%	8,3%
A ≤ 6,5% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	19,0%	4,2%
A < 6,5% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	19,0%	4,2%

*p = 0,012

[a] A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest minden egyes vizitre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – MMRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a terápiás csoportot, a régiót, a vizitet, a vizit interakció szerinti terápiás csoportot, a kiindulási HbA_{1c}-t és a vizit interakció szerinti kiindulási HbA_{1c}-t fix hatásokként figyelembe véve, nem strukturált kovarianciamátrix alkalmazásával.

[b] A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest minden egyes vizitre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – MMRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a terápiás csoportot, a régiót, a vizitet, a vizit interakció szerinti terápiás csoportot, a kiindulási értéket, a szűréskori HbA_{1c}-t (< 9,0% vagy ≥ 9,0%) és a vizit interakció szerinti kiindulási értéket fix hatásokként figyelembe véve, nem strukturált kovarianciamátrix alkalmazásával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az exenatid abszorpciós tulajdonságai az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerforma elnyújtott felszabadulásának megfelelő sajátságokat tükröznek. Miután a keringésbe került, az exenatid a már ismert farmakokinetikai tulajdonságok szerint oszlik el és ürül ki (az alább részletezett módon).

Felszívódás
A 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid heti egyszeri adagolása során az átlagos exenatid koncentráció 2 hét után haladja meg a legkisebb hatásos koncentrációt (~ 50 pg/ml), az első 6-7 hét során az átlagos exenatid plazmakoncentráció fokozatos növekedése mellett. Ezt követően kb. 151-265 pg/ml-es exenatid koncentráció marad fenn, jelezve az egyensúlyi plazmaszint beálltát. Az exenatid egyensúlyi plazmakoncentrációja fennmarad a két beadás közti egy hetes időszakban, minimális ingadozásokat mutatva az átlagos terápiás koncentráció körül.

Eloszlás
Az exenatid átlagos látszólagos eloszlási térfogata egyszeri adag subcutan beadását követően 28 l.

Biotranszformáció és elimináció
Nem klinikai vizsgálatok szerint az exenatid elsősorban glomeruláris filtráció, majd proteolízis révén eliminálódik. Az exenatid átlagos látszólagos clearance-értéke 9 l/h. Az exenatid ezen farmakokinetikai tulajdonságai dózisfüggetlenek. Kb. 10 héttel az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés felfüggesztését követően az átlagos exenatid plazmakoncentráció a kimutatható érték alá csökkent.

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodás
2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt, vesekárosodásban szenvedő betegeknél végzett populációs farmakokinetikai vizsgálat eredményei szerint a szisztémás expozíció megközelítőleg 74, illetve 23%-kal (becsült középérték mindegyik csoportban) nőhet közepesen (N = 10), illetve enyhén (N = 56) károsodott vesefunkció esetén, a normális vesefunkciójú betegekhez (N = 84) viszonyítva.

Májelégtelenség
Májelégtelenségben szenvedő betegek bevonásával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az exenatid elsősorban a vesén át ürül; ezért a májfunkció zavara várhatóan nem befolyásolja az exenatid vérszintjét.

Nem, rassz és testtömeg
A nem, a rassz és a testtömeg nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben az exenatid farmakokinetikáját.

Idősek
Az idős betegekkel kapcsolatos adatok korlátozottak, de arra utalnak, hogy az exenatid vérszintje 75 éves korig nem változik jelentősen.

Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal egy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatban az exenatid (10 mikrogramm) alkalmazása átlagosan 36%-kal nagyobb AUC értéket eredményezett 15 idős (75-85 éves) betegnél, 15, 45-65 éves betegével összehasonlítva, ami feltehetően az idősebb korcsoport csökkent vesefunkciójával függ össze (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, alacsony gyógyszerellenes antitesttiterű 10 éves és idősebb gyermekek és serdülők populációs farmakokinetikai analízise azt igazolta, hogy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (2 mg) alkalmazása a felnőtteknél megfigyelthez hasonló expozíciót eredményezett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az azonnali vagy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták mellett patkányoknál és egereknél pajzsmirigytumorokat figyeltek meg. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, egy patkányokon végzett, 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a C-sejtes adenomák és a C-sejtes carcinomák emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, az AUC alapján a humán szisztémás expozíciót legalább 2-szeresen meghaladó dózisok mellett. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

Az exenatiddal végzett állatkísérletek során nem észleltek a fertilitásra gyakorolt káros hatást, az exenatid nagy adagban befolyásolta a csontok fejlődését és csökkentette a magzati és újszülöttkori növekedést.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Szuszpendálás után
A szuszpenziót a por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell adni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A készlet a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer összekeverés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A por 3 ml-es I. típusú üvegből készült, klórbutil gumidugóval, alumínium zárral és lepattintható műanyag kupakkal lezárt injekciós üvegbe van csomagolva.

Az oldószer 1,5 ml-es I. típusú üvegből készült, brómbutil gumidugóval és egy gumidugattyúval lezárt előretöltött fecskendőbe van csomagolva.

Minden egyadagos készlet egy 2 mg exenatidot tartalmazó injekciós üvegből, egy 0,65 ml oldószerrel előretöltött fecskendőből, egy csatlakozóból és két injekciós tűből áll (ebből egy tartalék).

Kiszerelés: 4 egyadagos készlet, illetve 12 (3 × 4) egyadagos készletet tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beteget tájékoztatni kell arról, hogy minden injekció beadását követően a tű eltávolítása nélkül, biztonságosan semmisítse meg a fecskendőt. Az egyszer használatos készlet egyik tartozékát sem kell megtartani.

Az oldószert a használat előtt meg kell nézni. Az oldószert csak akkor szabad felhasználni, ha áttetsző és nem tartalmaz részecskéket. Szuszpendálás után a keverék csak akkor használható fel, ha az fehér vagy törtfehér és opálos küllemű.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot azonnal fel kell használni, amint szuszpendálódott a por az oldószerben.

A megfagyott elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot többé nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. június 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg exenatidot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A szuszpendálás után minden injekciós toll 2 mg-os dózist ad le 0,65 ml-ben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.

Por: fehér vagy törtfehér por.
Oldószer: átlátszó, színtelen vagy halványsárga illetve halványbarna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bydureon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél és 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél javallott a glykaemiás kontroll javítására, más, glükózszintcsökkentő gyógyszerekkel, köztük bázisinzulinnal kombinációban, amikor az alkalmazott kezelés, a diéta és a testmozgás együtt nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

A kombinációs kezelésekkel, a glykaemiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatásokkal, valamint a vizsgált populációkkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket, lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás
Az ajánlott adag 2 mg exenatid hetente egyszer.

Azok a betegek, akik az azonnali hatóanyagleadású exenatidról (Byetta) térnek át az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazására (Bydureon vagy Bydureon BCise), a vércukorszint átmeneti emelkedését észlelhetik, amely általában javul a kezelés elindítását követő első két héten belül. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerek esetében (Bydureon vagy Bydureon BCise) át lehet állítani a betegeket az egyikről a másikra, a vércukor-koncentrációra gyakorolt, várható jelentős hatás nélkül.

Ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a korábbi metformin- és/vagy tiazolidindion terápia kiegészítéseként kerül alkalmazásra, a metformin- és/vagy tiazolidindion aktuális adagja folytatható. Ha a szulfonilurea terápia kiegészítéseként kerül bevezetésre, a hypoglykaemia kockázata csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése mérlegelendő (lásd 4.4 pont). A tiazolidindionnal kombinált kezelést kizárólag felnőtt betegeknél vizsgálták.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot heti egy alkalommal kell alkalmazni, minden héten ugyanazon a napon. A heti egyszeri adagolás napja szükség esetén megváltoztatható, amennyiben a legutolsó dózist legalább 3 nappal megelőzően adták be. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid bármelyik napszakban alkalmazható, étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Ha egy adag kimarad, azt amilyen hamar csak megvalósítható, be kell adni, feltéve, ha a következő, szokásosan tervezett dózis 3 napon vagy még hosszabb időn belül esedékes. Ezt követően a beteg visszatérhet a szokásos, heti egyszeri adagolási rendhez.

Ha egy adag kimarad, és a következő, szokásosan tervezett dózis 1 vagy 2 napon belül esedékes, a betegnek nem szabad beadnia az elfelejtett adagot, ehelyett a következő, szokásosan tervezett adagolási napon folytassa az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazását.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem igényli a vércukorszint addig megszokotthoz képest további önellenőrzését. A szulfonilurea és az inzulin dózisának beállításához azonban szükség van a vércukorszint önellenőrzésére, különösen az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés megkezdésekor és az inzulinadag csökkentésekor. Az inzulinadagot ajánlott fokozatosan csökkenteni.

Amennyiben az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés leállítása után másik vércukorszint-csökkentő kezelést indítanak el, a gyógyszer tartós felszabadulását figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis életkortól függő módosítása. Mindazonáltal, mivel a vesefunkció az életkor előrehaladtával általában romlik, figyelembe kell venni a beteg vesefunkcióját (lásd *Vesekárosodás*) (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adagot enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén nem szükséges módosítani.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegség vagy súlyos vesekárosodás (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/min) esetén (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az adagot nem szükséges módosítani májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges a dózis módosítása. A 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a beteg saját magának adja be. Minden injekciós tollat csak egy személy alkalmazhat és az injekciós toll csak egyszeri használatra alkalmas.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazásának elkezdése előtt feltétlenül ajánlott, hogy az egészségügyi szakemberek oktassák ki erről a betegeket és gondozóikat. Gondosan követni kell a dobozban található „Használati útmutató”-t.

Minden adagot subcutan injekcióként kell beadni a hasba, a combba vagy a felkar hátsó részébe, közvetlenül a pornak az oldószerben való szuszpendálását követően.

Inzulinnal együtt alkalmazva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és az inzulint két külön injekcióban kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti szuszpendálására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a „Használati útmutató”-ban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem helyettesíti az inzulint. Inzulinfüggő betegeknél az inzulinkezelés hirtelen megszakítása vagy az inzulinadag gyors csökkentése után diabeteses ketoacidosist jelentettek (lásd 4.2 pont).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot nem szabad intravénás vagy intramuscularis injekció formájában alkalmazni.

Vesekárosodás
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő dializált betegeknél az azonnali hatóanyagleadású exenatid egyes adagjai fokozták a gastrointestinalis mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát, ezért az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 30 ml/min).

Az exenatiddal összefüggésben nem gyakran beszámoltak a vesefunkció változásával járó esetekről, beleértve a szérum-kreatininszint növekedést, a vesekárosodást, a krónikus veseelégtelenség romlását és az akut veseelégtelenséget, mely néha hemodialízist igényelt. Ezen események némelyike olyan betegeknél fordult elő, akiknél más tényezők is fennálltak, melyek befolyásolhatják a folyadékháztartást, beleértve a hányingert, hányást és/vagy hasmenést és/vagy olyan gyógyszerek alkalmazását, amelyek ismerten befolyásolják a vesefunkciót vagy a folyadékháztartást. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közé tartoztak az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, angiotenzin-II antagonisták, nem-szteroid gyulladásgátlók és diuretikumok. Szupportív kezelés alkalmazását és a lehetséges kiváltó gyógyszer (beleértve az exenatid) adásának felfüggesztését követően a megváltozott vesefunkció reverzibilitását figyelték meg.

Súlyos gastrointestinalis betegség
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot nem vizsgálták súlyos gastrointestinalis betegségben (pl. gastroparesisben) szenvedő betegeknél. A készítmény alkalmazása során gyakoriak a gastrointestinalis mellékhatások, beleértve a hányingert, hányást és hasmenést, ezért az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása súlyos gastrointestinalis betegség esetén nem javasolt.

Akut pancreatitis
A GLP-1-receptor agonisták alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 0,3%-ánál fordult elő akut pancreatitis. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett vannak akut pancreatitisről szóló spontán jelentések. Szupportív kezelés mellett a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, azonban nagyon ritkán nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitis eseteket és/vagy halált jelentettek. A betegeket fel kell világosítani az akut pancreatitis jellemző tünetéről: a tartós, súlyos hasi fájdalomról. Ha felmerül a pancreatitis gyanúja, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid adását fel kell függeszteni; ha az akut pancreatitis igazolódik, akkor az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid adását nem szabad újra elkezdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

Egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid D-fenilalanin származékokkal (meglitinidek), alfa-glukozidáz gátlókkal, dipeptidil peptidáz-4 gátlókkal vagy egyéb GLP-1 receptor agonistákkal való együttes alkalmazását nem vizsgálták. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és az azonnali hatóanyagleadású exenatid együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért ez nem javasolt.

A hatásosság gyógyszerellenes antitestek miatti hiánya gyermekeknél és serdülőknél
A gyermekek és serdülők hajlamosabbak lehetnek a magas gyógyszerellenes antitesttiter kialakulására, mint a felnőttek (lásd 4.8 pont). A magasabb antitesttiterű betegeknél gyengülhet a HbA_{1c}-válasz.

Nincs kereskedelmi forgalomban kapható, gyógyszerellenes antitesteket kimutató teszt, de ha a beteg igazolt compliance-e ellenére sem sikerül elérni a célként kitűzött glykaemiás kontrollt, tekintet nélkül a hatásosság hiányának okára, az orvosoknak másik antidiabetikus terápiát kell mérlegelniük.

Kölcsönhatás warfarinnal
Spontán jelentésekben a warfarin és az exenatid együttes alkalmazása mellett INR- (International Normalized Ratio, Nemzetközi Normalizált Ráta) növekedésről számoltak be, mely néha vérzéssel is társult (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia
Klinikai vizsgálatok során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a szulfonilurea együttes alkalmazása mellett megnőtt a hypoglykaemia kockázata. Mindemellett a klinikai vizsgálatokban a szulfonilureával kombinációban történő alkalmazás során enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél megnőtt a hypoglykaemia incidenciája az ép veseműködésű betegekhez képest. A hypoglykaemia szulfonilureához társuló kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése megfontolandó.

Gyors testtömegcsökkenés
Az exenatiddal kezelt betegeknél jelentettek gyors, heti 1,5 kg-nál nagyobb testtömegcsökkenést. Az ilyen arányú testtömegcsökkenésnek káros következményei lehetnek. A gyors testtömegcsökkenést mutató betegeknél a cholelithiasisra utaló panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

A kezelés megszakítása
A kezelés abbahagyása után az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid hatása továbbra is fennállhat, mivel az exenatid szérumszintjei csak 10 hét alatt csökkennek le. Ennek megfelelően kell megfontolni az egyéb gyógyszerek, illetve azok dózisának megválasztását, mivel a mellékhatások megmaradhatnak és a terápiás hatás is – legalábbis részben – fennmaradhat egészen addig, amíg az exenatid-szint le nem csökken.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben
Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve mély szedációval végzett beavatkozások előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés miatt visszamaradó gyomortartalom fokozott kockázatát (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok
Nátriumtartalom: A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Szulfonilureák
Lehetséges, hogy a szulfonilurea-kezeléshez társuló hypoglykaemia fokozott kockázata miatt a szulfonilurea dózisát módosítani kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyomorürülés
A paracetamolt (mint a gyomor ürülésének markerét) alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyomorürülést lassító hatása kismértékű és nem várható, hogy klinikailag jelentős mértékben csökkenti az egyidejűleg per os alkalmazott gyógyszerek felszívódásának ütemét vagy mértékét. Ezért nem szükséges a késleltetett gyomorürülésre érzékeny gyógyszerek adagjának módosítása.

Amikor 14 hetes elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelést követően 1000 mg paracetamol tablettát alkalmaztak, étkezéssel vagy anélkül, nem volt lényeges változás a paracetamol AUC tekintetében a kontroll időszakkal szemben. A paracetamol C_{max}-értéke 16%-kal (éhomi) és 5%-kal (étkezés utáni) csökkent, és a t_{max} a kontroll időszakban mért kb. 1 óráról 1,4 órára (éhomi) és 1,3 órára (étkezés utáni) emelkedett.

A következő interakciós vizsgálatokat csak a 10 mikrogramm dózisban alkalmazott azonnali hatóanyagleadású exenatiddal végezték el, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal nem:

Warfarin
Amennyiben a warfarint az azonnali hatóanyagleadású exenatid után 35 perccel adták be, a t_{max} megközelítőleg 2 órával nyúlt meg. Nem figyeltek meg a C_{max}- vagy AUC-értékekre gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat. Spontán jelentésekben a warfarin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid együttes alkalmazása esetén INR-növekedésről számoltak be. Warfarin- és/vagy kumarin-származékok szedése esetén az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés indítása alatt az INR-értéket monitorozni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Hidroxi-metil-glutaril CoA reduktáz gátlók
A lovasztatin AUC- és C_{max}-értékei kb. 40%-kal ill. 28%-kal csökkentek, a t_{max} pedig kb. 4 órával nyúlt meg a lovasztatin monoterápiában történő alkalmazásához képest, ha lovasztatin egyszeri adagját (40 mg) az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal együtt adták be. Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal végzett 30 hetes, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az exenatid és a HMG CoA reduktáz gátlók együttes alkalmazása nem járt a lipidprofil tartós változásával (lásd 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges eleve módosítani, azonban a lipid értékeket megfelelő módon ellenőrizni kell.

Digoxin és lizinopril
Az interakciós vizsgálatok során az azonnali hatóanyagleadású exenatidnak nem volt klinikailag releváns hatása a digoxin és a lizinopril C_{max}- vagy AUC-értékeire, bár a t_{max} megközelítőleg 2 órás megnyúlását észlelték.

Etinil-ösztradiol és levonorgesztrel
Egy kombinált orális fogamzásgátló (30 mikrogramm etinil-ösztradiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel) bevétele egy órával az azonnali hatóanyagleadású exenatid alkalmazása előtt nem módosította sem az etinil-ösztradiol, sem a levonorgesztrel AUC-, C_{max}- vagy C_{min}-értékét. Az orális fogamzásgátló bevétele 35 perccel az exenatid alkalmazása után nem befolyásolta az AUC-értéket, azonban az etinil-ösztradiol C_{max}-értékét 45%-kal és a levonorgesztrel C_{max}-értékét 27-41%-kal csökkentette, valamint a t_{max}-értékét 2-4 órával nyújtotta meg az elhúzódó gyomorürülés következtében. A C_{max}-érték csökkenésének korlátozott a klinikai jelentősége, az orális fogamzásgátlók adagolásának módosítása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők
Az exenatiddal interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid lassú kiürülése miatt fogamzóképes korban lévő nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés alatt. Ezt a gyógyszert a tervezett terhesség előtt legalább 3 hónappal abba kell hagyni.

Terhesség
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem alkalmazható a terhesség alatt, inzulin használata javasolt.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az exenatid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a szoptatás ideje alatt nem alkalmazható.

Termékenység
Humán fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot szulfonilureával együttesen alkalmazzák, a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fordítsanak figyelmet a hypoglykaemia megelőzésére, ha gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója
A felnőtteknél leggyakrabban észlelt mellékhatások többnyire gastrointestinalis eredetűek voltak (hányinger, ami a leggyakrabban jelentett mellékhatás volt, a kezelés kezdetekor jelentkezett és idővel csökkent, valamint hasmenés). Ezen felül az injekció beadása helyén észlelt reakció (viszketés, csomóképződés, erythema), hypoglykaemia (szulfonilureával) és fejfájás fordult elő. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezeléshez társuló mellékhatások többnyire enyhék vagy közepes erősségűek voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az alábbi 1. táblázat az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálatokban és spontán bejelentések (olyan esetek, amelyeket klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg, a gyakoriság nem ismert) alapján felnőtteknél azonosított mellékhatásait tartalmazza.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok során a háttérterápia diéta és testmozgás, metformin, szulfonilurea, tiazolidindion, orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerek vagy bázisinzulin kombinációja volt.

A mellékhatások az alábbikban MedDRA szervrendszerenkénti csoportosításnak és az abszolút gyakoriságnak megfelelően kerültek felsorolásra. A gyakoriság definíciója a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 –< 1/100), ritka (≥ 10 000- < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálatokban és spontán bejelentések alapján felnőtteknél azonosított mellékhatásai

Szervrendszeri kategória /mellékhatás kifejezések	**Előfordulási gyakoriság**					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						
Gyógyszer-indukálta thrombocytopenia						X[4]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						
Cholecystitis			X[6]			
Cholelithiasis			X[6]			

Immunrendszeri betegségek és tünetek						
Anaphylaxiás reakció				X[1]		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek						
Hypoglykaemia (egy szulfonilureával)	X[1]					
Hypoglykaemia (inzulinnal)		X[2,3]				
Csökkent étvágy		X[1]				
Dehydratio			X[1]			
Idegrendszeri betegségek és tünetek						
Fejfájás		X[1]				
Szédülés		X[1]				
Dysgeusia			X[1]			
Somnolentia			X[1]			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek						
Bélelzáródás			X[1]			
Akut pancreatitis (lásd 4.4 pont)			X[1]			
Hányinger	X[1]					
Hányás		X[1]				
Hasmenés	X[1]					
Dyspepsia		X[1]				
Hasi fájdalom		X[1]				
Gastro-oesophagealis reflux betegség		X[1]				
Hasi distensio		X[1]				
Eructatio			X[1]			
Székrekedés		X[1]				
Flatulentia		X[1]				
Késleltetett gyomorürülés			X[5]			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei						
Macularis és papularis bőrkiütés						X[4]
Pruritus és/vagy urticaria		X[1]				
Angioneuroticus oedema						X[4]
Tályog és cellulitis az injekció beadásának helyén						X[4]
Hyperhidrosis			X[1]			
Alopecia			X[1]			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek						
Megváltozott vesefunkció, köztük akut veseelégtelenség, romló krónikus veseelégtelenség, beszűkült veseműködés, emelkedett szérum kreatininszint (lásd 4.4 pont)			X[1]			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Pruritus az injekció		X[1]				

beadásának helyén						
Fáradtság		X[1]				
Erythema az injekció beadásának helyén		X[1]				
Kiütés az injekció beadásának helyén			X[1]			
Gyengeség		X[1]				
Nyugtalanság				X[1]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei						
Emelkedett nemzetközi normalizált arány (INR) (lásd 4.4 pont)						X[4]

[1] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid tizenkét befejezett, hosszú távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak n = összesen 2868, (szulfonilureát kapó beteg n = 1002).
[2] Olyan hypoglykaemiás eseményeken alapulnak, amelyek 1. Eszméletvesztés, görcsrohamok vagy coma eredményei, és glükagon vagy glükóz adása után megoldódtak, VAGY 2. A segítségnyújtás harmadik fél beavatkozását igényelte, tudatzavar vagy viselkedészavar és kisebb, mint 54 mg/dl (3 mmol/l) glükózérték következtében, VAGY 3. A kezelést megelőzően kisebb, mint 54 mg/dl (3 mmol/l) glükózértékkel együttjáró, hypoglykaemiára jellemző tünetek eredményei.
[3] A gyakoriságot a 28 hetes kontrollált kezelési időszak jelentései alapján állapították meg, a glargin inzulinhoz kiegészítésként adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálat során (N = 231).
[4] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kapcsolatos spontán bejelentések adatain alapulnak (nem ismert nevező).
[5] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid tizenhat befejezett, hosszú távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak (n = összesen 4086).
[6] Az arányok a BYDUREON befejezett hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak (n = összesen 3560), beleértve a DURATION 7 és DURATION 8 vizsgálatokat.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Gyógyszer-indukálta thrombocytopenia

Exenatid-függő, thrombocyta-ellenes antitestekkel kísért, gyógyszer-indukálta thrombocytopeniát (drug-induced thrombocytopenia, DITP) jelentettek felnőtteknél a forgalomba hozatalt követően. A gyógyszer-indukálta thrombocytopenia olyan immunmediált reakció, amelyet a gyógyszerrel kapcsolatos thrombocyta-reaktív antitestek okoznak. Ezek az antitestek az immunreakciót kiváltó gyógyszer jelenlétében a vérlemezkék destrukcióját okozzák.

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia incidenciája megnőtt, ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot szulfonilureával együtt alkalmazták felnőtteknél (24,0% vs. 5,4%) (lásd 4.4 pont). A szulfonilurea alkalmazásával összefüggő hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó a szulfonilurea dózisának csökkentése (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hypoglykaemiás epizódok lényegesen alacsonyabb incidenciával társultak az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidhoz, mint a bázisinzulinhoz azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg metformint (3% vs. 19%) vagy metformint és szulfonilureát (20% vs. 42%) kaptak.

A legtöbb hypoglykaemiás epizód (99,9%, n = 649) 12 elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálatban enyhe lefolyású volt és per os szénhidrát adására rendeződött. Egy betegnél jelentettek súlyos hypoglykaemiát, amikor a vércukorszint nagyon alacsony volt (2,2 mmol/l) és külső fél segítségét igényelte a per os szénhidrát-felvételhez, amely megszüntette az epizódot.

Amikor az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot bázisinzulinhoz adták, nem volt szükség a kezdeti inzulindózis módosítására. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot bázisinzulinnal kombinációban alkalmazva, az inzulinhoz képest a hypoglykaemiás epizódok előfordulásában nem mutatkozott

klinikailag szignifikáns különbség. Súlyos hypoglykaemiás epizódok nem voltak az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és inzulint együtt alkalmazó betegek csoportjában.

Hányinger
A felnőtteknél leggyakrabban jelentett mellékhatás a hányinger volt. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknek általánosságban 20%-a számolt be legalább egyszer hányingerről, szemben az azonnali hatóanyagleadású exenatid alkalmazása mellett észlelt 34%-kal. A legtöbb eset enyhe, ill. közepesen súlyos volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés kezdetén hányinger fordult elő, a gyakoriság a terápia folytatásával a legtöbb esetben csökkent.

A terápia mellékhatások miatti megszakítása a 30 hetes kontrollos vizsgálat során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 6%-ánál, az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 5%-ánál fordult elő. A terápia megszakításához vezető leggyakoribb nemkívánatos esemény mindkét csoportban a hányinger és hányás volt. A hányinger vagy hányás miatt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek < 1%-a, és az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 1%-a hagyta abba a kezelést.

Az injekció beadása helyén jelentkező reakciók
A vizsgálatok 6 hónapos kontrollos fázisában az injekció beadásának helyén jelentkező helyi reakciók az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelésben részesülő felnőtt betegek esetében gyakrabban jelentkeztek, mint a komparátorral kezelt betegeknél (16% vs. 2-7%). Ezek, az injekció beadása helyén jelentkező reakciók általában enyhék voltak és többnyire nem vezettek a vizsgálatból való kilépéshez. A betegek a terápia folytatása mellett a tünetek enyhítésére szolgáló kezelést kaphatnak. A soron következő injekció beadásának helyét hetente kell változtatni. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során, az injekció beadása helyén észlelt tályogok és cellulitis eseteit jelentették.

A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran észleltek az injekció beadásának helyén kis bőralatti csomókat, összhangban a poli (D,L-laktid-ko-glikolid) polimer mikroszféra (mikrogömböcskék) gyógyszerformából adódó ismert sajátosságokkal. A legtöbb csomó nem okozott tüneteket, nem akadályozta a vizsgálatban való részvételt, és 4-8 hét alatt elmúlt.

Immunogenitás
A protein és peptid gyógyszerek potenciális immunogenitása miatt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelésben részesülő betegeknél is kialakulhatnak exenatid-ellenes antitestek. A legtöbb betegnél, akiknél antitestek alakulnak ki, az antitesttiter idővel csökken.

Az antitestek jelenléte (magas vagy alacsony titerben) nem prediktív jellegű az adott beteg glykaemiás kontrollját illetően.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálatai során a felnőtt betegek kb. 45%-ánál mértek alacsony exenatid-ellenes antitesttitert a vizsgálat végpontjakor. Összességében az antitest-pozitív betegek százalékos aránya azonos volt a klinikai vizsgálatok során. A glykaemiás kontroll (HbA_{1c}) értékei összeségében hasonlóak voltak az antitesttiter nélküli betegeknél megfigyelt értékekhez. A III. fázisú vizsgálatok során a betegek átlagosan 12%-ának volt magasabb antitesttitere. Ezeknek a betegeknek egy részében az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra adott glykaemiás válasz hiányzott a vizsgálat kontrollált periódusának végén. A betegek 2,6%-ában magas antitesttiter mellett nem volt észlelhető a vércukorszint javulása, míg 1,6% esetében antitest-negativitás mellett nem mutatkozott javulás.

Azok a betegek, akiknél exenatid-elleni antitestek jelentek meg, hajlamosabbak voltak arra, hogy az injekció helyén több reakció lépjen fel (pl. bőrpír és viszketés), de egyebekben hasonló gyakorisággal, hasonló jellegű nemkívánatos események jelentkeztek náluk, mint azoknál, akiknél nem mutattak ki exenatid-elleni antitesteket.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt felnőtt betegeknél a potenciálisan immunogén helyi reakciók (többnyire viszketés, bőrpírral vagy anélkül) előfordulása 9% volt a 30 hetes és a két 26 hetes vizsgálat során. Ezek a reakciók ritkábban jelentkeztek az antitest-negatív betegeknél (4%), mint az

antitest-pozitív betegeknél (13%) és gyakoribbak voltak a magasabb antitesttiterrel rendelkezők esetében.

Az antitest-pozitív esetek vizsgálata nem mutatott ki jelentős kereszt-reaktivitást a hasonló endogén peptidekkel (glükagon vagy GLP-1).

Gyors testtömegcsökkenés
Egy 30 hetes vizsgálat során, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt felnőtt betegek kb. 3%-a (n = 4/148) észlelt legalább egy alkalommal gyors testtömegcsökkenéssel járó időszakot (két egymást követő vizit között a feljegyzett testtömegcsökkenés több mint 1,5 kg/hét).

Szívfrekvencia-növekedés
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid összesített klinikai vizsgálataiban felnőtteknél a kiindulási értékhez (74 ütés/perc) viszonyítva átlagosan 2,6 ütés/perc szívfrekvencia-növekedést figyeltek meg. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 15%-ánál a szívfrekvencia átlagosan ≥ 10 ütés/perc értékkel növekedett. Az egyéb kezelési csoportokban megközelítőleg a betegek 5 - 10%-ánál emelkedett a szívfrekvencia átlagosan ≥ 10 ütés/perc értékkel.

Gyermekek és serdülők
A 10 éves vagy idősebb gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az exenatid biztonságossági profilja hasonló volt ahhoz, amit a felnőttekkel végzett vizsgálatokban észleltek.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban nem volt major hypoglykaemiás esemény.

A 24 hetes kettős vak terápiás periódus alatt egy betegnek (1,7%) az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és egy betegnek (4,3%) a placebocsoportban volt minor hypoglykaemiája (meghatározása szerint nem major hypoglykaemiás esemény, amelynek a tünetei megegyeznek a hypoglykaemia tüneteivel, és a glükózszint az epizód kezelése előtt alacsonyabb, mint 3 mmol/l [54 mg/dl]). Mindkét beteg háttérkezelésként inzulint kapott.

Egyéb hypoglykaemiás eseményeket, olyan epizódokat, amelyek nem teljesítették sem a major, sem a minor hypoglykaemiás kritériumokat, a vizsgálatot végzők 8 betegnél (13,6%) jelentettek az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és 1 betegnél (4,3%) jelentettek a placebocsoportban. Közülük 6 beteg az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és 1 beteg a placebocsoportban kapott háttérkezelésként inzulint.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban a vizsgálat alatt bármikor mért, maximális antitesttiter alacsony (< 625) volt a betegek megközelítőleg 29,3%-ánál, és magas (≥ 625) volt a betegek körülbelül 63,8%-ánál. A pozitív antitesttiterű betegek százalékaránya megközelítőleg a 12. héten érte el a legmagasabb értéket. Mivel a vizsgálat az 52. hétig folytatódott, a magas titerű betegek százalékaránya csökkent (30,4%), és az alacsony titerű betegek százalékaránya (41,3%) növekedett. A magasabb antitesttiterű betegeknél gyengülhet a HbA_{1c}-válasz (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az exenatid túladagolás következményei közé tartoztak (az azonnali hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálati adatai alapján): súlyos hányinger, súlyos hányás és gyorsan csökkenő vércukorszint. Túladagolás esetén a klinikai jeleknek és tüneteknek megfelelő szupportív kezelés megkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:
Antidiabetikus terápia, glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) analógok, ATC kód: A10BJ01.

Hatásmechanizmus
Az exenatid egy glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) receptor agonista, mely a glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) számos antihyperglikaemiás tulajdonságával rendelkezik. Az exenatid aminosavsorrendje részben megegyezik a humán GLP-1 aminosavszekvenciájával. Az exenatidról kimutatták, hogy *in vitro* kötődik a humán GLP-1 receptorhoz és aktiválja azt, hatását a ciklikus AMP és/vagy más intracellularis jelátviteli út közvetíti.

Az exenatid a vércukorszinttől függően fokozza a pancreas beta sejtjeinek inzulinszekrécióját. A vércukorszint csökkenésével együtt az inzulinszekréció is csökken. Az exenatid metforminnal és/vagy tiazolidindionnal való együttes alkalmazása során a hypoglykaemia incidenciája nem volt magasabb, mint a placebo-metformin és/vagy tiazolidindion kombináció esetén, valószínüleg ezen glükózszint-függő inzulinotrop mechanizmus következtében (lásd 4.4 pont).

Az exenatid csökkenti a 2-es típusú diabeteses betegeknél kórosan megemelkedett glükagon-szekréciót. Az alacsonyabb glükagonszint csökkent hepatikus glükóz-kibocsátáshoz vezet. Az exenatid azonban nem rontja a hypoglykaemiára bekövetkező normális glükagon-választ és a többi hormonreakciót.

Az exenatid lassítja a gyomor ürülését, ezáltal csökkenti a táplálékból származó glükóz keringésbe jutásának ütemét.

Az exenatid alkalmazása során az étvágycsökkenés és fokozott jóllakottság-érzés következtében a táplálékbevitel csökkenését figyelték meg.

Farmakodinámiás hatások
Az exenatid javítja a glykaemiás kontrollt, mivel tartósan csökkenti mind a posztprandiális, mind az éhgyomri vércukorszintet 2-es típusú diabetesben. A natív GLP-1-gyel ellentétben az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid humán farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja lehetővé teszi a heti egyszeri alkalmazást.

Egy exenatiddal végzett farmakodinámiás vizsgálat során, amelyben (n = 13) 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket vizsgáltak, az intravénás glükóz bolus beadását követően helyreállt az első-fázisú és javult a második-fázisú inzulin-szekréció.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
Az alábbiakban olvashatók a hosszú távú elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatok eredményei, melyekben 1356 felnőtt beteget kezeltek elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, akiknek 52%-a férfi, 48%-a nő volt, 230 beteg életkora ≥65 év (17%) volt.

Továbbá, egy kettős vak, placebokontrollos, cardiovascularis eredményeket értékelő vizsgálat (EXSCEL) eredményei, amelybe 14 752, olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akiknél bármilyen fokú cardiovascularis kockázati tényező állt fenn, amikor a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adták.

Glykaemiás kontroll
Két, felnőttekkel végzett vizsgálatban hasonlították össze a heti egyszer alkalmazott 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a 4 hétig napi kétszer 5 µg, azt követően pedig napi kétszer 10 µg dózisban alkalmazott azonnali hatóanyagleadású exenatiddal. Az egyik vizsgálat 24 hétig tartott

(n = 252), a másik 30 hétig (n = 295), melyet nyílt kiterjesztés követett, amelynek során minden beteget heti egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezeltek további 7 éven keresztül (n = 258). Mindkét vizsgálatban egyértelmű volt a HbA_{1c}-szint csökkenése mindkét vizsgálati csoportban, már a kezelés elindítását követő első HbA_{1c} mérés során is (4. vagy 6. héten).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés hatására statisztikailag szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegekkel összehasonlítva (2. táblázat).

Mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, mind pedig az azonnali hatóanyagleadású exenatid klinikailag jelentős hatást gyakorolt a HbA_{1c}-re mindkét vizsgálat során az egyéb antidiabetikus háttérterápiától függetlenül.

Klinikailag és statisztikailag szignifikánsan több elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegnél csökkent a HbA_{1c} legalább 7%-ra (HbA1c $\leq$ 7%, $p < 0,05$ az egyik vizsgálat esetében), illetve 7% alá (HbA1c < 7%, $p < 0,001$ a másik vizsgálat esetében), mint azoknál a betegeknél, akik azonnali hatóanyagleadású exenatidot kaptak.

Mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegcsoportban kimutatható volt a kiindulási értékhez viszonyított testtömegcsökkenés, bár a két kezelési kar közötti különbség nem volt jelentős.

A nem kontrollos kiterjesztés során azoknál az értékelhető betegeknél (n = 121), akiket a 30. héten állítottak át az azonnali hatóanyagleadású exenatidról az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra, a kiindulási értékhez viszonyítva ugyanolyan mértékű, -2,0%-os HbA_{1c}-szint javulást értek el az 52. hétre, mint az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknél. Az összes betegnél, akik a 7 éves, nem kontrollos kiterjesztést befejezték (258 betegből n = 122 beteg került a kiterjesztett szakaszba), a HbA_{1c}-szint az 52. héttől fokozatosan emelkedett, de ez a kiindulási értékhez viszonyítva 7 év után még mindig alacsonyabb volt (-1,5%). Ezeknél a betegeknél a testtömegcsökkenés 7 év után is tartós volt.

2. táblázat: Két klinikai vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal hasonlították össze, a következő kezelések kiegészítéseként: diéta és testmozgás, metformin és/vagy szulfonilurea, illetve metformin és/vagy tiazolidindion (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

24 hetes vizsgálat	**Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg**	**Azonnali hatóanyagleadású exenatid napi 2-szer 10 µg**
N	129	123
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,5	8,4
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége, a két kezelés között (95%-os CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
A < 7% HbA1c-értéket elérő betegek aránya (%)	58	30
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	97	94
kiindulástól mért változás (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 hetes vizsgálat		
N	148	147
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,3	8,3
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége, a kezelések között (95% CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	73	57
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	102	102
kiindulástól mért változás (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$

Egy 26 hetes, felnőttekkel végzett vizsgálat során a 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a napi egyszeri glargin inzulin kezelést hasonlították össze. A glargin inzulin kezeléssel összehasonlítva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kedvezőbb HbA_{1c}-változást eredményezett, szignifikánsan csökkentette az átlagos testtömeget és kevesebb hypoglykaemiás eseménnyel járt (3. táblázat).

3. táblázat: Egy 26 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és a glargin inzulint hasonlították össze, önmagában adott metforminnal vagy metforminnal és szulfonilureával történő kombinációban (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadá sú exenatid 2 mg	**Glargin inzulin**[1]
N	233	223
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,3	8,3
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	62	54
Az éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	91	91
kiindulástól mért változás(± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum), * $p < 0,05$

[1] A glargin inzulin kezelést úgy állították be, hogy a vércukorszint 4,0 és 5,5 mmol/l (72 - 100 mg/dl) között legyen. A glargin inzulinnal kezelt betegeknél a kezelés kezdetén a glargin inzulin átlagos dózisa 10,1 NE/nap volt, amely 31,1 NE/nap-ig emelkedett.

A 156 hetes eredmények megegyeztek a korábban ismertetett, 26 hetes köztes beszámoló eredményeivel. A glargin inzulin kezeléssel összehasonlítva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés tartósan, szignifikánsan javította a glykaemiás kontrollt és a testtömeg-kontrollt. A 156. héten a biztonságossági eredmények megegyeztek a 26. héten jelentett adatokkal.

Egy 26 hetes kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a szitagliptin és a pioglitazon maximális dózisával hasonlították össze olyan felnőtt betegeknél, akik egyidejűleg metformint is kaptak. Minden kezelési csoportban szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} a kiindulási értékhez viszonyítva. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kedvezőbbnek bizonyult mind a szitagliptinnél, mind a pioglitazonnál a HbA_{1c} kiindulási értéktől mért változását illetően.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid lényegesen nagyobb testtömegcsökkenést eredményezett a szitagliptinhez képest. A pioglitazonnal kezelt betegek testtömege növekedett (4. táblázat).

4. táblázat: Egy 26 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot hasonlították össze szitagliptin-, illetve pioglitazon-kezeléssel, metforminnal történő kombinációban (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg	**Szitagliptin 100 mg**	**Pioglitazon 45 mg**
N	160	166	165
Átlagos HbA_{1c} (%)			
kiindulási érték	8.6	8.5	8.5
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus szitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus pioglitazon	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	62	36	49
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Átlagos testtömeg (kg)			
kiindulási érték	89	87	88
kiindulástól mért változás (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus szitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus pioglitazon	-5,10 (-5,91 , -4,28)**		

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum), * $p < 0,05$, **$p < 0,0001$

Egy 28 hetes, felnőttekkel végzett kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a dapagliflozin kombinációt hasonlították össze az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és az önmagában adott dapagliflozinnal, metformint is alkalmazó betegeknél. A kiindulási értékhez képest az összes terápiás csoportban csökkent a HbA_{1c}-szint. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és dapagliflozin terápiás csoportban a kiindulási értékhez képest jobban csökkent a HbA_{1c}-szint, mint az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és az önmagában adott dapagliflozin esetén (5. táblázat).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és dapagliflozin kombináció mellett szignifikánsan nagyobb testtömegcsökkenést igazoltak, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszerrel (5. táblázat).

5. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és a dapagliflozinnal, illetve a metforminnal kombinált, önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és a metforminnal kombinált, önmagában adott dapagliflozinnal végzett 28 hetes vizsgálat eredményei (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer 10 mg dapagliflozin	**Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer placebo**	**Naponta egyszer 10 mg dapagliflozin + hetente egyszer placebo**
N	**228**	**227**	**230**
Átlagos HbA_{1c} (%)			
Kiindulási érték	9,3	9,3	9,3
Kiindulástól mért változás (± SE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
A <7%-os HbA_{1c}-t elérő betegek (%)	45	27	19
Az éhomi vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Átlagos testtömeg (kg)			
Kiindulási érték (átlag)	92	89	91
Kiindulástól mért változás (± SE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

SE = standard hiba N = a betegek száma, CI = konfidenciaintervallum.

[a]A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA1c-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve.
*p < 0,01, **p < 0,001.
Az összes p-értéket korrigálták a multiplicitására.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

Egy 28 hetes, felnőttekkel végzett kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot önmagában vagy metforminnal együtt adták a glargin inzulinhoz, és azt hasonlították össze a placebóhoz önmagában vagy metforminnal együtt adott glargin inzulinnal. A glargin inzulint úgy adagolták, hogy az éhomi vércukorszint 4,0 és 5,5 mmol/l (72 – 99 mg/dl) között legyen. A placebóhoz viszonyítva az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetében a kiindulási értékhez képest a 28. hétre jobban csökkent a HbA_{1c}-szint (6. táblázat).

A placebóhoz viszonyítva az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetében a 28. hétre jobban csökkent a testtömeg (6. táblázat).

6. táblázat: Egy 28 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és a placebót hasonlították össze, önmagában vagy metforminnal együtt, glargin inzulinnal kombinációban alkalmazva (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat” betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg + glargin inzulin[a]	**Placebo + glargin inzulin[a]**
N	230	228
Átlagos HbA_{1c} (%)		
Kiindulási érték	8,5	8,5
Kiindulástól mért változás (± SE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
A ≤ 7%-os HbA_{1c}-t elérő betegek (%)[c]	33*	7
Átlagos testtömeg (kg)		
Kiindulási érték	94	94
Kiindulástól mért változás (± SE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = a betegek száma az egyes kezelési csoportokban, SE = standard hiba,
CI = konfidenciaintervallum, *p-érték < 0,001 (multiplicitására korrigálva).

a. A legkisebb négyzetes becslés átlagos (LS átlaga - LS Means) változása a napi inzulindózis esetében 1,6 egység volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és 3,5 egység volt a placebo-csoportban.

b. A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA_{1c}-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a

kiinduláskor alkalmazott szulfonilurea-strátumot (igen versus nem), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve. Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint abszolút változását a 28. héten hasonlóan modellezték ANCOVA alapján.

c. Az összes beteget, akiknél a végpont adat hiányzott ″kezelésre nem reagáló betegként″ határozták meg.

d. Standard étkezési tolerancia teszt után.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

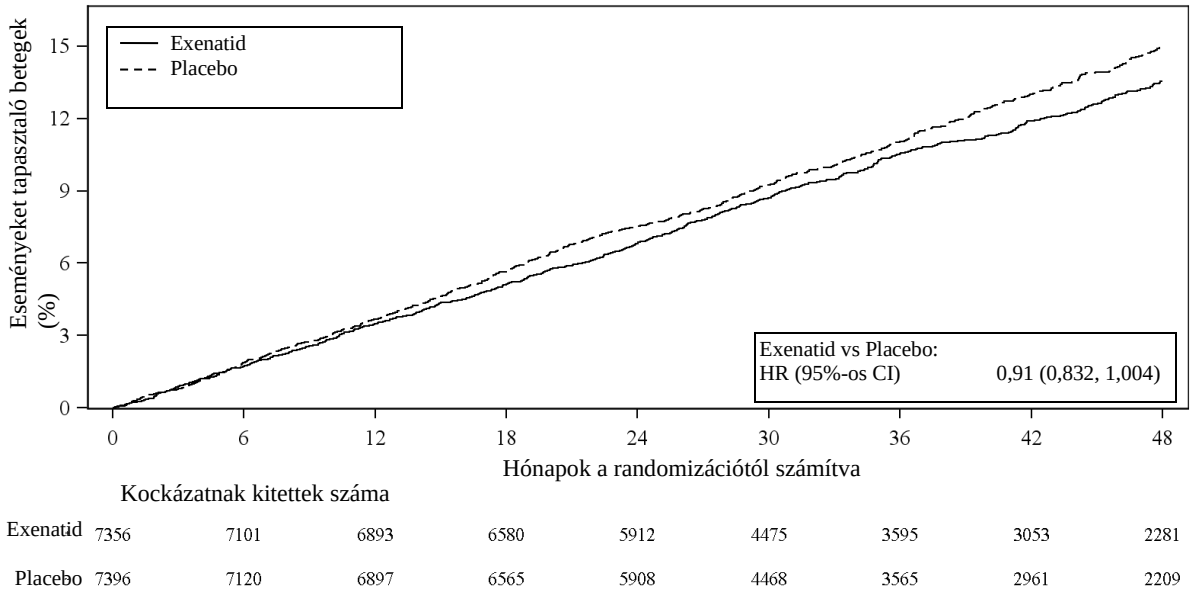
Cardiovascularis eredmények értékelése

Az EXSCEL egy pragmatikus, cardiovascularis eredményeket értékelő vizsgálat volt, amelyet olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegek körében végeztek, akiknél bármilyen fokú cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Összesen 14 752 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy heti egyszer, 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra vagy placebóra, amit a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adtak és amely tartalmazhatott SGLT2-inhibitort is. A betegeket átlagosan 38,7 hónapig követték a rutin klinikai gyakorlat szerint, és a kezelés átlagosan 27,8 hónapig tartott. A vizsgálat befejezésekor a vitális státusz ismert volt, sorrendben a betegek 98,9%-ánál az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és 98,8%-ánál a placebocsoportban. A vizsgálatba történő beválogatáskor a betegek átlagos életkora 62 év volt (és a betegek 8,5%-a volt ≥ 75 éves). A betegek körülbelül 62%-a férfi volt. Az átlagos testtömegindex (BMI) 32,7 kg/m^2 volt, és a diabetes betegségük átlagos időtartama 13,1 év volt. Az átlagos HbA_{1c} 8,1% volt. A betegek körülbelül 49,3%-ának volt enyhe vesekárosodása (a becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 60 - ≤ 89 ml/perc/1,73 m^2) és 21,6%-ának volt közepesen súlyos vesekárosodása (eGFR ≥ 30 - ≤ 59 ml/perc/1,73 m^2). Összességében, a betegek 26,9%-ának nem volt megelőzően semmilyen cardiovascularis eseménye, míg 73,1%-nak volt megelőzően legalább egy cardiovascularis eseménye.

Az EXSCEL-vizsgálatban az elsődleges biztonságossági (non-inferioritásra vonatkozó) és hatásossági (szuperioritásra vonatkozó) végpont az első igazolt, jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) megjelenéséig eltelt idő: a cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke. Az értékelt kezdeti másodlagos végpont az összmortalitás volt.

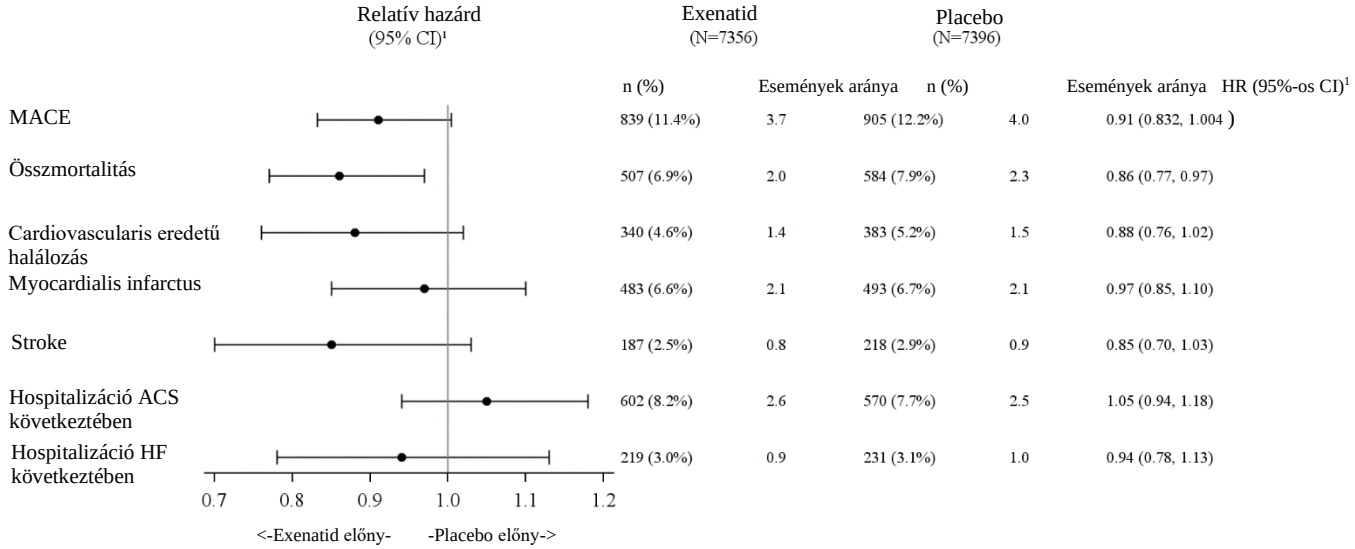
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a placebóhoz képest nem növelte a cardiovascularis kockázatukat, amikor a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adták (non-inferioritásra vonatkoztatva HR: 0,91; 95%-os CI: 0,832; 1,004; p < 0,001), lásd 1. ábra. Az EXSCEL-vizsgálat egy előre meghatározott alcsoport elemzésében a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (MACE) relatív hazárdja 0,86 (95%-os CI: 0,77-0,97) volt a kiindulási eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m^2 értékű betegeknél és 1,01 (95%-os CI: 0,86-1,19) volt a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2 értékű betegeknél. Az elsődleges összetett és a másodlagos cardiovascularis végpontokat a 2. ábra mutatja.

1. ábra: Az első, igazolt MACE megjelenéséig eltelt idő (beválasztás szerinti „intent-to-treat” betegek)



HR = relatív hazárd, CI = konfidenciaintervallum

2. ábra: Fasor-ábra elemzés: Az elsődleges és másodlagos végpontok elemzése (beválasztás szerinti „intent-to-treat” betegek)



ACS = acut coronaria szindróma; CI = konfidenciaintervallum; HF = szívelégtelenség; HR = relatív hazárd; MACE = jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény; n = eseményt tapasztaló betegek száma; N = kezelési csoportban a betegek száma.

[1] HR (aktív/placebo) és CI a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzésén alapulnak, megelőző cardiovascularis események szerinti bontásban, magyarázó változóként csak a kezelési csoportokkal.

Az egyéb, kiegészítő antihyperglikaemiás gyógyszer iránti igény 33%-kal csökkent az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban (az expozíció szerint kiigazított előfordulás 10,5 per 100 pt-év), a placebóhoz viszonyítva (az expozíció szerint kiigazított előfordulás 15,7 per 100 pt-év). A HbA_{1c}-szint csökkenését figyelték meg a teljes vizsgálat során, -0,53%-os összes kezelésbeli különbség mellett (elnyújtott hatóanyagleadású exenatid vs. placebo).

<u>Testtömeg</u>
Minden elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálatban észlelték a kiinduláshoz viszonyított testtömegcsökkenést. Ezt a testtömegcsökkenést a 4 komparátor-kontrollos vizsgálatban,

a hányinger előfordulásától függetlenül észlelték az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknél, bár a csökkenés nagyobb mértékű volt azoknál a betegeknél, akik tapasztaltak hányingert (átlagos csökkenés 2,9 - 5,2 kg hányinger mellett, versus 2,2 - 2,9 kg hányinger nélkül).

A 4 komparátor-kontrollos vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a testtömege és HbA_{1c}-szintje egyaránt csökkent, 70 és 79% között volt (a HbA_{1c} -csökkenést mutató betegek aránya 88-96% volt).

Vércukorszint (plazma/szérum)
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés hatására jelentős mértékben csökkent az éhomi vércukorszint (plazma/szérum), ez a csökkenés már a 4. héten észlelhető volt. A glargin inzulinnal végzett placebokontrollos vizsgálatban, az éhomi vércukorszintnek a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változása -0,7 mmol/l volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és -0,1 mmol/l volt a placebo-csoportban.
Ezen felül az étkezés utáni vércukorszintek csökkenését is észlelték. Az éhomi vércukorszint javulása az 52 hetes kezelés során mindvégig fennállt.

Béta-sejt-funkció
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatok a béta-sejtek funkciójának javulását mutatták olyan mutatók alapján, mint például a béta-sejt-funkció homeosztázis modell meghatározása (HOMA-B). A béta-sejt-funkcióra gyakorolt kedvező hatás az 52 hetes kezelés során mindvégig fennállt.

Vérnyomás
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett 4 komparátor-kontrollos vizsgálatban a szisztolés vérnyomás csökkenését észlelték (2,9 - 4,7 Hgmm). Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal összehasonlító, 30 hetes vizsgálatban mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatid jelentősen csökkentette a szisztolés vérnyomást a kiindulási értékhez viszonyítva (4,7±1,1 Hgmm, ill. 3,4±1,1 Hgmm), a kezelési csoportok közötti különbség nem volt szignifikáns. A vérnyomásértékek javulása 52 héten keresztül fennmaradt.

A glargin inzulinnal végzett placebokontrollos vizsgálatban, a szisztolés vérnyomásnak a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változása -2,6 Hgmm volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és -0,7 Hgmm volt a placebocsoportban.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a dapagliflozin kombinációval végzett kezelés a 28. hétre a szisztolés vérnyomás átlagos változásának -4,3 ±0,8 Hgmm-es szignifikáns csökkenését eredményezte, szemben az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett észlelt -1,2 ±0,8 Hgmm-es ($p < 0,01$) vagy az önmagában adott dapagliflozin mellett észlelt -1,8 ±0,8 Hgmm-es ($p < 0,05$) csökkenéssel.

Éhomi lipidszint
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem befolyásolta kedvezőtlenül a lipidszinteket.

Gyermekek és serdülők
A heti egyszeri 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid vagy placebo hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokkal végzett vizsgálatban értékelték 2-es típusú diabetesben szenvedő, csak diétával és testmozgással kezelt, vagy stabil dózisú orális antidiabetikus szerekkel és/vagy inzulinnal kombinációban kezelt 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 24 hét után jobban csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mint a placebo (7. táblázat).

7. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, illetve placebo egy 24 hetes vizsgálatban kapott eredményei 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél (beválasztás szerinti betegek)

	2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid Hetente egyszer	Placebo Hetente egyszer
Beválasztás szerinti populáció	58	24
Átlagos HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor	8,11	8,22
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Átlagos éhomi plazma glükózszint (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor	9,24	9,08
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Átlagos testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor	100,33	96,96
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
A < 7% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	31,0%	8,3%
A ≤ 6,5% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	19,0%	4,2%
A < 6,5% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	19,0%	4,2%

*p = 0,012

[a] A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest minden egyes vizitre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – MMRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a terápiás csoportot, a régiót, a vizitet, a vizit interakció szerinti terápiás csoportot, a kiindulási HbA_{1c}-t és a vizit interakció szerinti kiindulási HbA_{1c}-t fix hatásokként figyelembe véve, nem strukturált kovarianciamátrix alkalmazásával.

[b] A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest minden egyes vizitre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – MMRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a terápiás csoportot, a régiót, a vizitet, a vizit interakció szerinti terápiás csoportot, a kiindulási értéket, a szűréskori HbA_{1c}-t (< 9,0% vagy ≥ 9,0%) és a vizit interakció szerinti kiindulási értéket fix hatásokként figyelembe véve, nem strukturált kovarianciamátrix alkalmazásával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az exenatid abszorpciós tulajdonságai az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerforma elnyújtott felszabadulásának megfelelő sajátságokat tükröznek. Miután a keringésbe került, az exenatid a már ismert farmakokinetikai tulajdonságok szerint oszlik el és ürül ki (az alább részletezett módon).

Felszívódás
A 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid heti egyszeri adagolása során az átlagos exenatid koncentráció 2 hét után haladja meg a legkisebb hatásos koncentrációt (~ 50 pg/ml), az első 6-7 hét során az átlagos exenatid plazmakoncentráció fokozatos növekedése mellett. Ezt követően kb. 151-265 pg/ml-es exenatid koncentráció marad fenn, jelezve az egyensúlyi plazmaszint beálltát. Az exenatid egyensúlyi plazmakoncentrációja fennmarad a két beadás közti egy hetes időszakban, minimális ingadozásokat mutatva az átlagos terápiás koncentráció körül.

Eloszlás
Az exenatid átlagos látszólagos eloszlási térfogata egyszeri adag subcutan beadását követően 28 l.

Biotranszformáció és elimináció
Nem klinikai vizsgálatok szerint az exenatid elsősorban glomeruláris filtráció, majd proteolízis révén eliminálódik. Az exenatid átlagos látszólagos clearance-értéke 9 l/h. Az exenatid ezen farmakokinetikai tulajdonságai dózisfüggetlenek. Kb. 10 héttel az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés felfüggesztését követően az átlagos exenatid plazmakoncentráció a kimutatható érték alá csökkent.

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodás
2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt, vesekárosodásban szenvedő betegeknél végzett populációs farmakokinetikai vizsgálat eredményei szerint a szisztémás expozíció megközelítőleg 74, illetve 23%-kal (becsült középérték mindegyik csoportban) nőhet közepesen (N = 10), illetve enyhén (N = 56) károsodott vesefunkció esetén, a normális vesefunkciójú betegekhez (N = 84) viszonyítva.

Májelégtelenség
Májelégtelenségben szenvedő betegek bevonásával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az exenatid elsősorban a vesén át ürül, ezért a májfunkció zavara várhatóan nem befolyásolja az exenatid vérszintjét.

Nem, rassz és testtömeg
A nem, a rassz és a testtömeg nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben az exenatid farmakokinetikáját.

Idősek
Az idős betegekkel kapcsolatos adatok korlátozottak, de arra utalnak, hogy az exenatid vérszintje 75 éves korig nem változik jelentősen.

Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal egy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatban az exenatid (10 mikrogramm) alkalmazása átlagosan 36%-kal nagyobb AUC értéket eredményezett 15 idős (75-85 éves) betegnél, 15, 45-65 éves betegével összehasonlítva, ami feltehetően az idősebb korcsoport csökkent vesefunkciójával függ össze (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, alacsony gyógyszerellenes antitesttiterű 10 éves és idősebb gyermekek és serdülők populációs farmakokinetikai analízise azt igazolta, hogy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (2 mg) alkalmazása a felnőtteknél megfigyelthez hasonló expozíciót eredményezett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az azonnali vagy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták mellett patkányoknál és egereknél pajzsmirigytumorokat figyeltek meg. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, egy patkányokon végzett, 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a C-sejtes adenomák és a C-sejtes carcinomák emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, az AUC alapján a humán szisztémás expozíciót legalább 2-szeresen meghaladó dózisok mellett. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

Az exenatiddal végzett állatkísérletek során nem észleltek a fertilitásra gyakorolt káros hatást, az exenatid nagy adagban befolyásolta a csontok fejlődését és csökkentette a magzati és újszülöttkori növekedést.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Szuszpendálás után
A szuszpenziót a por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell adni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható. Ezt követően az injekciós tollat fel kell használni vagy meg kell semmisíteni.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer összekeverés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden kétrekeszes injekciós toll exenatid port és oldószert tartalmaz egy I. típusú üveg patronban, ami az egyik végén egy klorobutil gumidugóval és egy rollnizott alumínium kupakkal, a másik végén egy klorobutil gumidugattyúval van lezárva. A két rekeszt egy második klorobutil gumidugattyú választja el egymástól. Injekciós tollanként egy tű van mellékelve. Minden kartondoboz tartalmaz még egy tartalék tűt is. Csak az injekciós tollhoz mellékelt tűket alkalmazza!

4 egyadagos előretöltött injekciós tollat tartalmazó kiszerelés vagy 12 (három 4 darabos csomagolás) egyadagos előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött injekciós toll kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Az injekciós tollat az injekció beadása előtt legalább 15 perccel ki kell venni a hűtőszekrényből. Az előretöltött injekciós toll egyik rekeszében lévő port a másik rekeszében lévő oldószerrel kell összekeverni. Az oldószert a használat előtt meg kell nézni. Az oldószert csak akkor szabad felhasználni, ha áttetsző és nem tartalmaz részecskéket. A szuszpendálást követően a keverék csak akkor használható fel, ha az fehér vagy törtfehér és opálos. Kérjük, a szuszpenzióval és az alkalmazással kapcsolatos további információkért olvassa el a Betegtájékoztatót és a Használati útmutatót.

Csak az injekciós tollhoz mellékelt tűket alkalmazza!

A por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell injekciózni a bőr alá az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot.

A megfagyott elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot többé nem szabad felhasználni.

A beteget utasítani kell arra, hogy minden injekció után, a hozzá illesztett tűvel együtt biztonságosan dobja ki az injekciós tollat.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/003-004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. június 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött injekciós tollanként 2 mg exenatidot tartalmaz 0,85 ml-ben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban (BCise).

Fehér, törtfehér, nem átlátszó szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bydureon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél és 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél javallott a glykaemiás kontroll javítására, más, glükózszintcsökkentő gyógyszerekkel, köztük bázisinzulinnal kombinációban, amikor az alkalmazott kezelés, a diéta és a testmozgás együtt nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

A kombinációs kezelésekkel, a glykaemiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatásokkal, valamint a vizsgált populációkkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket, lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

<u>Adagolás</u>
Az ajánlott adag 2 mg exenatid hetente egyszer.

Azok a betegek, akik az azonnali hatóanyagleadású exenatidról (Byetta) térnek át az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazására (Bydureon vagy Bydureon BCise), a vércukorszint átmeneti emelkedését észlelhetik, amely általában javul a kezelés elindítását követő első négy héten belül. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerek esetében (Bydureon vagy Bydureon BCise) át lehet állítani a betegeket az egyikről a másikra, a vércukor-koncentrációra gyakorolt, várható jelentős hatás nélkül.

Ha az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a korábbi metformin- és/vagy tiazolidindion terápia kiegészítéseként kerül alkalmazásra, a metformin- és/vagy tiazolidindion aktuális adagja folytatható. Ha a szulfonilurea terápia kiegészítéseként kerül bevezetésre, a hypoglykaemia kockázata csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése mérlegelendő (lásd 4.4 pont). A tiazolidindionnal kombinált kezelést kizárólag felnőtt betegeknél vizsgálták.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot heti egy alkalommal kell alkalmazni, minden héten ugyanazon a napon. A heti egyszeri adagolás napja szükség esetén megváltoztatható, amennyiben a legutolsó dózist legalább 3 nappal megelőzően adták be. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid bármelyik napszakban alkalmazható, étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Ha egy adag kimarad, azt amilyen hamar csak megvalósítható, be kell adni, feltéve, ha a következő, szokásosan tervezett dózis 3 napon vagy még hosszabb időn belül esedékes. Ezt követően a beteg visszatérhet a szokásos, heti egyszeri adagolási rendhez.

Ha egy adag kimarad, és a következő, szokásosan tervezett dózis 1 vagy 2 napon belül esedékes, a betegnek nem szabad beadnia az elfelejtett adagot, ehelyett a következő, szokásosan tervezett adagolási napon folytassa az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazását.

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem igényli a vércukorszint addig megszokotthoz képest további önellenőrzését. A szulfonilurea és az inzulin dózisának beállításához azonban szükség van a vércukorszint önellenőrzésére, különösen az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés megkezdésekor és az inzulinadag csökkentésekor. Az inzulinadagot ajánlott fokozatosan csökkenteni.

Amennyiben az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés leállítása után másik vércukorszint-csökkentő kezelést indítanak el, a gyógyszer tartós felszabadulását figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis életkortól függő módosítása. Mindazonáltal, mivel a vesefunkció az életkor előrehaladtával általában romlik, figyelembe kell venni a beteg vesefunkcióját (lásd *Vesekárosodás*) (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adagot enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén nem szükséges módosítani.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegség vagy súlyos vesekárosodás (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] < 30 ml/min) esetén (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az adagot nem szükséges módosítani májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges a dózis módosítása. A 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a beteg saját magának adja be. Minden injekciós tollat csak egy személy alkalmazhat és az injekciós toll csak egyszeri használatra alkalmas.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid alkalmazásának elkezdése előtt feltétlenül ajánlott, hogy az egészségügyi szakemberek oktassák ki erről a betegeket és gondozóikat. Gondosan követni kell a dobozban található „Használati útmutató”-t.

Minden adagot subcutan injekcióként kell beadni a hasba, a combba vagy a felkar hátsó részébe, közvetlenül a gyógyszer teljes összekeverését követően.

Inzulinnal együtt alkalmazva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és az inzulint két külön injekcióban kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a „Használati útmutató”-ban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem helyettesíti az inzulint. Inzulinfüggő betegeknél az inzulinkezelés hirtelen megszakítása vagy az inzulinadag gyors csökkentése után diabeteses ketoacidosist jelentettek (lásd 4.2 pont).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot nem szabad intravénás vagy intramuscularis injekció formájában alkalmazni.

Vesekárosodás
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő dializált betegeknél az azonnali hatóanyagleadású exenatid egyes adagjai fokozták a gastrointestinalis mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát, ezért az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformák alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 30 ml/min).

Az exenatiddal összefüggésben nem gyakran beszámoltak a vesefunkció változásával járó esetekről, beleértve a szérum-kreatininszint növekedést, a vesekárosodást, a krónikus veseelégtelenség romlását és az akut veseelégtelenséget, mely néha hemodialízist igényelt. Ezen események némelyike olyan betegeknél fordult elő, akiknél más tényezők is fennálltak, melyek befolyásolhatják a folyadékháztartást, beleértve a hányingert, hányást és/vagy hasmenést és/vagy olyan gyógyszerek alkalmazását, amelyek ismerten befolyásolják a vesefunkciót vagy a folyadékháztartást. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közé tartoztak az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, angiotenzin-II antagonisták, nem-szteroid gyulladásgátlók és diuretikumok. Szupportív kezelés alkalmazását és a lehetséges kiváltó gyógyszer (beleértve az exenatid) adásának felfüggesztését követően a megváltozott vesefunkció reverzibilitását figyelték meg.

Súlyos gastrointestinalis betegség
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot nem vizsgálták súlyos gastrointestinalis betegségben (pl. gastroparesisben) szenvedő betegeknél. A készítmény alkalmazása során gyakoriak a gastrointestinalis mellékhatások, beleértve a hányingert, hányást és hasmenést, ezért a gyógyszer alkalmazása súlyos gastrointestinalis betegség esetén nem javasolt.

Akut pancreatitis
A GLP-1-receptor agonisták alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. A Bydureon BCise-vel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 0,4%-ánál fordult elő akut pancreatitis. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett vannak akut pancreatitisről szóló spontán jelentések. Szupportív kezelés mellett a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, azonban nagyon ritkán nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitis eseteket és/vagy halált jelentettek. A betegeket fel kell világosítani az akut pancreatitis jellemző tünetéről: a tartós, súlyos hasi fájdalomról. Ha felmerül a pancreatitis gyanúja, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni; ha az akut pancreatitis igazolódik, akkor az adását nem szabad újra elkezdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

Egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformák D-fenilalanin származékokkal (meglitinidek), alfa-glukozidáz gátlókkal, dipeptidil peptidáz-4 gátlókkal vagy egyéb GLP-1 receptor agonistákkal való együttes alkalmazását nem vizsgálták. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformák és az azonnali hatóanyagleadású exenatid együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért ez nem javasolt.

A hatásosság gyógyszerellenes antitestek miatti hiánya gyermekeknél és serdülőknél
A gyermekek és serdülők hajlamosabbak lehetnek a magas gyógyszerellenes antitesttiter kialakulására, mint a felnőttek (lásd 4.8 pont). A magasabb antitesttiterű betegeknél gyengülhet a HbA_{1c}-válasz.

Nincs kereskedelmi forgalomban kapható, gyógyszerellenes antitesteket kimutató teszt, de ha a beteg igazolt compliance-e ellenére sem sikerül elérni a célként kitűzött glykaemiás kontrollt, tekintet nélkül a hatásosság hiányának okára, az orvosoknak másik antidiabetikus terápiát kell mérlegelniük.

Kölcsönhatás warfarinnal
Spontán jelentésekben a warfarin és az exenatid együttes alkalmazása mellett INR- (International Normalized Ratio, Nemzetközi Normalizált Ráta) növekedésről számoltak be, mely néha vérzéssel is társult (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia
Klinikai vizsgálatok során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a szulfonilurea együttes alkalmazása mellett megnőtt a hypoglykaemia kockázata. Mindemellett a klinikai vizsgálatokban a szulfonilureával kombinációban történő alkalmazás során enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél megnőtt a hypoglykaemia incidenciája az ép veseműködésű betegekhez képest. A hypoglykaemia szulfonilureához társuló kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése megfontolandó.

Gyors testtömegcsökkenés
Az exenatiddal kezelt betegeknél jelentettek gyors, heti 1,5 kg-nál nagyobb testtömegcsökkenést. Az ilyen arányú testtömegcsökkenésnek káros következményei lehetnek. A gyors testtömegcsökkenést mutató betegeknél a cholelithiasisra utaló panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

A kezelés megszakítása
A kezelés abbahagyása után az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid hatása továbbra is fennállhat, mivel az exenatid szérumszintjei csak 10 hét alatt csökkennek le. Ennek megfelelően kell megfontolni az egyéb gyógyszerek, illetve azok dózisának megválasztását, mivel a mellékhatások megmaradhatnak és a terápiás hatás is – legalábbis részben – fennmaradhat egészen addig, amíg az exenatid-szint le nem csökken.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben
Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve mély szedációval végzett beavatkozások előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés miatt visszamaradó gyomortartalom fokozott kockázatát (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Szulfonilureák
Lehetséges, hogy a szulfonilurea-kezeléshez társuló hypoglykaemia fokozott kockázata miatt a szulfonilurea dózisát módosítani kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyomorürülés
A paracetamolt (mint a gyomor ürülésének markerét) alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyomorürülést lassító hatása kismértékű és nem várható, hogy klinikailag jelentős mértékben csökkenti az egyidejűleg per os alkalmazott gyógyszerek felszívódásának ütemét vagy mértékét. Ezért nem szükséges a késleltetett gyomorürülésre érzékeny gyógyszerek adagjának módosítása.

Amikor 14 hetes elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelést követően 1000 mg paracetamol tablettát alkalmaztak, étkezéssel vagy anélkül, nem volt lényeges változás a paracetamol AUC tekintetében a kontroll időszakkal szemben. A paracetamol C_{max}-értéke 16%-kal (éhomi) és 5%-kal

(étkezés utáni) csökkent, és a t_{max} a kontroll időszakban mért kb. 1 óráról 1,4 órára (éhomi) és 1,3 órára (étkezés utáni) emelkedett.

A következő interakciós vizsgálatokat csak a 10 mikrogramm dózisban alkalmazott azonnali hatóanyagleadású exenatiddal végezték el, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformákkal nem:

Warfarin
Amennyiben a warfarint az azonnali hatóanyagleadású exenatid után 35 perccel adták be, a t_{max} megközelítőleg 2 órával nyúlt meg. Nem figyeltek meg a C_{max}- vagy AUC-értékekre gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat. Spontán jelentésekben a warfarin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid együttes alkalmazása esetén INR-növekedésről számoltak be. Warfarin- és/vagy kumarin-származékok szedése esetén az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés indítása alatt az INR-értéket monitorozni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Hidroxi-metil-glutaril CoA reduktáz gátlók
A lovasztatin AUC- és C_{max}-értékei kb. 40%-kal ill. 28%-kal csökkentek, a t_{max} pedig kb. 4 órával nyúlt meg a lovasztatin monoterápiában történő alkalmazásához képest, ha lovasztatin egyszeri adagját (40 mg) az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal együtt adták be. Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal végzett 30 hetes, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az exenatid és a HMG CoA reduktáz gátlók együttes alkalmazása nem járt a lipidprofil tartós változásával (lásd 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges eleve módosítani, azonban a lipid értékeket megfelelő módon ellenőrizni kell.

Digoxin és lizinopril
Az interakciós vizsgálatok során az azonnali hatóanyagleadású exenatidnak nem volt klinikailag releváns hatása a digoxin és a lizinopril C_{max}- vagy AUC-értékeire, bár a t_{max} megközelítőleg 2 órás megnyúlását észlelték.

Etinil-ösztradiol és levonorgesztrel
Egy kombinált orális fogamzásgátló (30 mikrogramm etinil-ösztradiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel) bevétele egy órával az azonnali hatóanyagleadású exenatid alkalmazása előtt nem módosította sem az etinil-ösztradiol, sem a levonorgesztrel AUC-, C_{max}- vagy C_{min}-értékét. Az orális fogamzásgátló bevétele 35 perccel az exenatid alkalmazása után nem befolyásolta az AUC-értéket, azonban az etinil-ösztradiol C_{max}-értékét 45%-kal és a levonorgesztrel C_{max}-értékét 27-41%-kal csökkentette, valamint a t_{max}-értékét 2-4 órával nyújtotta meg az elhúzódó gyomorürülés következtében. A C_{max}-érték csökkenésének korlátozott a klinikai jelentősége, az orális fogamzásgátlók adagolásának módosítása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők
Az exenatiddal interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid lassú kiürülése miatt fogamzóképes korban lévő nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés alatt. Ezt a gyógyszert a tervezett terhesség előtt legalább 3 hónappal abba kell hagyni.

Terhesség
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid nem alkalmazható a terhesség alatt, inzulin használata javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az exenatid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a szoptatás ideje alatt nem alkalmazható.

Termékenység
Humán fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha szulfonilureával együttesen alkalmazzák, a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fordítsanak figyelmet a hypoglykaemia megelőzésére, ha gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A klinikai vizsgálatok alatt a leggyakoribb mellékhatás felnőtteknél a gastrointestinalis jellegű (főként hányinger (8%), ami a kezelés folytatásakor hajlamos volt megszűnni), fejfájás (4%) és az injekció beadási helyén fellépő reakciók, mint például az injekció beadási helyén fellépő pruritus (3%) és az injekció beadási helyén fellépő erythema (2%). Emellett egy szulfonilurea mellett hypoglykaemia nagyon gyakran fordult elő (lásd alább, a „Kiválasztott mellékhatások leírása”). A legtöbb mellékhatás intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A Bydureon BCise klinikai vizsgálatokban felnőtteknél azonosított mellékhatásainak gyakoriságai az alábbi, 1. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

A Bydureon BCise-re vonatkozó, összesített klinikai vizsgálati adathalmaz két III. fázisú, komparátor-kontrollos, 6 - 12 hónap időtartamú, felnőttekkel végzett vizsgálatból származik. A vizsgálatok követési és kiterjesztéses fázisai is beletartoznak az összesített adathalmazba. A háttérkezelések közé tartozott a diéta és a testmozgás önmagában vagy metforminnal, egy szulfonilureával, egy tiazolidindionnal vagy a *per os* vércukorszint-csökkentő gyógyszerek egy kombinációjával. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett megfigyelt, de a Bydureon BCise klinikai vizsgálatokban nem észlelt mellékhatások szintén szerepelnek az 1. táblázatban.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett klinikai vizsgálatokban alkalmazott háttérkezelések közé tartozott a diéta és a testmozgás, a metformin, egy szulfonilurea, egy tiazolidindion, a *per os* vércukorszint-csökkentő szerek egy kombinációja vagy egy bazális inzulin.

A mellékhatások az alábbikban MedDRA szervrendszerenkénti csoportosításnak és az abszolút gyakoriságnak megfelelően kerültek felsorolásra. A gyakoriság definíciója a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 –< 1/100), ritka (≥ 10 000- < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A Bydureon BCise klinikai vizsgálatokban és spontán bejelentések alapján felnőtteknél azonosított mellékhatásai

Szervrendszeri kategória /mellékhatás kifejezések	**Előfordulási gyakoriság**[1]					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						
Gyógyszer-indukálta thrombocytopenia[9]						X
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						
Cholecystitis[11]			X			
Cholelithiasis			X			
Immunrendszeri betegségek és tünetek						
Anaphylaxiás reakció[2]				X		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek						
Hypoglykaemia (egy szulfonilureával)[5,6.7]	X					
Hypoglykaemia (szulfonilurea nélkül)[5,6.7]			X			
Hypoglykaemia (inzulinnal)[3,4,5]		X				
Csökkent étvágy			X			
Dehidráció			X			
Idegrendszeri betegségek és tünetek						
Fejfájás		X				
Szédülés		X				
Dysgeusia			X			
Somnolentia[2]			X			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek						
Hányinger[5]		X				
Hasmenés		X				
Hányás		X				
Székrekedés		X				
Dyspepsia		X				
Gastrooesophagealis reflux betegség		X				
Hasi distensio		X				
Hasi fájdalom		X				
Flatulencia			X			
Akut pancreatitis (lásd 4.4 pont)			X			
Eructatio[2]			X			
Intestinalis obstructio[2]			X			
Késleltetett gyomorürülés[10]			X			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei						
Urticaria			X			
Hyperhidrosis			X			

Szervrendszeri kategória /mellékhatás kifejezések	**Előfordulási gyakoriság**[1]					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Macularis vagy papularis bőrkiütés			X			
Pruritus			X			
Alopecia[2]			X			
Angiooedema [9]						X
Az injekció beadási helyén kialakuló abscessus és cellulitis[9]						X
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek						
Megváltozott vesefunkció[8]			X			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Pruritus az injekció beadási helyén[5]		X				
Erythema az injekció beadási helyén[5]		X				
Fáradtság		X				
Az injekció beadási helyén fellépő reakció[5]			X			
Gyengeség			X			
Kiütés az injekció beadási helyén[5]			X			
Idegesség, nyugtalanság érzés[2]				X		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei						
Emelkedett nemzetközi normalizált arány[9] (lásd 4.4 pont)						X

[1] Hacsak másként nem kerül jelzésre, az arány a befejezett hosszú távú biztonságossági és hatásossági vizsgálatokon alapul (n = 526). Beleértve az utolsó adag megkapását követő, 70 napon és a kiterjesztéses időszakon belüli kontrollvizsgálatot is.
[2] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid tizenkét befejezett, hosszú távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak n = összesen 2868.
[3] Olyan hypoglykaemiás eseményeken alapulnak, amelyek 1. Eszméletvesztés, görcsrohamok vagy coma eredményei, és glükagon vagy glükóz adása után megoldódtak, VAGY 2. A segítségnyújtás harmadik fél beavatkozását igényelte, tudatzavar vagy viselkedészavar és kisebb mint 54 mg/dl (3 mmol/l) glükózérték következtében, VAGY 3. A kezelést megelőzően kisebb mint 54 mg/dl (3 mmol/l) glükózértékkel együttjáró, hypoglykaemiára jellemző tünetek eredményei.
[4] A gyakoriságot a 28 hetes kontrollált kezelési időszak jelentései alapján állapították meg, a glargin inzulinhoz kiegészítésként adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett vizsgálat során (N = 231).
[5] Lásd alább, a kiválasztott mellékhatások leírása részt.
[6] A két III. fázisú klinikai vizsgálat (n = 410) kontrollos időszakának összesített adataiból jelentett gyakoriság.
[7] Olyan hypoglykaemiás események alapján, amelyeknek a tünetei összhangban vannak a hypoglykaemiával, és az egyidejű glükózszint a kezelés előtt < 54 mg/dl (3 mmol/l).
[8] Beleértve az akut veseelégtelenséget, a romló krónikus veseelégtelenséget, a beszűkült veseműködést, az emelkedett szérum kreatininszintet is. Lásd 4.4 pont.

[9] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kapcsolatos spontán bejelentések adatain alapulnak (nem ismert nevező).
[10] Az arányok az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid tizenhat befejezett, hosszú távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak (n = összesen 4086).
[11] Az arányok a BYDUREON befejezett hatásossági és biztonságossági vizsgálatain alapulnak (n = összesen 3560), beleértve a DURATION 7 és DURATION 8 vizsgálatokat.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Gyógyszer-indukálta thrombocytopenia

Exenatid-függő, thrombocyta-ellenes antitestekkel kísért, gyógyszer-indukálta thrombocytopeniát (drug-induced thrombocytopenia, DITP) jelentettek felnőtteknél a forgalomba hozatalt követően. A gyógyszer-indukálta thrombocytopenia olyan immunmediált reakció, amelyet a gyógyszerrel kapcsolatos thrombocyta-reaktív antitestek okoznak. Ezek az antitestek az immunreakciót kiváltó gyógyszer jelenlétében a vérlemezkék destrukcióját okozzák.

Hypoglykaemia

A felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban Bydureon BCise mellett nem voltak jelentős hypoglykaemiás események. A minor hypoglykaemia teljes előfordulási gyakorisága 6,3% volt. Ez az előfordulási gyakoriság növekedett, amikor egy szulfonilureával kombinációban alkalmazták (26,1%), szemben a szulfonilurea nélküli incidenciával (0,9%) (lásd 4.4 pont). A szulfonilurea alkalmazásával összefüggő hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó a szulfonilurea dózisának csökkentése (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Amikor az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot bázisinzulinhoz adták, nem volt szükség a kezdeti inzulindózis módosítására. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot bázisinzulinnal kombinációban alkalmazva, az inzulinhoz képest a hypoglykaemiás epizódok előfordulásában nem mutatkozott klinikailag szignifikáns különbség. Súlyos hypoglykaemiás epizódok nem voltak az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és inzulint együtt alkalmazó betegek csoportjában.

Hányinger

A felnőtteknél leggyakrabban jelentett gastrointestinalis mellékhatás a hányinger volt. A Bydureon BCise-t az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal összehasonlító klinikai vizsgálat kontrollos időszaka alatt hányingerről a betegek 9,6%-ánál, illetve 20,5%-ánál számoltak be az egyes csoportokban. Összességében a Bydureon BCise-vel kezelt betegek 9,3%-a számolt be hányingerről a két klinikai vizsgálat kontrollos periódusa alatt. A hányinger legtöbb epizódja enyhe - közepesen súlyos volt, a kezelés elkezdéséhez társult, és az idő múlásával csökkent.

Az injekció beadása helyén jelentkező reakciók

A felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok kontrollos időszaka alatt az injekció beadási helyén fellépő reakciókat gyakrabban figyeltek meg a Bydureon BCise-vel kezelt betegeknél, mint a komparátorral kezelt betegeknél (24%, illetve 4% az azonnali hatóanyagleadású exenatid mellett). Ezek az injekció beadási helyén fellépő reakciók rendszerint enyhék voltak, és nem vezettek a vizsgálati gyógyszer adásának abbahagyásához. A betegek a terápia folytatása mellett a tünetek enyhítésére szolgáló kezelést kaphatnak. A soron következő injekció beadásának helyét hetente kell változtatni. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok során az injekció beadási helyén kialakult abscessussal és cellulitisszel járó esetekről számoltak be.

A klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran észleltek az injekció beadásának helyén bőralatti csomókat, összhangban a poli (D,L-laktid-ko-glikolid) polimer mikroszféra (mikrogömböcskék) gyógyszerformából adódó ismert sajátosságokkal. A legtöbb csomó nem okozott tüneteket, nem akadályozta a vizsgálatban való részvételt, és idővel elmúlt.

Immunogenitás

A protein és peptid gyógyszerek potenciális immunogenitása miatt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelésben részesülő betegeknél is kialakulhatnak exenatid-ellenes antitestek.

Megközelítőleg a felnőtt betegek 42%-ánál alakultak ki alacsony titerben exenatiddal szembeni antitestek, és a 32%-ánál alakultak ki magas titerben antitestek bármikor a vizsgálat alatt. A pozitív antitesttiterű betegek százalékaránya, különösen a magas titerűeké, a csúcsot megközelítőleg az adagolás 8 - 16. hetében érte el, és azután az idő múlásával csökkent. A vizsgálat végpontján megközelítőleg a betegek 43%-ánál voltak alacsony titerben exenatiddal szembeni antitestek, és a 14%-ánál voltak magas titerben antitestek. Összességében a glykaemiás kontroll szintje (HbA_{1c}) Bydureon BCise-vel kezelt, az utolsó kontrollvizsgálatkor alacsony titerű antitesttekkel rendelkező betegeknél (-1,1% - -1,5%) hasonló volt az antitesttiter nélküli betegeknél megfigyelthez (-1,1% - -1,4%). Miközben az utolsó kontrollvizsgálatkor a magas antitesttiterű betegeknél gyengült HbA_{1c} válaszreakciót észleltek, ezeknél a betegeknél a HbA_{1c}-csökkenés klinikailag jelentős volt (-0,6% - -0,7%).

A Bydureon BCise-vel kezelt, és antitestekre értékelhető felnőtt betegek között (N = 393) a potenciálisan immunogén eredetű, az injekció beadási helyén fellépő reakciók (leggyakrabban csomó az injekció helyén) előfordulási gyakorisága a két vizsgálat alatt megközelítőleg 20% volt. Ezeket a reakciókat kevésbé gyakran figyelték meg meg az antitest-negatív betegeknél (16%) és az alacsony antitesttiterű betegeknél (16%), mint azoknál, akiknél magas volt az antitesttiter (27%).

Gyors testtömegcsökkenés
Egy 30 hetes vizsgálat során, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt felnőtt betegek kb. 3%-a (n = 4/148) észlelt legalább egy alkalommal gyors testtömegcsökkenéssel járó időszakot (két egymást követő vizit között a feljegyzett testtömegcsökkenés több mint 1,5 kg/hét).

Szívfrekvencia-növekedés
A pulzusszám kiindulási értékhez (74 szívverés/perc) viszonyított, 2,4 szívverés/perc mértékű emelkedését figyelték meg a Bydureon BCise-vel felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok kontrollos időszakában. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek 15%-ánál nőtt a pulzusszám átlagosan ≥ 10 szívverés/perccel. Az egyéb terápiás csoportokban megközelítőleg a betegek 5% - 10%-ánál volt a pulzusszám átlagos növekedése ≥ 10 szívverés/perc.

Gyermekek és serdülők
A 10 éves vagy idősebb gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az exenatid biztonságossági profilja hasonló volt ahhoz, amit a felnőttekkel végzett vizsgálatokban észleltek.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban nem volt major hypoglykaemiás esemény.

A 24 hetes kettős vak terápiás periódus alatt egy betegnek (1,7%) az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és egy betegnek (4,3%) a placebocsoportban volt minor hypoglykaemiája (meghatározása szerint nem major hypoglykaemiás esemény, amelynek a tünetei megegyeznek a hypoglykaemia tüneteivel, és a glükózszint az epizód kezelése előtt alacsonyabb, mint 3 mmol/l [54 mg/dl]). Mindkét beteg háttérkezelésként inzulint kapott.

Egyéb hypoglykaemiás eseményeket, olyan epizódokat, amelyek nem teljesítették sem a major, sem a minor hypoglykaemiás kritériumokat, a vizsgálatot végzők 8 betegnél (13,6%) jelentettek az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és 1 betegnél (4,3%) jelentettek a placebocsoportban. Közülük 6 beteg az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és 1 beteg a placebocsoportban kapott háttérkezelésként inzulint.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban a vizsgálat alatt bármikor mért, maximális antitesttiter alacsony (< 625) volt a betegek megközelítőleg 29,3%-ánál, és magas (≥ 625) volt a betegek körülbelül 63,8%-ánál. A pozitív antitesttiterű betegek százalékaránya megközelítőleg a 12. héten érte el a legmagasabb értéket. Mivel a vizsgálat az 52. hétig folytatódott, a magas titerű betegek százalékaránya csökkent (30,4%), és az alacsony titerű betegek százalékaránya (41,3%) növekedett. A magasabb antitesttiterű betegeknél gyengülhet a HbA_{1c}-válasz (lásd 4.4 pont).

<u>Feltételezett mellékhatások bejelentése</u>

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az exenatid túladagolás következményei közé tartoztak (az azonnali hatóanyagleadású exenatid klinikai vizsgálati adatai alapján): súlyos hányinger, súlyos hányás és gyorsan csökkenő vércukorszint. Túladagolás esetén a klinikai jeleknek és tüneteknek megfelelő szupportív kezelés megkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:
Antidiabetikus terápia, glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) analógok, ATC kód: A10BJ01.

Hatásmechanizmus
Az exenatid egy glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) receptor agonista, mely a glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) számos antihyperglikaemiás tulajdonságával rendelkezik. Az exenatid aminosavsorrendje részben megegyezik a humán GLP-1 aminosavszekvenciájával. Az exenatidról kimutatták, hogy *in vitro* kötődik a humán GLP-1 receptorhoz és aktiválja azt, hatását a ciklikus AMP és/vagy más intracellularis jelátviteli út közvetíti.

Az exenatid a vércukorszinttől függően fokozza a pancreas beta sejtjeinek inzulinszekrécióját. A vércukorszint csökkenésével együtt az inzulinszekréció is csökken. Az exenatid metforminnal és/vagy tiazolidindionnal való együttes alkalmazása során a hypoglykaemia incidenciája nem volt magasabb, mint a placebo-metformin és/vagy tiazolidindion kombináció esetén, valószínüleg ezen glükózszint-függő inzulinotrop mechanizmus következtében (lásd 4.4 pont).

Az exenatid csökkenti a 2-es típusú diabeteses betegeknél kórosan megemelkedett glükagon-szekréciót. Az alacsonyabb glükagonszint csökkent hepatikus glükóz-kibocsátáshoz vezet. Az exenatid azonban nem rontja a hypoglykaemiára bekövetkező normális glükagon-választ és a többi hormonreakciót.

Az exenatid lassítja a gyomor ürülését, ezáltal csökkenti a táplálékból származó glükóz keringésbe jutásának ütemét.

Az exenatid alkalmazása során az étvágycsökkenés és fokozott jóllakottság-érzés következtében a táplálékbevitel csökkenését figyelték meg.

Farmakodinámiás hatások
Az exenatid javítja a glykaemiás kontrollt, mivel tartósan csökkenti mind a posztprandiális, mind az éhgyomri vércukorszintet 2-es típusú diabetesben. A natív GLP-1-gyel ellentétben az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid humán farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja lehetővé teszi a heti egyszeri alkalmazást.

Egy exenatiddal végzett farmakodinámiás vizsgálat során, amelyben (n = 13) 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket vizsgáltak, az intravénás glükóz bolus beadását követően helyreállt az első-fázisú és javult a második-fázisú inzulin-szekréció.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az alábbiakban kerülnek bemutatásra a Bydureon BCise-vel végzett két vizsgálat, valamint az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett 6, hosszú távú klinikai vizsgálat eredményei. Ezekben a vizsgálatokban 1766 felnőtt beteg vett részt (556-ot kezeltek Bydureon BCise-vel), 53%-uk volt férfi, és 47%-uk volt nő, 304 beteg (17%) volt ≥ 65 éves.

Továbbá, egy kettős vak, placebokontrollos, cardiovascularis eredményeket értékelő vizsgálat (EXSCEL) eredményei, amelybe 14 752, olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akiknél bármilyen fokú cardiovascularis kockázati tényező állt fenn, amikor a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adták.

Glykaemiás kontroll

Bydureon BCise

Egy 28 hetes, nyílt elrendezésű, felnőttekkel végzett vizsgálatban a Bydureon BCise-t hasonlították össze az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal olyan betegeknél, akik csak diétás és testmozgás programban vettek részt, vagy *per os* glükózszintcsökkentő gyógyszerek stabil terápiás rezsimét kapták. A kiindulási értékhez képest mindkét terápiás csoportban csökkent a HbA_{1c}-szint. A Bydureon BCise jobban csökkentette a HbA_{1c}-szintet, a vizsgálat megkezdésétől a 28. hétig, mint az azonnali hatóanyagleadású exenatid (2. táblázat). A vizsgálat 28 hetes, komparátor-kontrollos periódusát egy 24 hetes kiterjesztéses időszak követte, amely alatt minden résztvevő beteget ezzel a gyógyszerrel kezeltek. A HbA_{1c}-re gyakorolt hatás klinikailag jelentős maradt az 52 hét alatt, de idővel részben csökkent abban a csoportban, amelyik kezdetben Bydureon BCise-t kapott.

Mind a Bydureon BCise-vel, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegek a kiindulási értékhez képest testtömegcsökkenést értek el a 28. héten (2. táblázat). A két terápiás csoport közötti különbség nem volt szignifikáns. A testtömegcsökkenés az 52. héten is fennmaradt.

2. táblázat: Egy 28 hetes vizsgálat eredményei, melynek során a Bydureon BCise-t, illetve az azonnali hatóanyagleadású exenatidot hasonlították össze csak diéta és testmozgás vagy *per os* glükózszintcsökkentő gyógyszerek stabil terápiás rezsime mellé adva (módosított beválasztás szerinti betegek[1])

	Hetente egyszer 2 mg Bydureon BCise	**Naponta kétszer 10 µg, azonnali hatóanyagleadású exenatid**
N	229	146
Átlagos HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor	8,5	8,5
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)[2]	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, az azonnali hatóanyagleadású exenatidhoz képest (95%-os CI)[2]	-0,37* (-0,63, -0,10)	
HbA_{1c} < 7% elérő betegek (%)[3]	49	43
Átlagos testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor	97	97
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)[2]	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, az azonnali hatóanyagleadású exenatidhoz képest (95%-os CI)[2]	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Az éhomi plazma glükózszintben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos változás (mmol/l) (±SE)[2]	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett	-0,56	

	Hetente egyszer 2 mg Bydureon BCise	Naponta kétszer 10 µg, azonnali hatóanyagleadású exenatid
változás átlagos különbsége, az azonnali hatóanyagleadású exenatidhoz képest (95%-os CI)[2]	(-1,20, 0,08)	

N = a betegek száma terápiás csoportonként, SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum.
*p-érték < 0,01.
[1] Minden randomizált beteg, aki legalább egy dózist kapott a vizsgálati gyógyszerből.
[2] Legkisebb négyzetes becslés átlaga.
[3] Az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés (LOCF).

Egy 28 hetes, nyílt elrendezésű (a *per os* gyógyszer vak elrendezésben adva) a Bydureon BCise-t szitagliptinhez vagy placebóhoz viszonyították olyan betegeknél, akik már napi ≥ 1500 mg metformint is alkalmaztak. A Bydureon BCise jobban csökkentette a HbA1c-szintet, a vizsgálat megkezdésétől a 28. hétig, mint a szitagliptin, és mint a placebo (3. táblázat).

Mind a Bydureon BCise-vel, mind a szitagliptinnel kezelt betegek a kiindulási értékhez képest testtömegcsökkenést értek el a 28. héten (3. táblázat). A két terápiás csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

3. táblázat: A metforminnal kombinált Bydureon BCise, illetve a szitagliptin és placebo 28 hetes vizsgálatának eredményei (módosított, beválasztás szerinti betegek[1])

	Hetente egyszer 2 mg Bydureon BCise	Naponta egyszer 100 mg szitagliptin	Naponta egyszer placebo
N	181	122	61
Átlagos HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor	8,4	8,5	8,5
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)[2]	-1,1 (±0,1)	-0,8 (±0,1)	-0,4 (±0,2)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a szitagliptinhez képest (95%-os CI)[2]	-0,38* (-0,70, -0,06)		
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[2]	-0,72** (-1,15, -0,30)		
HbA_{1c} < 7% elérő betegek (%)[3]	43*	32	25
Átlagos testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor	89	88	89
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)[2]	-1,1 (±0,3)	-1,2 (±0,3)	+0,2 (±0,5)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a szitagliptinhez képest (95%-os CI)[2]	+0,07 (-0,73, 0,87)		
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[2]	-1,27# (-2,34, -0,20)		

	Hetente egyszer 2 mg Bydureon BCise	Naponta egyszer 100 mg szitagliptin	Naponta egyszer placebo
Az éhomi plazma glükózszintben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos változás (mmol/l) (±SE)[2]	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a szitagliptinhez képest (95%-os CI)[2]	-0,56 (-1,21, 0,09)		
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[2]	-1,71[§] (-2,59, -0,83)		

N = a betegek száma terápiás csoportonként, SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum.
*p-érték < 0,05, **p-érték < 0,01, [#]nominális p-érték < 0,05, [§]nominális p-érték < 0,001.
[1] Minden randomizált beteg, aki legalább egy dózist kapott a vizsgálati gyógyszerből.
[2] Legkisebb négyzetes becslés átlaga.
[3] Az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés (LOCF).

Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid
Két, felnőttekkel végzett vizsgálatban hasonlították össze a heti egyszer alkalmazott 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a 4 hétig napi kétszer 5 µg, azt követően pedig napi kétszer 10 µg dózisban alkalmazott azonnali hatóanyagleadású exenatiddal. Az egyik vizsgálat 24 hétig tartott (n = 252), a másik 30 hétig (n = 295), melyet nyílt kiterjesztés követett, amelynek során minden beteget heti egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezeltek további 7 éven keresztül (n = 258). Mindkét vizsgálatban egyértelmű volt a HbA_{1c}-szint csökkenése mindkét vizsgálati csoportban, már a kezelés elindítását követő első HbA_{1c} mérés során is (4. vagy 6. héten).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés hatására statisztikailag szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegekkel összehasonlítva (4. táblázat).

Mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, mind pedig az azonnali hatóanyagleadású exenatid klinikailag jelentős hatást gyakorolt a HbA_{1c}-re mindkét vizsgálat során az egyéb antidiabetikus háttérterápiától függetlenül.

Klinikailag és statisztikailag szignifikánsan több elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegnél csökkent a HbA_{1c} legalább 7%-ra (HbA1c ≤ 7%, p < 0,05 az egyik vizsgálat esetében), illetve 7% alá (HbA1c < 7%, p < 0,001 a másik vizsgálat esetében), mint azoknál a betegeknél, akik azonnali hatóanyagleadású exenatidot kaptak.

Mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegcsoportban kimutatható volt a kiindulási értékhez viszonyított testtömegcsökkenés, bár a két kezelési kar közötti különbség nem volt jelentős.

A nem kontrollos kiterjesztés során azoknál az értékelhető betegeknél (n = 121), akiket a 30. héten állítottak át az azonnali hatóanyagleadású exenatidról az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra, a kiindulási értékhez viszonyítva ugyanolyan mértékű, -2,0%-os HbA_{1c}-szint javulást értek el az 52. hétre, mint az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kezelt betegeknél. Az összes betegnél, akik a 7 éves, nem kontrollos kiterjesztést befejezték (258 betegből n = 122 beteg került a kiterjesztett szakaszba), a HbA_{1c}-szint az 52. héttől fokozatosan emelkedett, de ez a kiindulási értékhez viszonyítva 7 év után még mindig alacsonyabb volt (-1,5%). Ezeknél a betegeknél a testtömegcsökkenés 7 év után is tartós volt.

4. táblázat: Két klinikai vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal hasonlították össze, a következő kezelések kiegészítéseként: diéta és testmozgás, metformin és/vagy szulfonilurea, illetve metformin és/vagy tiazolidindion (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

24 hetes vizsgálat	**Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg**	**Azonnali hatóanyagleadású exenatid napi 2-szer 10 µg**
N	129	123
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,5	8,4
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége, a két kezelés között (95%-os CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
A < 7% HbA1c-értéket elérő betegek aránya (%)	58	30
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	97	94
kiindulástól mért változás (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 hetes vizsgálat		
N	148	147
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,3	8,3
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége, a kezelések között (95% CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	73	57
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	102	102
kiindulástól mért változás (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum, * $p < 0,05$, **$p < 0,0001$

Egy 26 hetes, felnőttekkel végzett vizsgálat során a 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a napi egyszeri glargin inzulin kezelést hasonlították össze. A glargin inzulin kezeléssel összehasonlítva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kedvezőbb HbA_{1c}-változást eredményezett, szignifikánsan csökkentette az átlagos testtömeget és kevesebb hypoglykaemiás eseménnyel járt (5. táblázat).

5. táblázat: Egy 26 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és a glargin inzulint hasonlították össze, önmagában adott metforminnal vagy metforminnal és szulfonilureával történő kombinációban (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadá sú exenatid 2 mg	**Glargin inzulin**[1]
N	233	223
Átlagos HbA_{1c} (%)		
kiindulási érték	8,3	8,3
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	62	54
Az éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Átlagos testtömeg (kg)		
kiindulási érték	91	91
kiindulástól mért változás(± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (±0,2)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége a kezelések között (95% CI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum), * $p < 0,05$

[1] A glargin inzulin kezelést úgy állították be, hogy a vércukorszint 4,0 és 5,5 mmol/l (72 - 100 mg/dl) között legyen. A glargin inzulinnal kezelt betegeknél a kezelés kezdetén a glargin inzulin átlagos dózisa 10,1 NE/nap volt, amely 31,1 NE/nap-ig emelkedett.

A 156 hetes eredmények megegyeztek a korábban ismertetett, 26 hetes köztes beszámoló eredményeivel. A glargin inzulin kezeléssel összehasonlítva, az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés tartósan, szignifikánsan javította a glykaemiás kontrollt és a testtömeg-kontrollt. A 156. héten a biztonságossági eredmények megegyeztek a 26. héten jelentett adatokkal.

Egy 26 hetes, felnőttekkel végzett kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot a szitagliptin és a pioglitazon maximális dózisával hasonlították össze olyan betegeknél, akik egyidejűleg metformint is kaptak. Minden kezelési csoportban szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} a kiindulási értékhez viszonyítva. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kedvezőbbnek bizonyult mind a szitagliptinnél, mind a pioglitazonnál a HbA_{1c} kiindulási értéktől mért változását illetően.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid lényegesen nagyobb testtömegcsökkenést eredményezett a szitagliptinhez képest. A pioglitazonnal kezelt betegek testtömege növekedett (6. táblázat).

6. táblázat: Egy 26 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot hasonlították össze szitagliptin-, illetve pioglitazon-kezeléssel, metforminnal történő kombinációban (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg	**Szitagliptin 100 mg**	**Pioglitazon 45 mg**
N	160	166	165
Átlagos HbA_{1c} (%)			
kiindulási érték	8.6	8.5	8.5
kiindulástól mért változás (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus szitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus pioglitazon	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
A ≤ 7% HbA1c értéket elérő betegek aránya (%)	62	36	49
Éhomi vércukorszint változása (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Átlagos testtömeg (kg)			
kiindulási érték	89	87	88
kiindulástól mért változás (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus szitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
A kiindulástól mért változások átlagos különbsége (95% CI) a kezelések között, versus pioglitazon	-5,10 (-5,91 , -4,28)**		

SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum), * $p < 0,05$, **$p < 0,0001$

Egy 28 hetes, felnőttekkel végzett kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a dapagliflozin kombinációt hasonlították össze az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és az önmagában adott dapagliflozinnal, metformint is alkalmazó betegeknél. A kiindulási értékhez képest az összes terápiás csoportban csökkent a HbA_{1c}-szint. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és dapagliflozin terápiás csoportban a kiindulási értékhez képest jobban csökkent a HbA_{1c}-szint, mint az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és az önmagában adott dapagliflozin esetén (7. táblázat).

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és dapagliflozin kombináció mellett szignifikánsan nagyobb testtömegcsökkenést igazoltak, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszerrel (7. táblázat).

7. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és a dapagliflozinnal, illetve a metforminnal kombinált, önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal és a metforminnal kombinált, önmagában adott dapagliflozinnal végzett 28 hetes vizsgálat eredményei (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat" betegek)

	Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer 10 mg dapagliflozin	**Hetente egyszer 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid + naponta egyszer placebo**	**Naponta egyszer 10 mg dapagliflozin + hetente egyszer placebo**
N	**228**	**227**	**230**
Átlagos HbA_{1c} (%) Kiindulási érték	9,3	9,3	9,3
Kiindulástól mért változás (± SE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
A <7%-os HbA_{1c}-t elérő betegek (%)	45	27	19
Az éhomi vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Átlagos testtömeg (kg) Kiindulási érték (átlag)	92	89	91
Kiindulástól mért változás (± SE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kombináció és az önmagában adott hatóanyag között (95%-os CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

SE = standard hiba N = a betegek száma, CI = konfidenciaintervallum.

[a]A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA1c-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve.
*p < 0,01, **p < 0,001.
Az összes p-értéket korrigálták a multiplicitására.
Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

Egy 28 hetes, felnőttekkel végzett kettős vak vizsgálatban az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot önmagában vagy metforminnal együtt adták a glargin inzulinhoz, és azt hasonlították össze a placebóhoz önmagában vagy metforminnal együtt adott glargin inzulinnal. A glargin inzulint úgy adagolták, hogy az éhomi vércukorszint 4,0 és 5,5 mmol/l (72 – 99 mg/dl) között legyen. A placebóhoz viszonyítva az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetében a kiindulási értékhez képest a 28. hétre jobban csökkent a HbA_{1c}-szint (8. táblázat).

A placebóhoz viszonyítva az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetében a 28. hétre jobban csökkent a testtömeg (8. táblázat).

8. táblázat: Egy 28 hetes vizsgálat eredményei, melynek során az elnyújtott hatóanyagleadású exenatidot és a placebót hasonlították össze, önmagában vagy metforminnal együtt, glargin inzulinnal kombinációban alkalmazva (beválasztás szerinti betegek; „intent-to-treat” betegek)

	Elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 2 mg + glargin inzulin[a]	**Placebo + glargin inzulin[a]**
N	230	228
Átlagos HbA_{1c} (%)		
Kiindulási érték	8,5	8,5
Kiindulástól mért változás (± SE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
A ≤ 7%-os HbA_{1c}-t elérő betegek (%)[c]	33*	7
Átlagos testtömeg (kg)		
Kiindulási érték	94	94
Kiindulástól mért változás (± SE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint kiindulástól mért átlagos változása (mmol/l) (± SE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
A kiindulástól mért változás átlagos különbsége a kezelések között (95%-os CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N = a betegek száma az egyes kezelési csoportokban, SE = standard hiba,
CI = konfidenciaintervallum, *p-érték < 0,001 (multiplicitására korrigálva).

a. A legkisebb négyzetes becslés átlagos (LS átlaga - LS Means) változása a napi inzulindózis esetében 1,6 egység volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és 3,5 egység volt a placebocsoportban.

b. A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA_{1c}-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a

kiinduláskor alkalmazott szulfonilurea-strátumot (igen versus nem), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve. Az étkezést követően 2 órával mért vércukorszint abszolút változását a 28. héten hasonlóan modellezték ANCOVA alapján.

c. Az összes beteget, akiknél a végpont adat hiányzott ″kezelésre nem reagáló betegként″ határozták meg.

d. Standard étkezési tolerancia teszt után.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

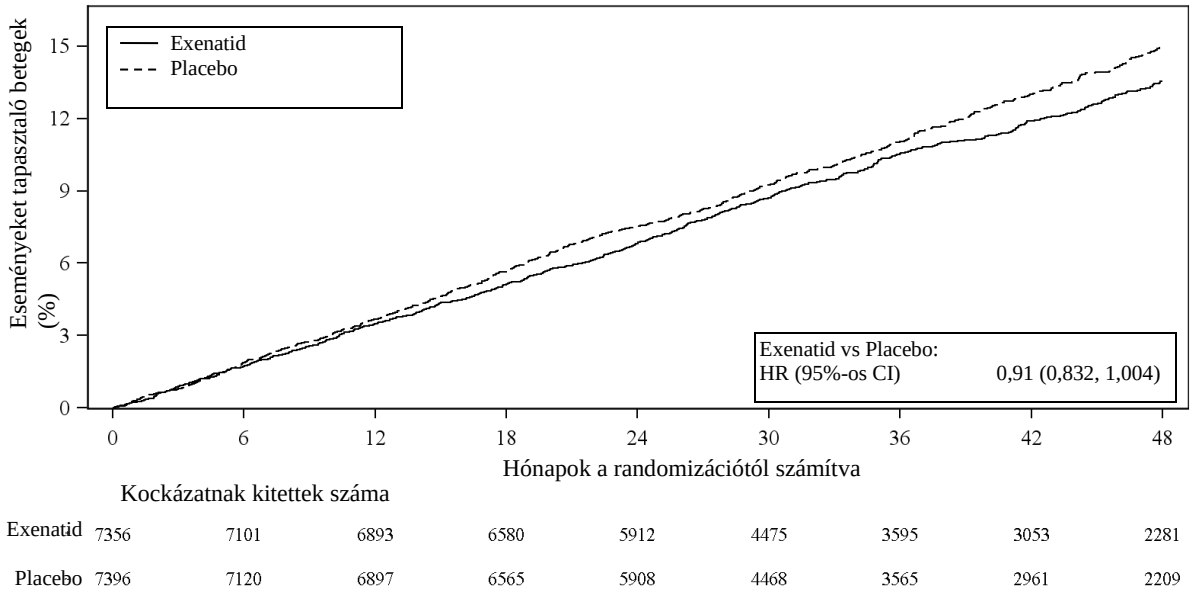
Cardiovascularis eredmények értékelése

Az EXSCEL egy pragmatikus, cardiovascularis eredményeket értékelő vizsgálat volt, amelyet olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegek körében végeztek, akiknél bármilyen fokú cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Összesen 14 752 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy heti egyszer, 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatidra vagy placebóra, amit a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adtak és amely tartalmazhatott SGLT2-inhibitort is. A betegeket átlagosan 38,7 hónapig követték a rutin klinikai gyakorlat szerint, és a kezelés átlagosan 27,8 hónapig tartott. A vizsgálat befejezésekor a vitális státusz ismert volt, sorrendben a betegek 98,9%-ánál az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban és 98,8%-ánál a placebocsoportban. A vizsgálatba történő beválogatáskor a betegek átlagos életkora 62 év volt (és a betegek 8,5%-a volt ≥ 75 éves). A betegek körülbelül 62%-a férfi volt. Az átlagos testtömegindex (BMI) 32,7 kg/m^2 volt, és a diabetes betegségük átlagos időtartama 13,1 év volt. Az átlagos HbA_{1c} 8,1% volt. A betegek körülbelül 49,3%-ának volt enyhe vesekárosodása (a becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 60 - ≤ 89 ml/perc/1,73 m^2) és 21,6%-ának volt közepesen súlyos vesekárosodása (eGFR ≥ 30 - ≤ 59 ml/perc/1,73 m^2). Összességében, a betegek 26,9%-ának nem volt megelőzően semmilyen cardiovascularis eseménye, míg 73,1%-nak volt megelőzően legalább egy cardiovascularis eseménye.

Az EXSCEL-vizsgálatban az elsődleges biztonságossági (non-inferioritásra vonatkozó) és hatásossági (szuperioritásra vonatkozó) végpont az első igazolt, jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) megjelenéséig eltelt idő: a cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke. Az értékelt kezdeti másodlagos végpont az összmortalitás volt.

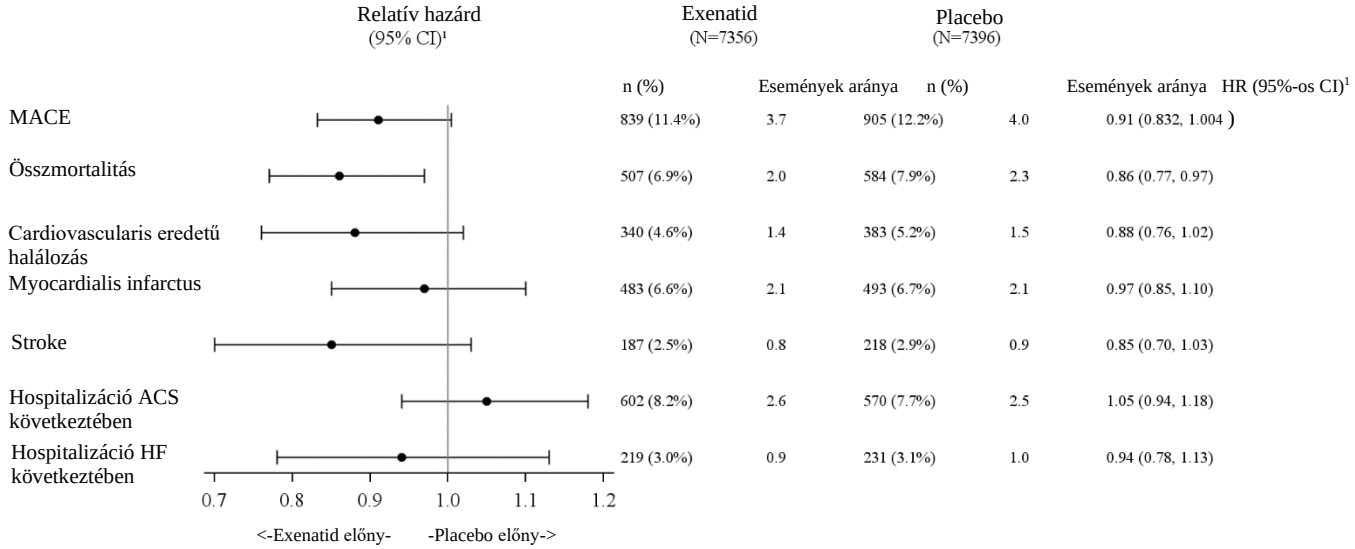
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid a placebóhoz képest nem növelte a cardiovascularis kockázatukat, amikor a már alkalmazott, szokásos kezelés mellé adták (non-inferioritásra vonatkoztatva HR: 0,91; 95%-os CI: 0,832; 1,004; $p < 0,001$), lásd 1. ábra. Az EXSCEL-vizsgálat egy előre meghatározott alcsoport elemzésében a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (MACE) relatív hazárdja 0,86 (95%-os CI: 0,77-0,97) volt a kiindulási eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m^2 értékű betegeknél és 1,01 (95%-os CI: 0,86-1,19) volt a kiindulási eGFR < 60 ml/perc/1,73 m^2 értékű betegeknél. Az elsődleges összetett és a másodlagos cardiovascularis végpontokat a 2. ábra mutatja.

1. ábra: Az első, igazolt MACE megjelenéséig eltelt idő (beválasztás szerinti „intent-to-treat” betegek)



HR = relatív hazárd, CI = konfidenciaintervallum

2. ábra: Fasor-ábra elemzés: Az elsődleges és másodlagos végpontok elemzése (beválasztás szerinti „intent-to-treat” betegek)



ACS = acut coronaria szindróma; CI = konfidenciaintervallum; HF = szívelégtelenség; HR = relatív hazárd; MACE = jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény; n = eseményt tapasztaló betegek száma; N = kezelési csoportban a betegek száma.

[1] HR (aktív/placebo) és CI a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzésén alapulnak, megelőző cardiovascularis események szerinti bontásban, magyarázó változóként csak a kezelési csoportokkal.

Az egyéb, kiegészítő antihyperglykaemiás gyógyszer iránti igény 33%-kal csökkent az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban (az expozíció szerint kiigazított előfordulás 10,5 per 100 pt-év), a placebóhoz viszonyítva (az expozíció szerint kiigazított előfordulás 15,7 per 100 pt-év). A HbA_{1c}-szint csökkenését figyelték meg a teljes vizsgálat során, -0,53%-os összes kezelésbeli különbség mellett (elnyújtott hatóanyagleadású exenatid vs. placebo).

<u>Testtömeg</u>
A kiinduláshoz viszonyított testtömegcsökkenést észleltek az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformákkal végzett vizsgálatokban. Ezt a testtömegcsökkenést a hányinger előfordulásától

függetlenül észlelték, bár a csökkenés nagyobb mértékű volt azoknál a betegeknél, akik tapasztaltak hányingert (átlagos csökkenés 1,9 - 5,2 kg hányinger mellett, versus 1,0 - 2,9 kg hányinger nélkül).

Vércukorszint (plazma/szérum)
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés hatására jelentős mértékben csökkent az éhomi vércukorszint (plazma/szérum), ez a csökkenés már a 4. héten észlelhető volt. A glargin inzulinnal végzett placebokontrollos vizsgálatban, az éhomi vércukorszintnek a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változása -0,7 mmol/l volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és -0,1 mmol/l volt a placebo-csoportban. Ezen felül az étkezés utáni vércukorszintek csökkenését is észlelték.
Mindkét elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerforma esetén az éhomi plazma glükóz-koncentrációkban bekövetkezett javulás 52 héten keresztül fennmaradt.

Béta-sejt-funkció
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformákkal végzett klinikai vizsgálatok a béta-sejtek funkciójának javulását mutatták olyan mutatók alapján, mint például a béta-sejt-funkció homeosztázis modell meghatározása (HOMA-B). A béta-sejt-funkcióra gyakorolt kedvező hatás az 52 hetes kezelés során mindvégig fennmaradt.

Vérnyomás
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformákkal végzett vizsgálatokban a szisztolés vérnyomás csökkenését észlelték (0,8 - 4,7 Hgmm). Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal összehasonlító, 30 hetes vizsgálatban mind az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, mind az azonnali hatóanyagleadású exenatid jelentősen csökkentette a szisztolés vérnyomást a kiindulási értékhez viszonyítva (4,7±1,1 Hgmm, ill. 3,4±1,1 Hgmm), a kezelési csoportok közötti különbség nem volt szignifikáns. A vérnyomásértékek javulása 52 héten keresztül fennmaradt.

A glargin inzulinnal végzett placebokontrollos vizsgálatban, a szisztolés vérnyomásnak a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változása -2,6 Hgmm volt az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-csoportban, és -0,7 Hgmm volt a placebocsoportban.

Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid és a dapagliflozin kombinációval végzett kezelés a 28. hétre a szisztolés vérnyomás átlagos változásának -4,3 ±0,8 Hgmm-es szignifikáns csökkenését eredményezte, szemben az önmagában adott, elnyújtott hatóanyagleadású exenatid mellett észlelt -1,2 ±0,8 Hgmm-es ($p < 0,01$) vagy az önmagában adott dapagliflozin mellett észlelt -1,8 ±0,8 Hgmm-es ($p < 0,05$) csökkenéssel.

Éhomi lipidszint
Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformák nem befolyásolták kedvezőtlenül a lipidszinteket.

Gyermekek és serdülők
A heti egyszeri 2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid vagy placebo hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportokkal végzett vizsgálatban értékelték 2-es típusú diabetesben szenvedő, csak diétával és testmozgással kezelt, vagy stabil dózisú orális antidiabetikus szerekkel és/vagy inzulinnal kombinációban kezelt 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid 24 hét után jobban csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mint a placebo (9. táblázat).

9. táblázat: Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid, illetve placebo egy 24 hetes vizsgálatban kapott eredményei 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél (beválasztás szerinti betegek)

	2 mg elnyújtott hatóanyagleadású exenatid Hetente egyszer	Placebo Hetente egyszer
Beválasztás szerinti populáció	58	24
Átlagos HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor	8,11	8,22
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Átlagos éhomi plazma glükózszint (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor	9,24	9,08
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Átlagos testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor	100,33	96,96
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás átlagos különbsége, a placebóhoz képest (95%-os CI)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
A < 7% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	31,0%	8,3%
A ≤ 6,5% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	19,0%	4,2%
A < 6,5% HbA_{1c}-értéket elérők aránya	19,0%	4,2%

*p = 0,012

[a] A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest minden egyes vizitre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – MMRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a terápiás csoportot, a régiót, a vizitet, a vizit interakció szerinti terápiás csoportot, a kiindulási HbA_{1c}-t és a vizit interakció szerinti kiindulási HbA_{1c}-t fix hatásokként figyelembe véve, nem strukturált kovarianciamátrix alkalmazásával.

[b] A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest minden egyes vizitre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségét/különbségeit az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – MMRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a terápiás csoportot, a régiót, a vizitet, a vizit interakció szerinti terápiás csoportot, a kiindulási értéket, a szűréskori HbA_{1c}-t (< 9,0% vagy ≥ 9,0%) és a vizit interakció szerinti kiindulási értéket fix hatásokként figyelembe véve, nem strukturált kovarianciamátrix alkalmazásával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az exenatid abszorpciós tulajdonságai az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerforma elnyújtott felszabadulásának megfelelő sajátságokat tükröznek. Miután a keringésbe került, az exenatid a már ismert farmakokinetikai tulajdonságok szerint oszlik el és ürül ki (az alább részletezett módon).

Felszívódás
A Bydureon BCise 2 mg-os dózisának heti egyszeri adagolása után az átlagos exenatid koncentráció 2 hét után haladja meg a legkisebb hatásos koncentrációt (~ 50 pg/ml), az átlagos exenatid plazmakoncentráció 8 hétig tartó fokozatos növekedése mellett. Ezt követően kb. 153-208 pg/ml-es exenatid koncentráció marad fenn, jelezve a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmaszint beálltát. Az exenatid dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációja fennmarad a két beadás közti egy hetes időszakban, a csúcs- és völgykoncentrációk közötti minimális ingadozásokat mutatva az átlagos terápiás koncentráció körül.

Eloszlás
Az exenatid átlagos látszólagos eloszlási térfogata egyszeri adag subcutan beadását követően 28 l.

Biotranszformáció és elimináció
Nem klinikai vizsgálatok szerint az exenatid elsősorban glomeruláris filtrációt követő proteolitikus lebomlás révén eliminálódik. Az exenatid átlagos látszólagos clearance-értéke 9 l/h. Az exenatid ezen farmakokinetikai tulajdonságai dózisfüggetlenek. Kb. 10 héttel az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid-kezelés felfüggesztését követően az átlagos exenatid plazmakoncentráció a kimutatható érték alá csökkent.

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodás
Az enyhén - közepes mértékben beszűkült veseműködésű (eGFR 30 - 89 ml/perc/1,73m^2), Bydureon BCise-vel kezelt betegeknél az egészséges veseműködésű betegekhez képest nem figyeltek meg a dinamikus egyensúlyi állapotban az exenatid-koncentrációkban vagy a tolerabilitásban észlelhető, klinikailag jelentős különbségeket.

Májelégtelenség
Májelégtelenségben szenvedő betegekkel nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az exenatid elsősorban a vesén át ürül, ezért a májfunkció zavara várhatóan nem befolyásolja az exenatid vérszintjét.

Nem, rassz és testtömeg
A nem, a rassz és a testtömeg nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben az exenatid farmakokinetikáját.

Idősek
Az idős betegekkel kapcsolatos adatok mennyisége korlátozott, de arra utal, hogy az életkor legfeljebb 75 éves korig történő növekedésével az exenatid-expozíció nem változik jelentősen.

Az azonnali hatóanyagleadású exenatiddal egy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatban az exenatid (10 mikrogramm) alkalmazása átlagosan 36%-kal nagyobb AUC értéket eredményezett 15 idős (75-85 éves) betegnél, 15, 45-65 éves betegével összehasonlítva, ami feltehetően az idősebb korcsoport csökkent vesefunkciójával függ össze (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, alacsony gyógyszerellenes antitesttiterű 10 éves és idősebb gyermekek és serdülők populációs farmakokinetikai analízise azt igazolta, hogy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (2 mg) alkalmazása a felnőtteknél megfigyelthez hasonló expozíciót eredményezett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az azonnali vagy az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid gyógyszerformákkal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták mellett patkányoknál és egereknél pajzsmirigytumorokat figyeltek meg. Az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal, egy patkányokon végzett, 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a C-sejtes adenomák és a C-sejtes carcinomák emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg, az AUC alapján a humán szisztémás expozíciót legalább 2-szeresen meghaladó dózisok mellett. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

Az exenatiddal végzett állatkísérletek során nem észleltek a fertilitásra gyakorolt káros hatást, az exenatid nagy adagban befolyásolta a csontok fejlődését és csökkentette a magzati és újszülöttkori növekedést.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

<u>Por</u>
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

<u>Vivőanyag</u>
Közepes láncú triglyceridek

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Az injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Az injekciós tollat vízszintesen kell tárolni!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A szuszpenzió egy 2 ml-es, I. típusú üveg patronba van csomagolva, ami az egyik végén egy (brómbutil) gumi tömítés/kupak kombinációval (combiseal), és a másik végén egy (brómbutil) gumi dugattyúval van lezárva. Az elkészített gyógyszer a szuszpenzióval töltött, injekciós tollba beszerelt patronból áll. Az injekciós toll egy integrált tűt tartalmaz.

4 egyadagos előretöltött injekciós tollat (BCise) tartalmazó kiszerelés és 12 (három 4 darabos csomagolás) egyadagos előretöltött injekciós tollat (BCise) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött injekciós toll kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Az egészségügyi szakemberek oktassák ki a betegeket és gondozóikat.

A BCise injekciós tollat ki kell venni a hűtőszekrényből, és az injekció beadása előtt legalább 15 percig vízszintesen kell elhelyezni. A szuszpenziót legalább 15 másodpercig tartó, erős rázással kell összekeverni. A szuszpenziót a használat előtt meg kell nézni. A szuszpenziót csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyenletesen összekeveredett, fehér vagy törtfehér és zavaros, és az injekciós toll ablakában nem látható fehér gyógyszer sem oldalt, sem alul vagy fölül. Miután a szuszpenzió teljesen összekeveredett, az elkészítést azonnal be kell fejezni, és a szuszpenziót subcutan be kell fecskendezni. Kérjük, a szuszpenzióval és az alkalmazással kapcsolatos további információkért olvassa el a Betegtájékoztatót és a Használati útmutatót.

A beteget utasítani kell arra, hogy minden injekció után biztonságosan dobja ki az injekciós tollat.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/005-006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. június 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 4 EGYADAGOS KÉSZLET

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg exenatid injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer:
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.
Minden doboz 4 egyadagos készletet tartalmaz:
Az egyadagos készlet tartalma:
Egy 2 mg exenatidot tartalmazó injekciós üveg
Egy 0,65 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 csatlakozó
2 injekciós tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Bőr alá történő beadásra.
A Bydureon-t azonnal be kell adni, amint szuszpendálódott a por az oldószerben.
Heti egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A készlet a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ – GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 3 X 4 EGYADAGOS KÉSZLET - BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg exenatid injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer:
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.
3 x 4 egyadagos készletet tartalmazó gyűjtőcsomagolás. A csomagolás nem bontható.
Minden doboz 4 egyadagos készletet tartalmaz:
Az egyadagos készlet tartalma:
Egy 2 mg exenatidot tartalmazó injekciós üveg
Egy 0,65 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
1 csatlakozó
2 injekciós tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Bőr alá történő beadásra.
A Bydureon-t azonnal be kell adni, amint szuszpendálódott a por az oldószerben.
Heti egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A készlet a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30ºC alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

3 DARABOS GYÜJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (4 EGYADAGOS KÉSZLET) - BLUE BOX ADATAIVAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg exenatid injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer:
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.
3 x 4 egyadagos készletet tartalmazó gyűjtőcsomagolás. A csomagolás nem bontható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Bőr alá történő beadásra.
A Bydureon-t azonnal be kell adni, amint szuszpendálódott a por az oldószerben.
Heti egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A készlet a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30ºC alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bydureon 2 mg por injekcióhoz
exenatid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca AB

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZER CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer a Bydureon készítményhez

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,65 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca AB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 4 EGYADAGOS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, előretöltött injekciós tollban
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg exenatid előretöltött injekciós tollanként. A szuszpendálást követően a bejuttatott adag
2 mg/0,65 ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer:
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.
4 egyadagos előretöltött injekciós toll
1 tartalék injekciós tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Bőr alá történő beadásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
A Bydureon-t az összekeverés után azonnal be kell adni.
Heti egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az előretöltött injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONDOBOZ – GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 3 X (4 EGYADAGOS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL) – BLUEBOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, előretöltött injekciós tollban
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg exenatid előretöltött injekciós tollanként. A szuszpendálást követően a bejuttatott adag
2 mg/0,65 ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli(D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer:
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
4 egyadagos előretöltött injekciós toll. Gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.
1 tartalék injekciós tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Bőr alá történő beadásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
A por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell injekciózni a Bydureon-t.
Hetente egyszer.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az előretöltött injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 3 X (4 EGYADAGOS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL) KÜLSŐ KARTONDOBOZA – BLUEBOX-SZAL EGYÜTT

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, előretöltött injekciós tollban
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg exenatid előretöltött injekciós tollanként. A szuszpendálást követően a bejuttatott adag
2 mg/0,65 ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli(D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Oldószer:
karmellóz-nátrium
nátrium-klorid
poliszorbát 20
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-foszfát heptahidrát
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
Gyűjtőcsomagolás: 12 (három, 4 darabos kiszerelés) egyadagos előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Bőr alá történő beadásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
A por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell injekciózni a Bydureon-t.
Hetente egyszer.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az előretöltött injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS TOLL MARKOLAT CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
exenatid
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca AB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 4 EGYADAGOS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes előretöltött injekciós toll egy 2 mg-os exenatid adagot tartalmaz 0,85 ml ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Vivőanyag
közepes lánchosszúságú triglicerid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció
4 egyadagos előretöltött injekciós toll (BCise)
BCise

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Heti egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt jól rázza össze!
A Bydureon-t az összekeverés és előkészítés után azonnal be kell adni.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az előretöltött injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Az előretöltött injekciós tollat vízszintesen kell tárolni!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon bcise

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONDOBOZ – GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 3 X (4 EGYADAGOS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL) – BLUEBOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes előretöltött injekciós toll egy 2 mg-os exenatid adagot tartalmaz 0,85 ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Vivőanyag
közepes lánchosszúságú triglicerid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció
4 egyadagos előretöltött injekciós toll (BCise). Gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.
BCise

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Heti egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt jól rázza össze!
A Bydureon-t az összekeverés és előkészítés után azonnal be kell adni.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az előretöltött injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Az előretöltött injekciós tollat vízszintesen kell tárolni!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon bcise

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 3 X (4 EGYADAGOS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL) KÜLSŐ KARTONDOBOZA – BLUEBOX-SZAL EGYÜTT

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban
exenatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes előretöltött injekciós toll egy 2 mg-os exenatid adagot tartalmaz 0,85 ml-ben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Por
poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
szacharóz

Vivőanyag
közepes lánchosszúságú triglicerid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció
Gyűjtőcsomagolás: 12 (három, 4 darabos kiszerelés) egyadagos előretöltött injekciós toll (BCise)
BCise

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az adagja elkészítése és befecskendezése érdekében kövesse a Használati útmutatót.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Heti egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt jól rázza össze!
A Bydureon-t az összekeverés és előkészítés után azonnal be kell adni.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az előretöltött injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Az előretöltött injekciós tollat vízszintesen kell tárolni!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/696/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bydureon bcise

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció
exenatid
sc.
BCise

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca AB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz
exenatid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bydureon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bydureon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bydureon-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bydureon-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bydureon és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bydureon hatóanyagként exenatidot tartalmaz. A Bydureon-injekció 2-es típusú cukorbetegségben (diabéteszben) szenvedő felnőttek és 10 éves és idősebb gyermekek és serdülők vércukorszintjét segít megfelelő szinten tartani.

A gyógyszert kombinálva alkalmazzák a következő antidiabetikus (cukorbetegség kezelésére használt) gyógyszerekkel: metformin, szulfonilureák, tiazolidindionok (a tiazolidindionnal kombinált kezelést kizárólag felnőtt betegeknél vizsgálták), SGLT2-gátlók és/vagy hosszú hatástartamú inzulin. Kezelőorvosa ezt a gyógyszert eddigi kezelése kiegészítéseként írja fel Önnek, a vércukorszint megfelelő szinten tartásának elősegítése érdekében. Továbbra is tartsa be diétáját, és végezzen elegendő testmozgást.

Ön azért lett cukorbeteg, mert szervezete nem termel elég inzulint ahhoz, hogy vércukorszintjét a megfelelő szinten tartsa, vagy a szervezete nem képes megfelelően felhasználni az inzulint. Ez a gyógyszer serkenti a szervezet inzulintermelését, ha a vércukorszint magas.

2. Tudnivalók a Bydureon alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bydureon-t

- Ha allergiás az exenatidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Bydureon alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakemberrel a következőkről:

- Ha szulfonilureával együttesen alkalmazza ezt a gyógyszert, mivel ilyen esetben a vércukorszint túl alacsonnyá válhat (hipoglikémia). Mérje rendszeresen a vércukorszintjét. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos benne, hogy az Ön által szedett gyógyszerek valamelyike tartalmaz-e szulfonilureát.
- Ha 1-es típusú cukorbetegsége vagy ún. diabéteszes ketoacidózisa van, mivel ez a gyógyszer ilyen esetben nem alkalmazható.
- Hogyan kell beadni ezt a gyógyszert? A bőr alá kell befecskendezni, nem szabad vénába vagy izomba beadni.
- Ha súlyos problémái vannak gyomorürülésével (beleértve a gasztroparézist is) vagy emésztésével, mivel a gyógyszer alkalmazása nem javasolt. A gyógyszer hatóanyaga lassítja a gyomor ürülését, ezért az étel lassabban halad át a gyomrán.
- Ha volt valaha hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitisz) (lásd 4. pont).
- Ha Ön túl gyorsan veszít testtömegéből (hetente több, mint 1,5 kg-ot) beszélje meg kezelőorvosával, mivel ez olyan problémát okozhat, mint az epekő.
- Ha Ön súlyos vesebetegségben szenved vagy művesekezelésben („dialízis”) részesül, nem javasolt a gyógyszer alkalmazása.
- Ha tudja, hogy olyan műtét előtt áll, amelyet érzéstelenítéssel (altatással) végeznek, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Bydureon-t alkalmaz.

A Bydureon nem inzulin, ezért nem szabad az inzulin helyett alkalmazni.

Gyermekek és serdülők
A Bydureon alkalmazható 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Ennek a gyógyszernek a 10 éves kor alatti gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Bydureon
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen:

- 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazott olyan egyéb gyógyszerek, mint amelyek a Bydureon-hoz hasonló módon hatnak (például liraglutid és egyéb, exenatidot tartalmazó gyógyszerek]), mivel Bydureon-nal együttes alkalmazásuk nem javasolt.
- vérhígító gyógyszerek (véralvadásgátlók), mint például warfarin alkalmazásakor, mivel a kezelés megkezdésekor kiegészítő ellenőrző vizsgálatok szükségesek az INR-érték (a véralvadás mértékét jellemző) változásának meghatározásához.
- szulfonilureát tartalmazó gyógyszer, mivel hipoglikémia (alacsony vércukorszint) alakulhat ki, amikor Bydureon-nal együtt alkalmazzák.
- ha inzulint alkalmaz, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogyan csökkentse az inzulinadagját, és javasolni fogja, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét a hiperglikémia (magas vércukorszint) és diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, amelynél a szervezet elegendő inzulin hiányában nem tudja lebontani a glükózt) elkerülése érdekében.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer ártalmas lehet-e a magzatra, mindazonáltal nem ajánlott az alkalmazása a terhesség ideje alatt, illetve a terhességet megelőző legalább három hónapos időszakban.

Nem ismeretes, hogy az exenatid kiválasztódik-e az anyatejbe. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott a szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekezni a teherbeesés ellen a gyógyszeres kezelés ideje alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ha ezt a gyógyszert szulfonilureával együttesen alkalmazza, a vércukorszintje túlzott mértékben lecsökkenhet (hipoglikémia alakulhat ki). A hipoglikémia ronthatja a koncentrálási képességét. Kérjük, gondoljon erre a lehetséges mellékhatásra minden olyan helyzetben, ahol Önmagát vagy másokat veszélynek tehet ki (pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése).

Fontos információ a Bydureon egyes összetevőiről
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A Bydureon poliszorbátokat tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,67 mg poliszorbát 20-at (E432) tartalmaz adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bydureon-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert.

A gyógyszert injekció formájában hetente egyszer kell beadni, a nap bármelyik szakában, étkezéstől függetlenül.

A gyógyszert a has, a comb vagy a felkar hátsó részének bőre alá kell befecskendezni (szubkután injekció). Ne adja be az injekciót vénába vagy izomba.

Minden héten használhatja ugyanazt a testtájékot. Válasszon mindig más beadási helyet az adott testtájékon belül.

Soha ne keverje össze ugyanabban az injekcióban az inzulint és a Bydureon-t. Ha egyidőben kell mindkettőt beadnia, alkalmazzon két külön injekciót. Mindkét injekció beadására használhatja ugyanazt a testtájékot (például a hasi tájékot), de ne egymás mellé adja be az injekciókat.

Rendszeresen ellenőrizze vércukorszintjét, ez különösen fontos, ha szulfonilurea készítményt is kap.

A Bydureon beadásához kövesse a dobozban lévő „Használati útmutató” utasításait.
Az első használat előtt a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek kell megtanítania Önt arra, hogy hogyan kell beadni a gyógyszert.

Először ellenőrizze, hogy a fecskendőben lévő folyadék áttetsző és részecskéktől mentes. Feloldás után csak akkor használja a szuszpenziót, ha a keverék fehér/törtfehér és opálos. Ha száraz porból álló csomókat lát az injekciós üveg oldalán vagy alján, a gyógyszer NINCS megfelelően elkeveredve. Rázza fel ismét határozottan, míg teljesen el nem keveredik.

A gyógyszert a por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell adni.

Minden injekció beadása során használjon új injekciós tűt, és használat után kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatása szerint biztonságosan semmisítse meg.

Ha az előírtnál több Bydureon-t alkalmazott
Ha túl sok gyógyszert adott be magának, először beszéljen kezelőorvosával, mivel orvosi kezelésre lehet szüksége. A túl nagy adagban beadott gyógyszer hányingert, hányást, szédülést vagy az alacsony vércukorszinttel járó egyéb tüneteket okozhat (lásd 4. pont).

Ha elfelejtette alkalmazni a Bydureon-t
Jelöljön ki magának egy napot, és a Bydureon injekciót minden héten ezen a napon adja be.

Ha kihagy egy adagot, és 3 vagy több nap van még a következő adag esedékességéig, akkor amilyen hamar csak lehet, adja be az elfelejtett adagot. A következő injekció alkalmával visszatérhet az injekció kiválasztott beadási napjához.

Ha kihagy egy adagot, és mindössze 1 vagy 2 nap van még a következő adag esedékességéig, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokásos időben adja be a következőt, azon a napon, amikor esedékes. Az injekció beadására kiválasztott napot is mindaddig megváltoztathatja, amíg az utolsó adag 3 vagy több nappal korábban volt beadva.

Ne adjon be két adag Bydureon-t 3 napon belül.

Ha nem biztos benne, hogy beadta az egész adag Bydureon-t
Ha nem biztos benne, hogy az egész adag beadásra került, ne adjon be még egy adag gyógyszert, hanem csak a következő héten, a tervezett adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Bydureon alkalmazását
Ha úgy érzi, hogy abba kellene hagynia a gyógyszer alkalmazását, beszéljen kezelőorvosával. A gyógyszer alkalmazásának felfüggesztése hatással lehet a vércukorszintjére.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ritkán **súlyos allergiás reakciókat** (ún. anafilaxia) jelentettek (1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja:
- az arc-, a nyelv- vagy a torok feldagadása (angioödéma),
- túlérzékenység (kiütések, viszketés és a nyak, az arc, a száj vagy a torok szöveteinek hirtelen feldagadása),
- nyelési nehézség,
- csalánkiütés és nehézlégzés.

Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) eseteit jelentették nem gyakori előfordulással (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet) olyan betegeknél, akik ezt a gyógyszert kapták. A hasnyálmirigy-gyulladás súlyos, esetlegesen életet veszélyeztető betegség lehet.

- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban volt hasnyálmirigy-gyulladása, epeköve, alkohol-betegsége vagy nagyon magas triglicerid-szintje. Ezek a betegségek növelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának vagy kiújulásának a kockázatát, akár kapott-e gyógyszeres kezelést, akár nem.

- HAGYJA ABBA a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha **súlyos és tartós**, akár hányással is kísért hasi fájdalmat érez, mivel lehetséges, hogy hasnyálmirigy-

gyulladása (pankreatitisze) van.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)**:**
- hányinger (a hányinger leggyakrabban a gyógyszeres kezelés elkezdésekor észlelhető, de idővel a legtöbb betegnél enyhül),
- hasmenés,
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor egy **szulfonilureát** tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmazzák.

Ha a gyógyszert **szulfonilurea**-tartalmú készítménnyel együttesen alkalmazza, előfordulhat alacsony vércukorszint (hipoglikémia), mely általában enyhe vagy közepesen súlyos lehet. Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazása során csökkenteni kell a szulfonilurea-készítmény adagját. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak: fejfájás, álmosság, gyengeség, szédülés, zavartság, ingerlékenység, éhség, szapora szívverés, verejtékezés és nyugtalanság. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet.

Gyakori mellékhatások (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor egy inzulinnal együtt alkalmazzák,
- szédülés,
- fejfájás,
- hányás,
- erőtlenség és energiavesztés,
- fáradtság,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- puffadás,
- emésztési zavar,
- szélgörcs,
- gyomorégés,
- étvágycsökkenés.

A gyógyszer csökkentheti az étvágyat, a bevitt táplálék mennyiségét és a testtömegét.
Ha túl gyorsan fogy (több mint heti 1,5 kg-ot), beszélje meg kezelőorvosával, mert lehetséges, hogy olyan problémát okoz, mint az epekő.
- reakciók az injekció beadásának a helyén:

Amennyiben reakciók jelentkeznek az injekció beadásának a helyén (bőrpír, bőrkiütés vagy viszketés), a tünetek enyhítése érdekében kérje kezelőorvosa segítségét. Kis csomót láthat vagy érezhet a bőre alatt az injekció után. Ez rendszerint 4-8 hét elteltével felszívódik. Emiatt nem kell félbeszakítania a kezelést.

Nem gyakori mellékhatások:
- a veseműködés romlása,
- kiszáradás, ami néha a veseműködés romlásával jár,
- bélelzáródás,
- böfögés,
- szokatlan íz a szájban,
- fokozott verejtékezés,
- hajhullás,
- álmosság,
- a gyomor kiürülése lassul,
- az epehólyag gyulladása,
- epekövesség.

Ritka mellékhatások:
- nyugtalanság.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
Ezen kívül **néhány egyéb mellékhatást** is jelentettek.

- vérzés vagy véraláfutás, ami az alacsony vérlemezkeszám miatt a normálisnál könnyebben kialakul,
- warfarinnal történt együttes alkalmazásakor az INR- (a véralvadás mértékét jellemző) érték változását jelentették,
- az exenatid injekciót követően az injekció beadásának helyén bőrreakciókat jelentettek. Ezek közé tartozik a gennytartalmú üreg (tályog) és duzzanat, a kivörösödött és érzékeny bőrterület (cellulitisz).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bydureon-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A készlet a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A megfagyott Bydureon készletet ki kell dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bydureon?

- A készítmény hatóanyaga az exenatid. Minden injekciós üveg 2 mg exenatidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
- Por: poli(D,L-laktid-ko-glikolid), szacharóz.
- Oldószer: karmellóz-nátrium, nátrium-klorid, poliszorbát 20, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-foszfát heptahidrát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Bydureon külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz.

A por fehér vagy törtfehér, az oldószer átlátszó, színtelen vagy halványsárga illetve halványbarna oldat.

Minden egyadagos készlet egy 2 mg exenatidot tartalmazó injekciós üvegből, egy 0,65 ml oldószerrel előretöltött fecskendőből, egy csatlakozóból és két injekciós tűből (ebből egy tartalék) áll.

A gyógyszer 4, egyadagos készletben és 3 x 4, egyadagos készletet tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 4455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, előretöltött injekciós tollban exenatid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bydureon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bydureon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bydureon-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bydureon-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bydureon és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bydureon hatóanyagként exenatidot tartalmaz. A Bydureon-injekció 2-es típusú cukorbetegségben (diabéteszben) szenvedő felnőttek és 10 éves és idősebb gyermekek és serdülők vércukorszintjét segít megfelelő szinten tartani.

A gyógyszert kombinálva alkalmazzák a következő antidiabetikus (cukorbetegség kezelésére használt) gyógyszerekkel: metformin, szulfonilureák, tiazolidindionok (a tiazolidindionnal kombinált kezelést kizárólag felnőtt betegeknél vizsgálták), SGLT2-gátlók és/vagy hosszú hatástartamú inzulin. Kezelőorvosa ezt a gyógyszert eddigi kezelése kiegészítéseként írja fel Önnek, a vércukorszint megfelelő szinten tartásának elősegítése érdekében. Továbbra is tartsa be diétáját, és végezzen elegendő testmozgást.

Ön azért lett cukorbeteg, mert szervezete nem termel elég inzulint ahhoz, hogy vércukorszintjét a megfelelő szinten tartsa, vagy a szervezete nem képes megfelelően felhasználni az inzulint. Ez a gyógyszer serkenti a szervezet inzulintermelését, ha a vércukorszint magas.

2. Tudnivalók a Bydureon alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bydureon-t

- Ha allergiás az exenatidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bydureon alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakemberrel a következőkről:

- Ha szulfonilureával együttesen alkalmazza ezt a gyógyszert, mivel ilyen esetben a vércukorszint túl alacsonnyá válhat (hipoglikémia). Mérje rendszeresen a vércukorszintjét. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos benne, hogy az Ön által szedett gyógyszerek valamelyike tartalmaz-e szulfonilureát.
- Ha 1-es típusú cukorbetegsége vagy ún. diabéteszes ketoacidózisa van, mivel ez a gyógyszer ilyen esetben nem alkalmazható.
- Hogyan kell beadni ezt a gyógyszert? A bőr alá kell befecskendezni, nem szabad vénába vagy izomba beadni.
- Ha súlyos problémái vannak gyomorürülésével (beleértve a gasztroparézist is) vagy emésztésével, mivel a gyógyszer alkalmazása nem javasolt. A gyógyszer hatóanyaga lassítja a gyomor ürülését, ezért az étel lassabban halad át a gyomrán.
- Ha volt valaha hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitisz) (lásd 4. pont).
- Ha Ön túl gyorsan veszít testtömegéből (hetente több, mint 1,5 kg-ot) beszélje meg kezelőorvosával, mivel ez olyan problémát okozhat, mint az epekő.
- Ha Ön súlyos vesebetegségben szenved vagy művesekezelésben („dialízis”) részesül, nem javasolt a gyógyszer alkalmazása.
- Ha tudja, hogy olyan műtét előtt áll, amelyet érzéstelenítéssel (altatással) végeznek, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Bydureon-t alkalmaz.

A Bydureon nem inzulin, ezért nem szabad az inzulin helyett alkalmazni.

Gyermekek és serdülők
A Bydureon alkalmazható 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Ennek a gyógyszernek a 10 éves kor alatti gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Bydureon
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen

- 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazott olyan egyéb gyógyszerek, mint amelyek a Bydureon-hoz hasonló módon hatnak (például liraglutid és egyéb, exenatidot tartalmazó gyógyszerek), mivel Bydureon-nal együttes alkalmazásuk nem javasolt.
- vérhígító gyógyszerek (véralvadásgátlók), mint például warfarin alkalmazásakor, mivel a kezelés megkezdésekor kiegészítő ellenőrző vizsgálatok szükségesek az INR érték (a véralvadás mértékét jellemző) változásának meghatározásához.
- szulfonilureát tartalmazó gyógyszer, mivel hipoglikémia (alacsony vércukorszint) alakulhat ki, amikor Bydureon-nal együtt alkalmazzák.
- ha inzulint alkalmaz, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogyan csökkentse az inzulinadagját, és javasolni fogja, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét a hiperglikémia (magas vércukorszint) és diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, amelynél a szervezet elegendő inzulin hiányában nem tudja lebontani a glükózt) elkerülése érdekében.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer ártalmas lehet-e a magzatra, mindazonáltal nem ajánlott az alkalmazása a terhesség ideje alatt, illetve a terhességet megelőző legalább három hónapos időszakban.

Nem ismeretes, hogy az exenatid kiválasztódik-e az anyatejbe. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott a szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekezni a teherbeesés ellen a gyógyszeres kezelés ideje alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ha ezt a gyógyszert szulfonilureával együttesen alkalmazza, a vércukorszint túlzott mértékben lecsökkenhet (hipoglikémia alakulhat ki). A hipoglikémia ronthatja a koncentrálási képességét. Kérjük, gondoljon erre a lehetséges mellékhatásra minden olyan helyzetben, ahol Önmagát vagy másokat veszélynek tehet ki (pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése).

Fontos információ a Bydureon egyes összetevőiről
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A Bydureon poliszorbátokat tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,67 mg poliszorbát 20-at (E432) tartalmaz adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bydureon-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert.

A gyógyszert injekció formájában hetente egyszer kell beadni, a nap bármelyik szakában, étkezéstől függetlenül.

A gyógyszert a has, a comb vagy a felkar hátsó részének bőre alá kell befecskendezni (szubkután injekció). Ne adja be az injekciót vénába vagy izomba.

Minden héten használhatja ugyanazt a testtájékot. Válasszon mindig más beadási helyet az adott testtájékon belül.

Soha ne keverje össze ugyanabban az injekcióban az inzulint és a Bydureon-t. Ha egyidőben kell mindkettőt beadnia, alkalmazzon két külön injekciót. Mindkét injekció beadására használhatja ugyanazt a testtájékot (például a hasi tájékot), de ne egymás mellé adja be az injekciókat.

Rendszeresen ellenőrizze vércukorszintjét, ez különösen fontos, ha szulfonilurea készítményt is kap.

A Bydureon beadásához kövesse a dobozban lévő „Használati útmutató” utasításait.

Az első használat előtt a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek kell megtanítania Önt arra, hogy hogyan kell beadni a gyógyszert.

Vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékleten állni legalább 15 percig. Először ellenőrizze, hogy az injekciós tollban lévő folyadék áttetsző és részecskéktől mentes. A folyadék és a por összekeverése után csak akkor használja a szuszpenziót, ha a keverék fehér/törtfehér és opálos. Ha száraz porból álló csomókat lát az injekciós toll oldalán, a gyógyszer NINCS megfelelően elkeveredve. Ütögesse ismét határozottan, míg teljesen el nem keveredik.

A gyógyszert a por és az oldószer összekeverése után azonnal be kell adni.

Minden injekció beadása során használjon új injekciós tollat. Használat után kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatása szerint biztonságosan semmisítse meg az injekciós tollat, a csatlakoztatott tűvel együtt.

Ha az előírtnál több Bydureon-t alkalmazott
Ha túl sok gyógyszert adott be magának, először beszéljen kezelőorvosával, mivel orvosi kezelésre lehet szüksége. A túl nagy adagban beadott gyógyszer hányingert, hányást, szédülést vagy az alacsony vércukorszinttel járó egyéb tüneteket okozhat (lásd 4. pont).

Ha elfelejtette alkalmazni a Bydureon-t
Jelöljön ki magának egy napot, és a Bydureon injekciót minden héten ezen a napon adja be.

Ha kihagy egy adagot, és 3 vagy több nap van még a következő adag esedékességéig, akkor amilyen hamar csak lehet, adja be az elfelejtett adagot. A következő injekció alkalmával visszatérhet az injekció kiválasztott beadási napjához.

Ha kihagy egy adagot, és mindössze 1 vagy 2 nap van még a következő adag esedékességéig, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokásos időben adja be a következőt, azon a napon, amikor esedékes. Az injekció beadására kiválasztott napot is mindaddig megváltoztathatja, amíg az utolsó adag 3 vagy több nappal korábban volt beadva.

Ne adjon be két adag Bydureon-t 3 napon belül.

Ha nem biztos benne, hogy beadta az egész adag Bydureon-t
Ha nem biztos benne, hogy az egész adag beadásra került, ne adjon be még egy adag gyógyszert, hanem csak a következő héten, a tervezett adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Bydureon alkalmazását
Ha úgy érzi, hogy abba kellene hagynia a gyógyszer alkalmazását, beszéljen kezelőorvosával. A gyógyszer alkalmazásának felfüggesztése hatással lehet a vércukorszintjére.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ritkán **súlyos allergiás reakciókat** (ún. anafilaxia) jelentettek (1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja:
- az arc-, a nyelv- vagy a torok feldagadása (angioödéma),
- túlérzékenység (kiütések, viszketés és a nyak, az arc, a száj vagy a torok szöveteinek hirtelen feldagadása),
- nyelési nehézség,
- csalánkiütés és nehézlégzés.

Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) eseteit jelentették nem gyakori előfordulással (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet) olyan betegeknél, akik ezt a gyógyszert kapták. A hasnyálmirigy-gyulladás súlyos, esetlegesen életet veszélyeztető betegség lehet.

- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban volt hasnyálmirigy-gyulladása, epeköve, alkohol-betegsége vagy nagyon magas triglicerid-szintje. Ezek a betegségek növelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának vagy kiújulásának a kockázatát, akár kapott-e gyógyszeres kezelést, akár nem.

- HAGYJA ABBA a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha **súlyos és tartós**, akár hányással is kísért hasi fájdalmat érez, mivel lehetséges, hogy hasnyálmirigy-

gyulladása (pankreatitisze) van.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)**:**
- hányinger (a hányinger leggyakrabban a gyógyszeres kezelés elkezdésekor észlelhető, de idővel a legtöbb betegnél enyhül),
- hasmenés,
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor egy **szulfonilureát** tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmazzák.

Ha a gyógyszert **szulfonilurea**-tartalmú készítménnyel együttesen alkalmazza, előfordulhat alacsony vércukorszint (hipoglikémia), mely általában enyhe vagy közepesen súlyos lehet. Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazása során csökkenteni kell a szulfonilurea-készítmény adagját. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak: fejfájás, álmosság, gyengeség, szédülés, zavartság, ingerlékenység, éhség, szapora szívverés, verejtékezés és nyugtalanság. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet.

Gyakori mellékhatások (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor egy inzulinnal együtt alkalmazzák,
- szédülés,
- fejfájás,
- hányás,
- erőtlenség és energiavesztés,
- fáradtság,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- puffadás,
- emésztészavar,
- szélgörcs,
- gyomorégés,
- étvágycsökkenés.

A gyógyszer csökkentheti az étvágyat, a bevitt táplálék mennyiségét és a testtömegét.
Ha túl gyorsan fogy (több mint heti 1,5 kg-ot), beszélje meg kezelőorvosával, mert lehetséges, hogy olyan problémát okoz, mint az epekő.
- reakciók az injekció beadásának a helyén:

Amennyiben reakciók jelentkeznek az injekció beadásának a helyén (bőrpír, bőrkiütés vagy viszketés), a tünetek enyhítése érdekében kérje kezelőorvosa segítségét. Kis csomót láthat vagy érezhet a bőre alatt az injekció után. Ez rendszerint 4-8 hét elteltével felszívódik. Emiatt nem kell félbeszakítania a kezelést.

Nem gyakori mellékhatások:
- a veseműködés romlása,
- kiszáradás, ami néha a veseműködés romlásával jár,
- bélelzáródás,
- böfögés,
- szokatlan íz a szájban,
- fokozott verejtékezés,
- hajhullás,
- álmosság,
- a gyomor kiürülése lassul,
- az epehólyag gyulladása,
- epekövesség.

Ritka mellékhatások:
- nyugtalanság.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**:**
Ezen kívül **néhány egyéb mellékhatást** is jelentettek.

- vérzés vagy véraláfutás, ami az alacsony vérlemezkeszám miatt a normálisnál könnyebben kialakul,
- warfarinnal történt együttes alkalmazásakor az INR- (a véralvadás mértékét jellemző) érték változását jelentették,
- az exenatid injekciót követően az injekció beadásának helyén bőrreakciókat jelentettek. Ezek közé tartozik a gennytartalmú üreg (tályog) és duzzanat, a kivörösödött és érzékeny bőrterület (cellulitisz).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bydureon-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
Az injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A megfagyott Bydureon injekciós tollat ki kell dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bydureon?

- A készítmény hatóanyaga az exenatid.
- Minden előretöltött injekciós toll 2 mg exenatidot tartalmaz. A szuszpendálást követően a bejuttatott adag 2 mg/0,65 ml.
- Egyéb összetevők:
- Por: poli(D,L-laktid-ko-glikolid), szacharóz.
- Oldószer: karmellóz-nátrium, nátrium-klorid, poliszorbát 20, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen a Bydureon külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer egy előretöltött injekciós tollban lévő, szuszpenziós injekcióhoz való por és oldószer (folyadék) formájában kerül forgalomba. Az egyik rekeszben lévő por (2 mg) fehér vagy törtfehér, és a másik rekeszben lévő oldószer átlátszó, színtelen vagy halványsárga vagy halványbarna oldat. Minden egyadagos előretöltött injekciós tollhoz egy tű van mellékelve. Minden kartondoboz tartalmaz még egy tartalék tűt is.

A gyógyszer 4 egyadagos előretöltött injekciós tollat tartalmazó kiszerelésben vagy 12 (három, 4 darabos csomagolás) egyadagos előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 4455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban
exenatid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bydureon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bydureon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bydureon-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bydureon-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bydureon és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bydureon hatóanyagként exenatidot tartalmaz. Ez egy injekciós gyógyszer, ami 2-es típusú cukorbetegségben (diabéteszben) szenvedő felnőttek és 10 éves és idősebb gyermekek és serdülők vércukorszintjét segít megfelelő szinten tartani.

A gyógyszert kombinálva alkalmazzák a következő antidiabetikus (cukorbetegség kezelésére használt) gyógyszerekkel: metformin, szulfonilureák, tiazolidindionok (a tiazolidindionnal kombinált kezelést kizárólag felnőtt betegeknél vizsgálták), SGLT2-gátlók és/vagy hosszú hatástartamú inzulin. Kezelőorvosa ezt a gyógyszert eddigi kezelése kiegészítéseként írja fel Önnek, a vércukorszint megfelelő szinten tartásának elősegítése érdekében. Továbbra is tartsa be diétáját, és végezzen elegendő testmozgást.

Ön azért lett cukorbeteg, mert szervezete nem termel elég inzulint ahhoz, hogy vércukorszintjét a megfelelő szinten tartsa, vagy a szervezete nem képes megfelelően felhasználni az inzulint. Ez a gyógyszer serkenti a szervezet inzulintermelését, ha a vércukorszint magas.

2. Tudnivalók a Bydureon alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bydureon-t

- Ha allergiás az exenatidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bydureon alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakemberrel a következőkről:

- Ha szulfonilureával együttesen alkalmazza ezt a gyógyszert, mivel ilyen esetben a vércukorszint túl alacsonnyá válhat (hipoglikémia). Mérje rendszeresen a vércukorszintjét. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos benne, hogy az Ön által szedett gyógyszerek valamelyike tartalmaz-e szulfonilureát.
- Ha 1-es típusú cukorbetegsége vagy ún. diabéteszes ketoacidózisa van, mivel ez a gyógyszer ilyen esetben nem alkalmazható.
- Hogyan kell beadni ezt a gyógyszert? A bőr alá kell befecskendezni, nem szabad vénába vagy izomba beadni.
- Ha súlyos problémái vannak gyomorürülésével (beleértve a gasztroparézist is) vagy emésztésével, mivel a gyógyszer alkalmazása nem javasolt. A gyógyszer hatóanyaga lassítja a gyomor ürülését, ezért az étel lassabban halad át a gyomrán.
- Ha volt valaha hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitisz) (lásd 4. pont).
- Ha Ön túl gyorsan veszít testtömegéből (hetente több, mint 1,5 kg-ot) beszélje meg kezelőorvosával, mivel ez olyan problémát okozhat, mint az epekő.
- Ha Ön súlyos vesebetegségben szenved vagy művesekezelésben („dialízis”) részesül, nem javasolt a gyógyszer alkalmazása.
- Ha tudja, hogy olyan műtét előtt áll, amelyet érzéstelenítéssel (altatással) végeznek, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Bydureon-t alkalmaz.

A Bydureon nem inzulin, ezért nem szabad az inzulin helyett alkalmazni.

Gyermekek és serdülők
A Bydureon alkalmazható 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Ennek a gyógyszernek a 10 éves kor alatti gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Bydureon
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen

- 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazott olyan egyéb gyógyszerek, mint amelyek a Bydureon-hoz hasonló módon hatnak (például liraglutid és egyéb, exenatidot tartalmazó gyógyszerek), mivel Bydureon-nal együttes alkalmazásuk nem javasolt.
- vérhígító gyógyszerek (véralvadásgátlók), mint például warfarin alkalmazásakor, mivel a kezelés megkezdésekor kiegészítő ellenőrző vizsgálatok szükségesek az INR érték (a véralvadás mértékét jellemző) változásának meghatározásához.
- szulfonilureát tartalmazó gyógyszer, mivel hipoglikémia (alacsony vércukorszint) alakulhat ki, amikor Bydureon-nal együtt alkalmazzák.
- ha inzulint alkalmaz, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogyan csökkentse az inzulinadagját, és javasolni fogja, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét a hiperglikémia (magas vércukorszint) és diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, amelynél a szervezet elegendő inzulin hiányában nem tudja lebontani a glükózt) elkerülése érdekében.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer ártalmas lehet-e a magzatra, mindazonáltal nem ajánlott az alkalmazása a terhesség ideje alatt, illetve a terhességet megelőző legalább három hónapos időszakban.

Nem ismeretes, hogy az exenatid kiválasztódik-e az anyatejbe. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott a szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekezni a teherbeesés ellen a gyógyszeres kezelés ideje alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ha ezt a gyógyszert szulfonilureával együttesen alkalmazza, a vércukorszint túlzott mértékben lecsökkenhet (hipoglikémia alakulhat ki). A hipoglikémia ronthatja a koncentrálási képességét. Kérjük, gondoljon erre a lehetséges mellékhatásra minden olyan helyzetben, ahol Önmagát vagy másokat veszélynek tehet ki (pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése).

3. Hogyan kell alkalmazni a Bydureon-t?

Bydureon gyógyszerének injekciós beadásához használt előretöltött injekciós toll eszköz neve BCise.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert.

A gyógyszert injekció formájában hetente egyszer kell beadni, a nap bármelyik szakában, étkezéstől függetlenül.

A gyógyszert a has, a comb vagy a felkar hátsó részének bőre alá kell befecskendezni injekció). Ne adja be az injekciót vénába vagy izomba.

Minden héten használhatja ugyanazt a testtájékot. Válasszon mindig más beadási helyet az adott testtájékon belül.

Rendszeresen ellenőrizze vércukorszintjét, ez különösen fontos, ha szulfonilurea készítményt is kap.

A Bydureon BCise beadásához kövesse a dobozban lévő „Használati útmutató” utasításait.

Az első használat előtt a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek kell megtanítania Önt arra, hogy hogyan kell beadni a gyógyszert.

Vegyen ki egy injekciós tollat a hűtőszekrényből, és legalább 15 percre helyezze vízszintes felületre. A szuszpenziót legalább 15 másodpercig tartó, erős rázással kell összekeverni. Kizárólag akkor alkalmazza a szuszpenziót, ha az egyenletesen összekeveredett, fehér vagy törtfehér és zavaros. Ha fehér gyógyszert lát az injekciós toll ablakának oldalain, alján vagy tetején, akkor a gyógyszer NINCS jól összekeverve. Rázza újra erősen, amíg jól össze nem keveredik.

A gyógyszert a szuszpenzió összekeverése után azonnal be kell adni.

Minden injekció beadása során használjon új injekciós tollat. Használat után kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatása szerint biztonságosan semmisítse meg az injekciós tollat.

Ha az előírtnál több Bydureon-t alkalmazott
Ha túl sok gyógyszert adott be magának, először beszéljen kezelőorvosával, mivel orvosi kezelésre lehet szüksége. A túl nagy adagban beadott gyógyszer hányingert, hányást, szédülést vagy az alacsony vércukorszinttel járó egyéb tüneteket okozhat (lásd 4. pont).

Ha elfelejtette alkalmazni a Bydureon-t
Jelöljön ki magának egy napot, és a Bydureon injekciót minden héten ezen a napon adja be.

Ha kihagy egy adagot, és 3 vagy több nap van még a következő adag esedékességéig, akkor amilyen hamar csak lehet, adja be az elfelejtett adagot. A következő injekció alkalmával visszatérhet az injekció kiválasztott beadási napjához.

Ha kihagy egy adagot, és mindössze 1 vagy 2 nap van még a következő adag esedékességéig, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokásos időben adja be a következőt, azon a napon, amikor esedékes. Az injekció beadására kiválasztott napot is mindaddig megváltoztathatja, amíg az utolsó adag 3 vagy több nappal korábban volt beadva.

Ne adjon be két adag Bydureon-t 3 napon belül.

Ha nem biztos benne, hogy beadta az egész adag Bydureon-t
Ha nem biztos benne, hogy az egész adag beadásra került, ne adjon be még egy adag gyógyszert, hanem csak a következő héten, a tervezett adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Bydureon alkalmazását
Ha úgy érzi, hogy abba kellene hagynia a gyógyszer alkalmazását, beszéljen kezelőorvosával. A gyógyszer alkalmazásának felfüggesztése hatással lehet a vércukorszintjére.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ritkán **súlyos allergiás reakciókat** (ún. anafilaxia) jelentettek (1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja:
- az arc-, a nyelv- vagy a torok feldagadása (angioödéma),
- túlérzékenység (kiütések, viszketés és a nyak, az arc, a száj vagy a torok szöveteinek hirtelen feldagadása),
- nyelési nehézség,
- csalánkiütés és nehézlégzés.

Hasnyálmirigy-gyulladás eseteit (pankreatitisz) jelentették nem gyakori előfordulással (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet) olyan betegeknél, akik ezt a gyógyszert kapták. A hasnyálmirigy-gyulladás súlyos, esetlegesen életet veszélyeztető betegség lehet.

- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban volt hasnyálmirigy-gyulladása, epeköve, alkohol-betegsége vagy nagyon magas triglicerid-szintje. Ezek a betegségek növelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának vagy kiújulásának a kockázatát, akár kapott-e gyógyszeres kezelést, akár nem.

- HAGYJA ABBA a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha **súlyos és tartós**, akár hányással is kísért hasi fájdalmat érez, mivel lehetséges, hogy hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitisze) van.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)**:**
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor egy **szulfonilureát** tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmazzák.

Ha a gyógyszert **szulfonilurea**-tartalmú készítménnyel együttesen alkalmazza, előfordulhat alacsony vércukorszint (hipoglikémia), mely általában enyhe vagy közepesen súlyos lehet. Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazása során csökkenteni kell a szulfonilurea-készítmény adagját. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak: fejfájás, álmosság, gyengeség, szédülés, zavartság,

ingerlékenység, éhség, szapora szívverés, verejtékezés és nyugtalanság. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet.

Gyakori mellékhatások (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor egy inzulinnal együtt alkalmazzák,
- fejfájás,
- szédülés,
- hányinger (a hányinger akkor a leggyakoribb, amikor alkalmazni kezdi ezt a gyógyszert, de a legtöbb betegnél ez idővel csökken),
- hasmenés,
- hányás,
- székrekedés,
- emésztési zavar,
- gyomorégés,
- puffadás,
- fájdalom a gyomor területén,
- az injekció beadási helyén jelentkező viszketés vagy vörösség,
- fáradtság.

Nem gyakori mellékhatások
- hipoglikémia (alacsony vércukorszint), amikor ezt a gyógyszert egy olyan gyógyszerrel alkalmazzák együtt, ami nem tartalmaz egy **szulfonilureát**.
- csökkent étvágy.

A gyógyszer csökkentheti az étvágyat, a bevitt táplálék mennyiségét és a testtömegét.
Ha túl gyorsan fogy (több mint heti 1,5 kg-ot), beszélje meg kezelőorvosával, mert lehetséges, hogy olyan problémát okoz, mint az epekő.
- kiszáradás,
- szokatlan szájíz,
- álmosság,
- szélgörcs,
- böfögés,
- bélelzáródás,
- csalánkiütés,
- fokozott verejtékezés,
- bőrkiütés, viszketés,
- hajhullás,
- a veseműködés csökkenése,
- reakciók az injekció beadásának a helyén.

Amennyiben reakciók jelentkeznek az injekció beadásának a helyén (bőrpír, bőrkiütés vagy viszketés), a tünetek enyhítése érdekében kérje kezelőorvosa segítségét. Kis csomót láthat vagy érezhet a bőre alatt az injekció után. Ez rendszerint 4-8 hét elteltével felszívódik. Emiatt nem kell félbeszakítania a kezelést.
- energiahiány vagy erőtlenség,
- a gyomor kiürülése lassul,
- epekövesség,
- az epehólyag gyulladása.

Ritka mellékhatások:
- nyugtalanság.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
Ezen kívül **néhány egyéb mellékhatást** is jelentettek.
- vérzés vagy véraláfutás, ami az alacsony vérlemezkeszám miatt a normálisnál könnyebben kialakul,

- az exenatid injekciót követően az injekció beadásának helyén bőrreakciókat jelentettek. Ezek közé tartozik a gennytartalmú üreg (tályog) és duzzanat, a kivörösödött és érzékeny bőrterület (cellulitisz),
- warfarinnal történt együttes alkalmazásakor az INR- (a véralvadás mértékét jellemző) érték változását jelentették.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bydureon-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Bydureon BCise injekciós toll az alábbiak szerint tárolandó:
- Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.
- Az injekciós toll a használatba vétel előtt legfeljebb 4 hétig, 30°C alatt tárolható.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Az injekciós tollat vízszintesen kell tárolni!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bydureon BCise injekciós toll?
- A készítmény hatóanyaga az exenatid. Minden előretöltött injekciós toll 2 mg exenatidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: poli(D,L-laktid-ko-glikolid), szacharóz és közepes lánchosszúságú triglicerid.

Milyen a Bydureon külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban (BCise).

Fehér, törtfehér, nem átlátszó szuszpenzió.

Minden egyes előretöltött injekciós toll 2 mg exenatidot tartalmaz 0,85 ml-ben.

A gyógyszer 4 egyadagos előretöltött injekciós tollat (BCise) tartalmazó kiszerelésben és 12 (három 4 darabos csomagolás) egyadagos előretöltött injekciós tollat (BCise) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 4455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited

Tel: +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: +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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Útmutató lépésről lépésre

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz

Ha kérdései vannak a Bydureon alkalmazásával kapcsolatban

- Lépjen a „**Gyakori kérdések és válaszok**” ponthoz

Hasznos tippek

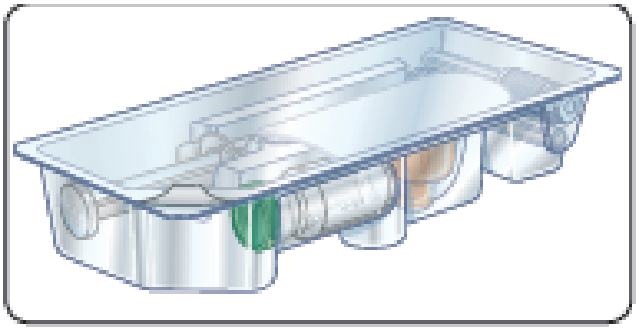
- Szánjon elegendő időt a gyógyszer beadására.
- Kövesse lépésről lépésre a következő utasításokat.
- Szüksége lesz elegendő időre ahhoz, hogy az elejétől a végéig megszakítás nélkül végig tudjon csinálni minden egyes lépést.
- Amikor már hozzászokott ahhoz, hogy saját magának adja az injekciót, feltehetően kevesebb időre lesz szüksége.

FONTOS TUDNIVALÓ:

Olvassa el és kövesse gondosan az alábbi útmutató minden lépését *minden alkalommal*, amikor beadja a Bydureon-t. Ne hagyjon ki lépéseket. Olvassa el a dobozban lévő Betegtájékoztatót is.

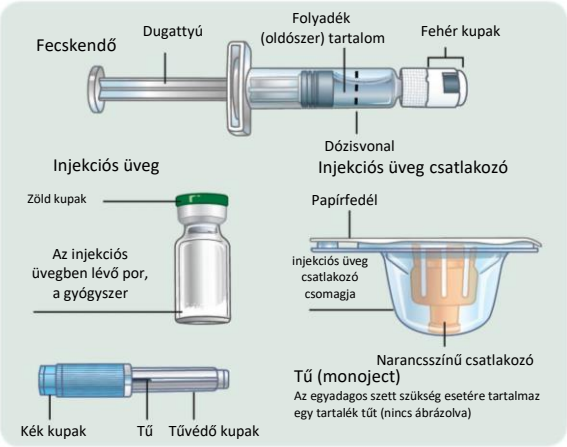
Útmutató a készlet elemeihez

- **Egyadagos készlet**



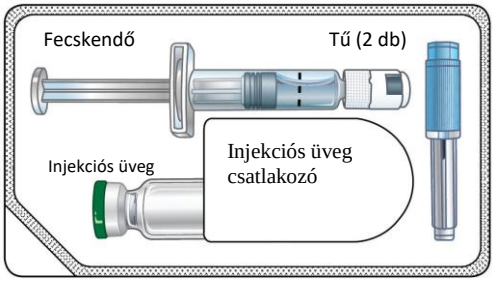
Itt nyissa fel, hogy jobban szemügyre vehesse annak részeit.

Tartsa nyitva a fület, hogy ismételten megtekinthesse, miközben halad lépésről lépésre.



Útmutató a készlet elemeihez

Egyadagos készlet



Mit tartalmaz?

A megfelelő dózis beadásának érdekében olvassa el a tájékoztató <u>minden</u> pontját és kövessen <u>minden</u> lépést a megfelelő sorrendben.

Az útmutató a következő részekből áll:

1 Előkészület
2 Az egyes elemek összeillesztése
3 A gyógyszer összekeverése és a fecskendő feltöltése
4 A gyógyszer befecskendezése
Gyakori kérdések és válaszok.

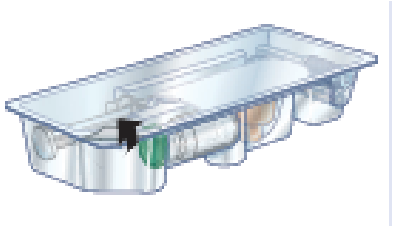
1. Előkészület

1a Vegye ki az egyadagos készletet a hűtőszekrényből.

Készüljön elő a használt tűk és fecskendő megfelelő módon történő eldobására. Legyen kéznél minden, ami a használt tűk és fecskendő eldobásához szükséges.

1b Mosson kezet.

1c



Húzza le a fedőfóliát.

Vegye ki a fecskendőt. A fecskendőben lévő folyadéknak áttetszőnek és részecskéktől mentesnek kell lennie. Légbuborékok jelenléte normális jelenség.
.

Helyezze a tűt, az injekciós üveg csatlakozó csomagját, az injekciós üveget és a fecskendőt egy tiszta, sík felületre.

Vegye kézbe a tűt, és <u>csavarja le</u> a kék kupakot.

Tegye le a tűvédő kupakkal ellátott tűt. A tű most elő van készítve. Később lesz rá szüksége.
Szükség esetére van egy tartalék tű.

Vegye kézbe az injekciós üveget.

Óvatosan ütögesse néhányszor kemény felülethez az injekciós üveget, hogy a por fellazuljon.

A hüvelykujja segítségével távolítsa el a zöld kupakot.

Tegye le az injekciós üveget.

2. Az elemek összeillesztése

Vegye kézbe az injekciós üveg csatlakozó csomagját és húzza le róla a papírfedelet. Ne érjen hozzá a benne lévő narancsszínű csatlakozóhoz.

Továbbra is tartsa kezében az injekciós üveg csatlakozó csomagját.

Vegye a másik kezébe az injekciós üveget.

Nyomja erősen az injekciós üveget a narancsszínű csatlakozóba.

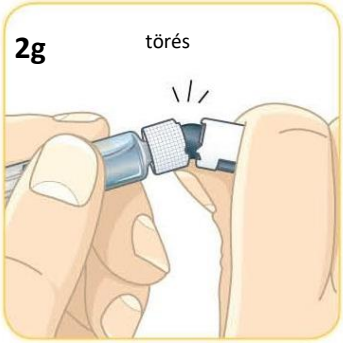
Emelje ki a csomagból az injekciós üveget a ráillesztett narancsszínű csatlakozóval együtt.

Így kell most kinéznie az injekciós üvegnek.

Tegye félre egy kis időre.

Vegye kézbe a fecskendőt.

A másik kezével szorosan fogja meg a fehér kupakot a rajta levő 2 szürke négyzetnél fogva.



<u>Törje le a kupakot.</u>

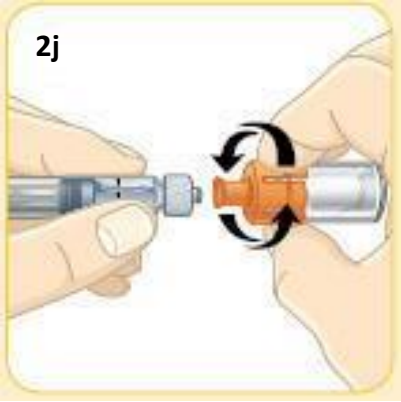
Vigyázzon, hogy ne nyomja meg a dugattyút.

A kupakot úgy törje le, ahogyan azt egy pálcával tenné.

Így kell kinéznie a letört kupaknak.

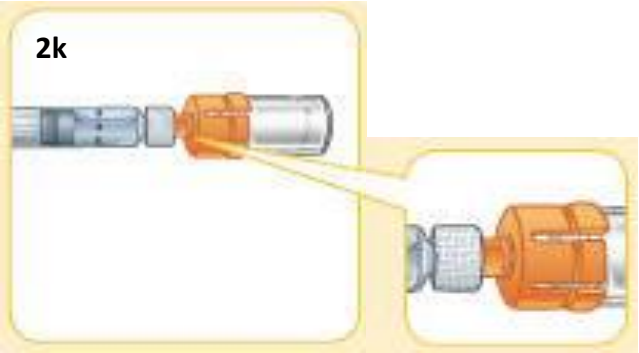
A kupakra nem lesz szüksége, ezért eldobhatja.

Így kell most kinéznie a fecskendőnek.



Most vegye kézbe a narancsszínű csatlakozóval ellátott injekciós üveget .

<u>A narancsszínű csatlakozónál</u> fogva ütközésig <u>csavarja rá</u> az injekciós üveget a fecskendőre. Győződjön meg róla, hogy valóban a narancsszínű csatlakozónál fogva csavarja**.** Ne húzza túl a menetet. Vigyázzon, nehogy megnyomja a dugattyút.



Így kell kinéznie a fecskendővel összekapcsolódott injekciós üvegnek.

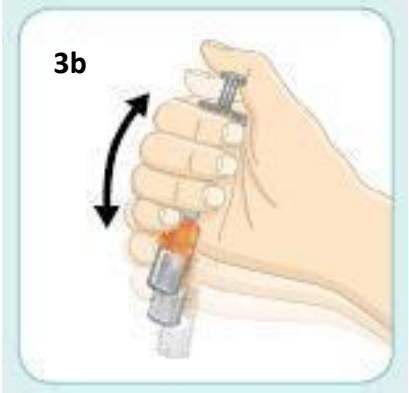
3. A gyógyszer összekeverése és a fecskendő feltöltése

FONTOS TUDNIVALÓ:

A következő lépések során fel fogja oldani a gyógyszert, és fel fogja tölteni a fecskendőt. Amint feloldotta a gyógyszert, azonnal be kell adnia. <u>A feloldott gyógyszert nem szabad félretenni, hogy később adja be.</u>

Nyomja le a hüvelykujjával a dugattyút ütközésig és tartsa lenyomva.

Azt érezheti, hogy a dugattyú kissé visszanyom.



Tartsa lenyomva a dugattyút a hüvelykujjával és <u>rázza össze erőteljesen</u>. Addig rázza, amíg a folyadék és a por teljesen össze nem keveredik.

Ne féljen attól, hogy az injekciós üveg leválik, a narancsszínű csatlakozó rajta tartja a fecskendőn.

<u>Erőteljesen rázza,</u> mintha például salátöntethez egy üveg olaj-ecet keveréket kellene összeráznia.

Amikor a gyógyszer megfelelően feloldódott, opálos kinézetűnek kell lennie.

Ha száraz porból álló csomókat észlel az injekciós üveg oldalán vagy alján, a gyógyszer NINCS jól elkeveredve.

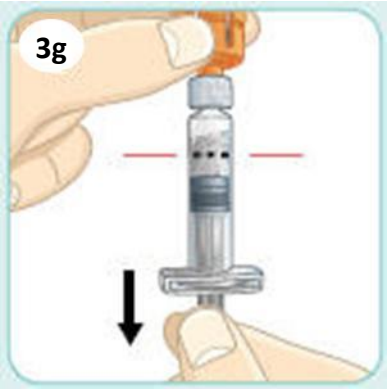
Rázza össze ismét erőteljesen, amíg megfelelően el nem keveredik.

Rázás közben hüvelykujjával tartsa lenyomva a dugattyút.

Most tartsa úgy az injekciós üveget, hogy a fecskendő felfelé mutasson. Hüvelykujjával tartsa továbbra is ütközésig benyomva a dugattyút és ne engedje elmozdulni.

<u>Óvatosan</u> ütögesse meg az üveget a másik kezével. Hüvelykujjával tartsa továbbra is benyomva a dugattyút, hogy ne mozdulhasson el.

Az ütögetés elősegíti, hogy a gyógyszer lecsorogjon az injekciós üveg oldalán. Légbuborékok jelenléte normális jelenség.



Húzza vissza a dugattyút a fekete színű, szaggatott dózisvonalon túl.

Ezáltal a gyógyszer átkerül az injekciós üvegből a fecskendőbe. Légbuborékokat láthat, ami normális jelenség.

Egy kevés mennyiségű folyadék kitapadhat az injekciós üveg falára, ez is természetes jelenség.

Egyik kezével tartsa helyben a dugattyút, hogy ne mozduljon el.

Másik kezével <u>csavarja le a narancsszínű csatlakozónál</u> fogva az injekciós üveget.

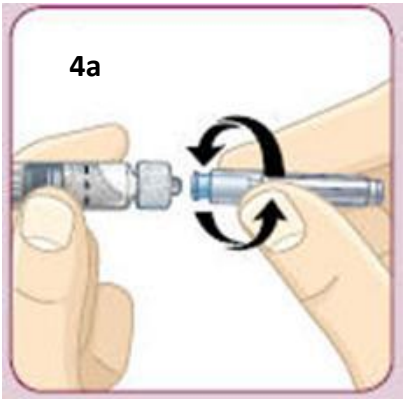
Miután eltávolította a csatlakozót, vigyázzon, nehogy benyomja a dugattyút.

Így kell most kinéznie a fecskendőnek.

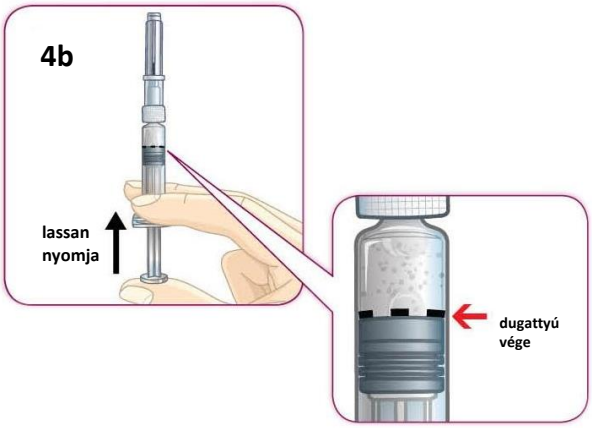
4. A gyógyszer beadása

FONTOS TUDNIVALÓ:

Olvassa el figyelmesen a következő lépéseket, és nézze meg gondosan az ábrákat.
Ez segít abban, hogy valóban a megfelelő mennyiségű gyógyszert kapja meg.

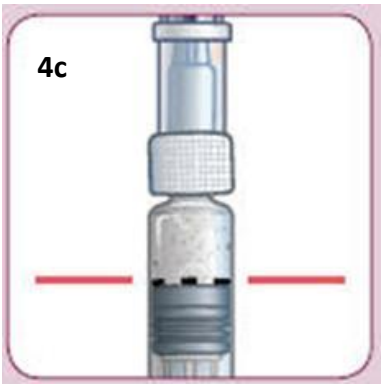


<u>Csavarja rá</u> ütközésig a tűt a fecskendőre. Még ne vegye le a tűvédő kupakot.
Vigyázzon rá, nehogy megnyomja a dugattyút.



<u>Lassan</u> nyomja be a dugattyút addig, amíg a dugattyú vége egy vonalba nem ér a fekete szaggatott dózisvonallal.
Ezt követően leveheti a hüvelykujját a dugattyúról.

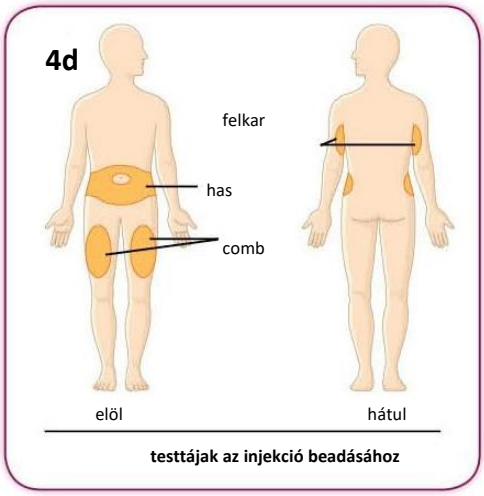
<u>Nagyon fontos, hogy ettől a ponttól kezdve ne nyomja tovább a dugattyút, mert így veszendőbe mehet a gyógyszer egy része, és ebben az esetben nem fogja megkapni a megfelelő dózist.</u>



A dugattyú tetejének egy vonalban kell állnia a fekete szaggatott dózisvonallal, mielőtt a következő lépésre térne. Ez azért fontos, hogy a megfelelő dózist adja be magának.

FONTOS TUDNIVALÓ:

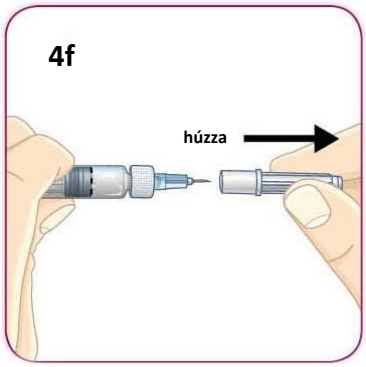
Normális esetben is láthat néhány légbuborékot a keverékben.
A légbuborékok nem ártalmasak, és nem befolyásolják az adagot.



A gyógyszert befecskendezheti a hasi tájékba, a combba, vagy a felkar hátsó részébe.

Beadhatja minden héten ugyanarra a testtájékra, azonban az adott testtájékon belül minden esetben más-más beadási helyet válasszon.

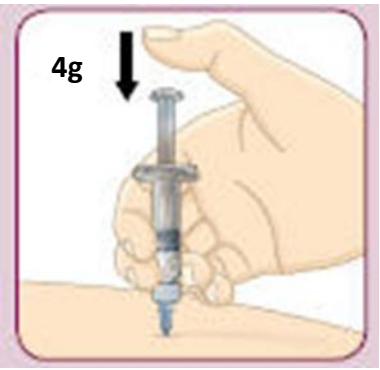
Fogja meg a fecskendőt a szaggatott dózisvonal közelében.



<u>Húzza le egyenesen a tűvédő kupakot</u>.
Ne csavarja.

Vigyázzon, nehogy megnyomja a dugattyút.

Amikor leveszi a tűvédő kupakot, 1-2 folyadékcseppet láthat. Ez normális jelenség.



Bizonyosodjon meg róla, hogy a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által ajánlott befecskendezési technikát alkalmazza.
Ne felejtse el: A **Bydureon** injekciót a feloldás után azonnal be kell adni.

Szúrja be a tűt a bőre alá (szubkután). Ahhoz, hogy a teljes adag beadásra kerüljön, hüvelykujjával ütközésig nyomja be a dugattyút.

Húzza ki a tűt.

Nézze meg a Betegtájékoztatóban (3. pont), hogy mit kell tennie, ha nem biztos benne, hogy az egész adag beadásra került.

4h. A fecskendőt a hozzá csatlakozó tűvel együtt kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől elsajátított módon semmisítse meg. NE próbálja meg visszatenni a kupakot a tűre vagy újra felhasználni azt!
A készlet egyik darabját sem kell megtartania. Minden egyadagos készletben megtalálható minden, ami a Bydureon heti egyszeri beadásához szükséges.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Amikor eljött az ideje egy újabb gyógyszeradag beadásának, kezdje újra az 1. lépéssel.

Gyakori kérdések és válaszok

Ha kérdése van az alábbiakkal kapcsolatosan:	*Nézze meg a következő sorszámú választ*:
Milyen hamar kell beadni az injekciót a feloldás után	**1**
A gyógyszer feloldása	**2**
Légbuborékok a fecskendőben	**3**
A tű csatlakoztatása	**4**
A tűvédő kupak eltávolítása	**5**
A dugattyú nincs egyvonalban a szaggatott dózisvonallal	**6**
Nem lehet benyomni a dugattyút az injekció beadása során	**7**

Gyakori kérdések és válaszok

1. Miután feloldottam a gyógyszert, mennyi ideig várhatok az injekció beadásával?

Feloldás után azonnal be kell adni a **Bydureon** injekciót. Amennyiben nem adja be azonnal a **Bydureon** injekciót, a fecskendőben kis gyógyszercsomók kezdenek kialakulni. Ezek a csomók eldugaszolhatják a tűt az injekció beadása során (lásd a 7. kérdést).

2. Honnan tudhatom, hogy a gyógyszer megfelelően feloldódott?

A gyógyszer akkor van megfelelően feloldódva, ha opálos kinézetű. Nem tartalmazhat száraz port az injekciós üveg oldalán vagy alján. Amennyiben száraz port lát, rázza össze erőteljesen, miközben hüvelykujjával lenyomva tartja a dugattyút. (Ez a kérdés a 3a-tól 3d-ig tartó lépésekre vonatkozik.)

3. Készen állok az injekció beadására. Mit tegyek, ha légbuborékokat látok a fecskendőben?

Légbuborékok előfordulása a fecskendőben normális jelenségnek számít. A légbuborékok nem ártalmasak az Ön számára és nem befolyásolják a beadott adagot. A **Bydureon**-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután). A légbuborékok nem jelentenek gondot az ilyen típusú injekcióknál.

4. Mit tegyek, ha nehézségeim vannak a tű felhelyezésével?

Először bizonyosodjon meg róla, hogy eltávolította a kék kupakot. Ezt követően ütközésig csavarja rá a tűt a fecskendőre. A gyógyszer-veszteség megelőzése érdekében a tű felhelyezése során ne nyomja meg a dugattyút. Az injekció beadásának technikájára vonatkozó további információkért kérdezze kezelőorvosát.
(Ez a kérdés a 4a lépésre vonatkozik.)

5. Mit tegyek, ha nem sikerül levenni a tűvédő kupakot?

Egyik kezével fogja meg a fecskendőt a fekete szaggatott dózisvonal közelében. A másik kezével fogja meg a tűvédő kupakot. Húzza le egyenesen a kupakot. Ne csavarja. (Ez a kérdés a 4f lépésre vonatkozik.)

6. A 4c lépésnél tartok. Mit tegyek, ha a dugattyút túlnyomtam a fekete szaggatott dózisvonalon?

A fekete szaggatott dózisvonal mutatja a helyes dózist. Amennyiben a dugattyút túlnyomta a vonalon, folytassa a 4d pontban leírtak szerint, és adja be az injekciót. Mielőtt eljönne a következő heti injekció ideje, olvassa el ismét figyelmesen az útmutató 3a-tól 4h-ig tartó lépéseit.

7. Mit tegyek, ha az injekció beadása során nem sikerül teljesen lenyomni a dugattyút?

Ez azt jelenti, hogy a tű eltömődött. Vegye le a tűt, és helyezze fel a tartalékot, ami a készletben található. Válasszon egy másik beadási helyet és adja be az injekciót.

Nézze át újra:
- hogyan kell levenni a kék kupakot a tűről, lásd az 1d lépést.
- hogyan kell felhelyezni a tűt, lásd a 4a lépést.
- hogyan kell levenni a tűvédő kupakot és hogyan kell beadni az injekciót, lásd a 4e-től 4g-ig tartó lépéseket.

Ha továbbra sem tudja teljesen benyomni a dugattyút, húzza ki a tűt. Olvassa el a Betegtájékoztatóban (3. pont), hogy mit tegyen, ha nem biztos benne, hogy beadta-e a teljes adagot.

Mindig jól rázza fel a gyógyszert és feloldást követően azonnal adja be, hogy megelőzze a tű eltömődését.

A Bydureon-t hetente csak egyszer kell beadni.

Jegyezze fel magának, hogy mikor adta be a **Bydureon**-t és jelölje be naptárába a soron következő injekció beadásának időpontját.

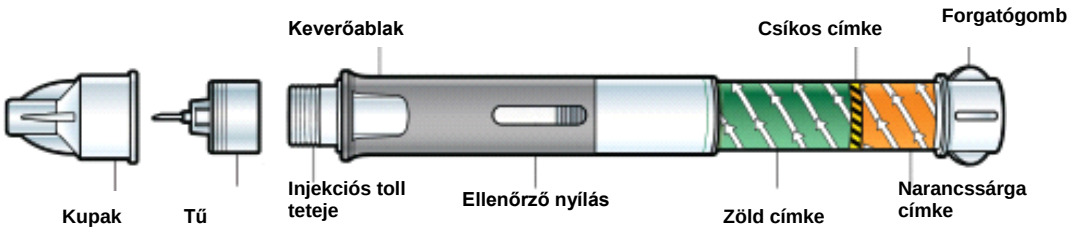
Hogyan tudhat meg többet a Bydureon-ról?

- **Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.**
- **Olvassa el figyelmesen a Betegtájékoztatót.**

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ
Az alkalmazás előtt körültekintően olvassa el ezeket az utasításokat.

Bydureon 2 mg por és oldószer retard szuszpenziós injekcióhoz, előretöltött injekciós tollban

Hogyan használja a Bydureon előretöltött injekciós tollat?



Az injekciós toll alkalmazása előtt javasolt, hogy annak megfelelő használatára kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megtanítsa.

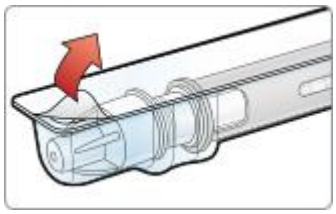
Hacsak egy képzett személy nem tud segíteni a gyógyszer beadásában, az nem javasolt olyanoknak, akik vakok vagy gyengénlátók.

1. lépés: Készítse elő az injekciós tollát.

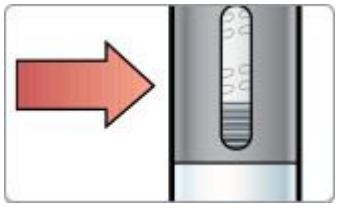
A. **Hagyja az injekciós tollát felmelegedni.**
Vegyen ki egy injekciós tollat a hűtőszekrényből, és hagyja azt legalább 15 percig szobahőmérsékleten állni. **NE** használja az injekciós tollat a lejárati ideje után!

Amíg az injekciós toll melegszik, mosson kezet.

B. **Nyissa ki a tálcát,**
a sarkán lévő fület felhúzva. Ezután vegye ki az injekciós tollat és a tűt. **NE** használja az injekciós tollat vagy a tűt, ha annak bármelyik része törött vagy hiányzik!

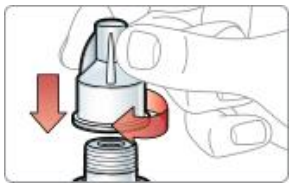


C. **Ellenőrizze le az injekciós toll belsejében lévő folyadékot,**
az ellenőrzőnyíláson keresztül. Tisztának és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Az normális, ha légbuborékokat lát a folyadékban.



D. Húzza le a papírfület,
a tűvédő kupakról.

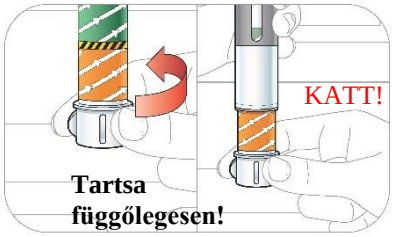
E. **Csatlakoztassa szorosan a tűt az injekciós tollhoz,**
a tűt az injekciós toll tetejére nyomva és csavarva. Még **NE** vegye le a tűvédő kupakot!



NE menjen tovább a következő lépésre, amíg a tűt nem csatlakoztatta!

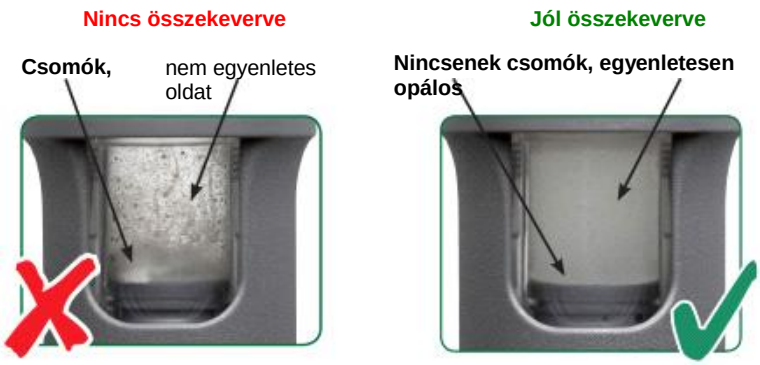
2. lépés: Keverje össze az adagot.

A. **Elegyítse a gyógyszert.**
Az injekciós tollat a tűvédő kupakkal felfelé függőlegesen tartva, **lassan** forgassa el a forgatógombot. **HAGYJA ABBA,** amikor egy kattanást hall, és a zöld címke eltűnik.



B. **Az összekeveréshez erősen ütögesse meg az injekciós tollat.**
Fogja meg az injekciós tollat azon a végén, ahol a narancssárga címke van, és **erősen ütögesse az injekciós tollat a tenyeréhez. ANÉLKÜL**, hogy tovább tekerné a forgatógombot, minden pár ütögetés után **FORDÍTSA EL** az injekciós tollat.
Erősen ütögesse az előretöltött injekciós tollat, amíg egyenletesen opálos, csomóktól mentes oldat keletkezik.
Lehet, hogy akár 80-szor vagy még többször is meg kell ütögetnie az injekciós tollat.

C. **Ellenőrizze le a szuszpenziót. Tartsa az injekciós tollat a fény felé, és nézzen át a keverőablak mindkét oldalán.** Az oldatban **NEM LEHETNEK CSOMÓK**, és egyenletesen opálosnak kell lennnie.



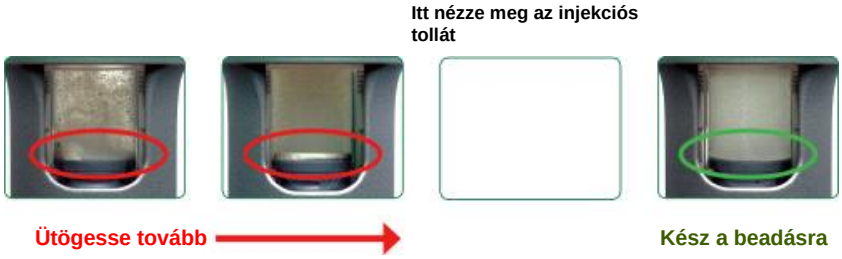
Ahhoz, hogy a teljes adag beadásra kerüljön, a gyógyszert jól össze kell keverni.

Ha nem keveredett össze rendesen, ütögesse hosszabb ideig, és még erősebben.

NE menjen tovább a következő lépésre, amíg a gyógyszere nincs jól összekeverve!

Ahhoz, hogy a teljes adag beadásra kerüljön, a gyógyszert jól össze kell keverni. Ha nem keveredett össze rendesen, ütögesse hosszabb ideig, és még erősebben.

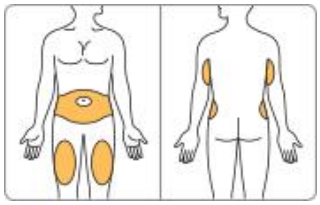
D. **A keverőablak mindkét oldalát hasonlítsa össze az alábbi fényképpel,** úgy, hogy odatartja az injekciós tollat a laphoz. Különösen figyeljen oda az **alsó részre.** Ha **nem lát csomókat,** készen áll az injekció beadására.



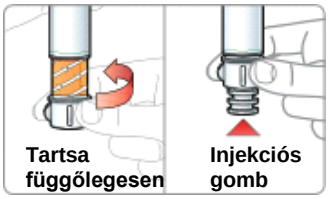
3. lépés: Az adag befecskendezése

FONTOS! Amint a gyógyszer jól összekeveredett, azonnal be kell adnia az adagot! Nem teheti félre későbbi felhasználásra!

A. **Válassza ki az injekció beadási helyét,** ami egyaránt lehet a hasfal, a comb vagy akár a felkar hátsó része is. Beadhatja minden héten ugyanarra a testtájékra, azonban az adott testtájékon belül minden esetben más-más beadási helyet válasszon. Szappannal és vízzel vagy egy alkoholos törlővel **óvatosan tisztítsa meg a területet.**



B. **Tekerje el a forgatógombot, hogy szabaddá váljon az injekció beadására szolgáló gomb.**
Az **injekciós tollat** a tűvédő kupakkal felfelé **függőlegesen tartva,** tekerje el a forgatógombot, amíg a narancssárga címke eltűnik, és az injekció beadására szolgáló gomb szabaddá nem válik. Még **NE** nyomja be az injekció beadására szolgáló gombot!



C. **Vegye le a tűvédő kupakot,**
egyenesen lehúzva azt. **NE** tekerje! Láthat néhány csepp folyadékot a tűn vagy a tűvédő kupakban.

D. **Fecskendezze be a gyógyszert.**
Szúrja a tűt a bőrébe (szubkután). Addig nyomja az injekció beadására szolgáló gombot a hüvelykujjával, amíg egy kattanást nem hall. **Tartsa benyomva 10 másodpercig,** hogy biztosan beadja a teljes adagot.

E. **Megfelelő módon dobja ki az injekciós tollát,**
a csatlakoztatott tűvel együtt, egy nem átszúrható falú szemetes tartályba. **NE** próbálja meg visszatenni a kupakot a tűre vagy újra felhasználni azt!

Gyakori kérdések és válaszok

1. Honnan tudom, hogy a gyógyszer jól összekeveredett?

A gyógyszer akkor keveredett jól össze, amikor a nyílás mindkét oldaláról nézve a folyadék opálos. Egyetlen csomót sem szabad látnia a folyadékban. Segíthet, ha az injekciós tollat a fény felé tartja, amikor átnéz a nyíláson. Ha bármilyen méretű csomót lát, ütögesse erősen az injekciós tollat a tenyeréhez, amíg a gyógyszer össze nem keveredik.

2. Gondot okoz az adagom összekeverése. Mit tehetek?

Ne feledje, hogy az adag előkészítése előtt legalább 15 perccel vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből. Ez lehetőséget ad arra, hogy az injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedjen. Könnyebb lesz a gyógyszert összekeverni, ha az injekciós toll szobahőmérsékletű.

Győződjön meg róla, hogy az injekciós tollat a forgatógombos és a narancssárga címkés végén fogja. Itt jobban meg tudja fogni az injekciós tollat, és erősebben tudja ütögetni a tenyeréhez.

Az is segíthet, ha a keverőablak mindkét oldalát nekiütögeti a tenyerének. Amíg csomót lát, folytassa az ütögetést.

3. A gyógyszer összekeverése után mennyi ideig várhatok az injekció beadásával?

Az összekeverés után azonnal be kell adnia az adagot. Ha nem adja be azonnal az adagot, kis csomók képződhetnek az injekciós tollban, és előfordulhat, hogy nem tudja beadni a teljes adagot.

4. Készen állok az injekció beadására. Mit kell tennem, ha légbuborékokat látok az injekciós tollban?

Az normális, hogy légbuborékok vannak az injekciós tollban. A gyógyszer a bőrébe (szubkután) kerül beadásra. A légbuborékok nem lesznek ártalmasak, és nem fogják befolyásolni az adagot ennél a típusú injekciónál.

5. Mit kell tennem, ha nem tudom teljesen benyomni az injekció beadására szolgáló gombot, amikor megpróbálom beadni az adagomat?

Ellenőrizze, hogy teljesen rácsavarta-e az injekciós tollra a tűt. Arról is győződjön meg, hogy ütközésig elforgatta a forgatógombot, hogy a narancssárga címke eltűnt, és az injekció beadására szolgáló gomb megjelent.

Ha még mindig nem tudja benyomni a gombot, ez azt jelentheti, hogy a tű eldugult. Húzza ki a tűt a bőréből, és cserélje azt ki a kartondobozban található tartalék tűvel. Ismételje át, hogy hogyan kell csatlakoztatni a tűt. Ezután válasszon egy másik helyet az injekció beadásához, és fejezze be az injekció beadását.

Ha még mindig nem tudja teljesen benyomni a gombot, húzza ki a tűt a bőréből. A csatlakoztatott tűvel együtt dobja ki az injekciós tollat egy nem átszúrható falú szemetes tartályba.

6. Honnan tudom, hogy a teljes adagot beadtam?

Hogy biztosan beadja a teljes adagot, addig nyomja az injekció beadására szolgáló gombot a hüvelykujjával, amíg egy kattanást nem hall. A kattanás után még tartsa 10 másodpercig a tűt a bőrében. Ez elegendő időt ad majd arra, hogy az injekciós tollból az összes gyógyszer a bőre alá jusson.

7. Hogyan dobjam el a Bydureon injekciós tollamat?

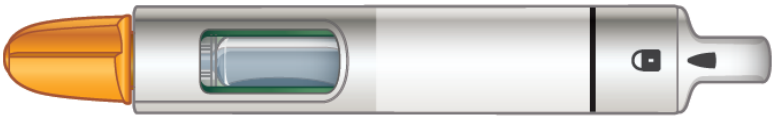
Egy nem átszúrható falú szemetes tartályra lesz szüksége, ami elég nagy ahhoz, hogy az egész injekciós toll beleférjen, a csatlakoztatott tűvel együtt. A tartálynak feltétlenül legyen teteje! Használhat veszélyes biológiai hulladék tárolására alkalmas tartályt, más, kemény műanyag tartályt vagy fémtartályt. A kartondoboz nem tartalmaz tartályt.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogyan tudja biztonságosan eldobni a használt injekciós tollakat és tűket tartalmazó tartályt. Ne dobja tartályt a háztartási hulladék közé.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ
Az alkalmazás előtt körültekintően olvassa el ezeket az utasításokat.
Szintén olvassa el a dobozban lévő Betegtájékoztatót is.

Bydureon 2 mg retard szuszpenziós injekció, előretöltött injekciós tollban
exenatid

Heti egyszeri alkalmazásra
Kizárólag bőr alá történő beadásra
Egyadagos előretöltött injekciós toll
Bydureon gyógyszerének injekciós beadásához használt előretöltött injekciós toll eszköz neve BCise.



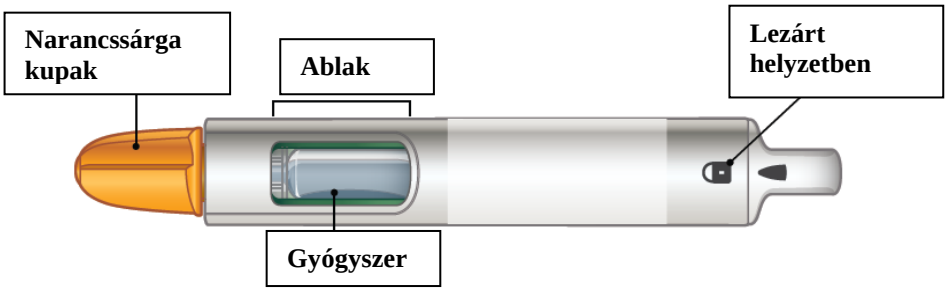
Mielőtt hozzákezdene:

A Bydureon BCise injekciós toll:
- Egy egyszer használatos, fix dózisú injekciós toll, ami automatikusan fecskendezi be Önnek a gyógyszerét.
- Mielőtt felhasználná, lezárt helyzetben jut el Önhöz. Ne oldja ki az injekciós tollat, amíg fel nem készült az injekció beadására!
- A tű rejtett helyzetben van. Nem látja az injekciós toll alkalmazása előtt, alatt, és utána sem.

- **Ne** alkalmazza az injekciós tollat, ha bármelyik része töröttnek vagy sérültnek néz ki.
- Hűtőszekrényben, vízszintesen, 2°C - 8°C-on tárolandó.
- A Bydureon BCise injekciós tollat **nem** szabad alkalmaznia olyan egyénnek, aki vak vagy nem lát jól, hacsak egy másik személy, akit kiképeztek az eszköz alkalmazására, nem segít neki.
- Az injekciós toll és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Használat előtt

Mielőtt első alkalommal alkalmazná, kezelőorvosa vagy a cukorbetegsége gondozását végző egészségügyi szakember meg kell tanítsa Önnek, hogy hogyan fecskendezze be ezt a gyógyszert.



A. ábra

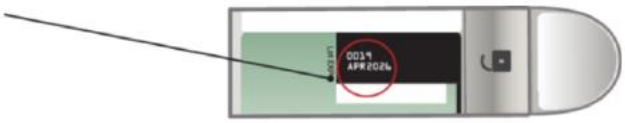
Az injekció beadásához szükséges kiegészítők:
• Bydureon BCise injekciós toll • Alkoholos törlő • Egy tiszta, lapos felület • Nem átszúrható falú tartály (lásd a „megsemmisítésre” vonatkozó utasításokat a használati utasítás végén).

1. LÉPÉS: Készüljön fel az injekció beadására

A. Hagyja, hogy az injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedjen. Vegyen ki 1 injekciós tollat a hűtőszekrényből, és 15 percre helyezze vízszintes felületre. A Bydureon BCise injekciós toll legfeljebb 4 hétig tartható szobahőmérsékleten.

B. ábra

B. Ellenőrizze le az injekciós toll címkéjére nyomtatott lejárati időt (a címkén EXP). Ne használja az injekciós tollat a lejárati ideje után!



C. ábra

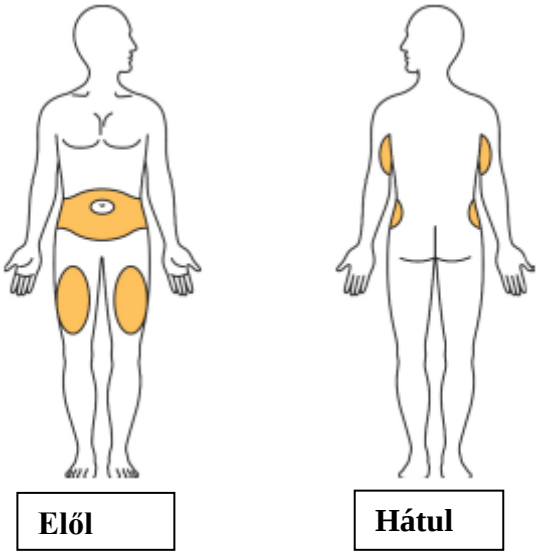
C. Mosson kezet.

D. Válassza ki az injekció beadási helyét.

Akár a hasába, combjába vagy a felkarja hátsó részébe, lásd D. ábra.

Beadhatja minden héten ugyanarra a testtájékra, azonban az adott testtájékon belül minden esetben más-más beadási helyet válasszon.

Egy alkoholos törlővel tisztítsa meg a területet.

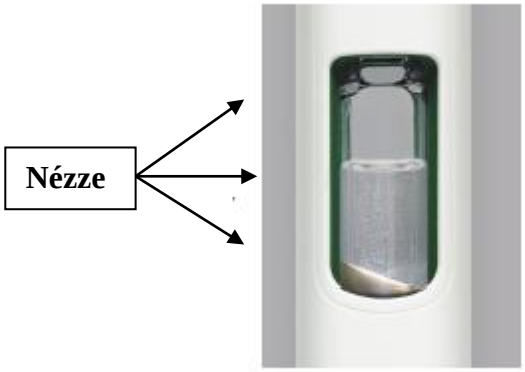


D. ábra

2. LÉPÉS: A gyógyszer összekeverése

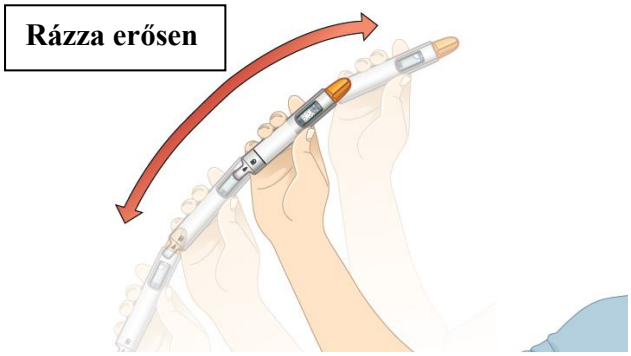
A. Nézze meg az ablakot.

Fehér gyógyszert láthat oldalt, alul vagy fölül. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer nincs egyenletesen összekeverve.



E. ábra

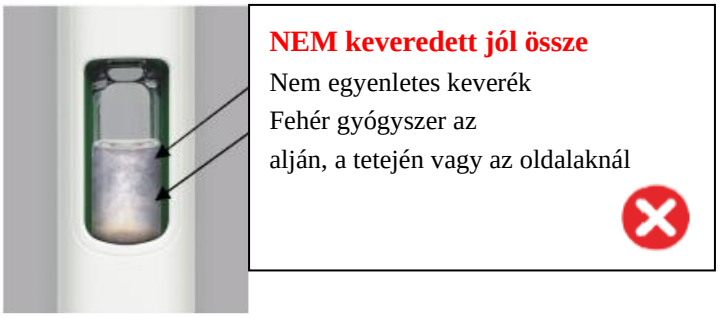
B. Rázza erősen az injekciós tollat,
fel-le irányuló mozdulatokkal, amíg a gyógyszer egyenletesen össze nem keveredik, és egyáltalán nem lát fehér gyógyszert oldalt, alul vagy fölül. Rázza legalább 15 másodpercig!



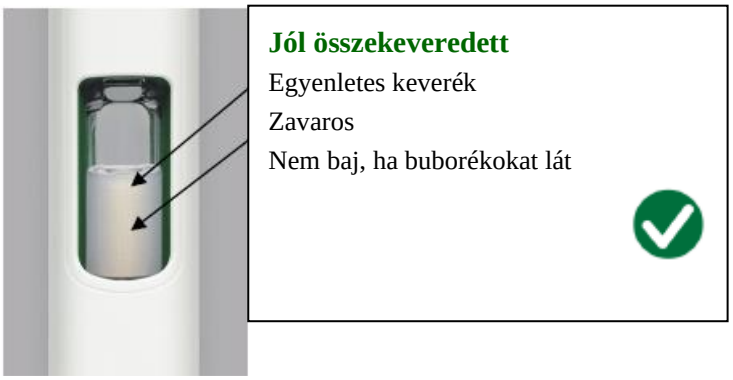
F. ábra

C. Ellenőrizze le a keveréket

Tartsa az injekciós tollat fény felé, és nézzen át az ablak mindkét oldalán és alján. Ha nem keveredett jól össze, ismételje meg a 2. lépést, és ellenőrizze le újra.



G. ábra



H. ábra

Ne menjen tovább a következő lépésre, amíg a gyógyszer nincs jól összekeveredve. Ahhoz, hogy a teljes adag beadásra kerüljön, a gyógyszert jól össze kell keverni, és zavarosnak kell kinéznie.

Ha nem keveredett jól össze, folytassa az erős rázást.

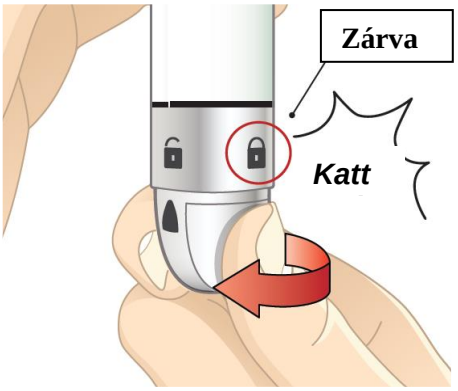
3. LÉPÉS: Az injekciós toll előkészítése

Fontos: Miután a gyógyszer teljesen összekeveredett, **azonnal** be kell fejezze az előkészületi lépéseket, és be kell fecskendeznie a teljes adagot. Ne tegye félre későbbi felhasználásra.

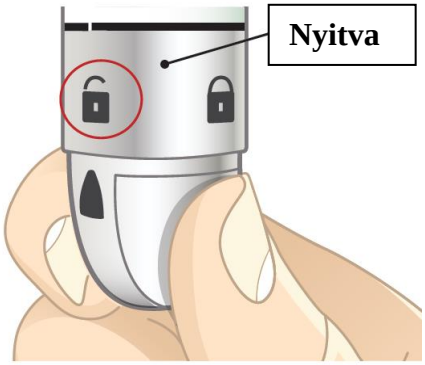
Csak akkor oldja ki az injekciós tollat, amikor felkészült az injekció beadására!

A. Az injekciós toll kioldása

Tartsa az injekciós tollat függőleges helyzetben, úgy, hogy a narancssárga kupak mutasson a mennyezet felé. Fordítsa el a forgatógombot a Zárva helyzetből a Nyitva helyzetbe, amíg egy kattanást nem hall.



I. ábra



J. ábra

B. Miközben még mindig függőleges helyzetben tartja az injekciós tollat, határozott mozdulattal tekerje le a narancssárga kupakot.

- Előfordulhat, hogy néhányszor el kell fordítania a kupakot, mielőtt az meglazul (ha kattogást hall, akkor rossz irányba forgatja).
- Tartsa továbbra is függőlegesen az injekciós tollat, hogy megelőzze a gyógyszer véletlen kifolyását.
- A kupak eltávolítása után egy zöld védőhüvely fog kiugrani. A zöld védőhüvely rejti a tűt.

Az normális, ha a kupak belsejében lát egy pár csepp folyadékot. **Ne** rakja vissza a kupakot az injekciós tollra!

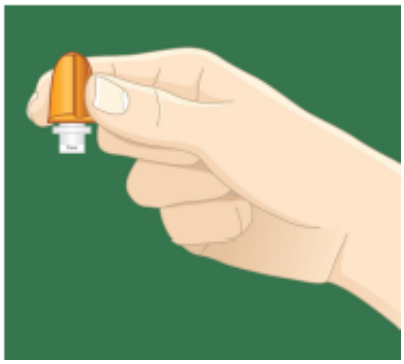
Dobja el a kupakot.

Tartsa **függőlegesen**, és **határozott** mozdulattal csavarja le.

K. ábra

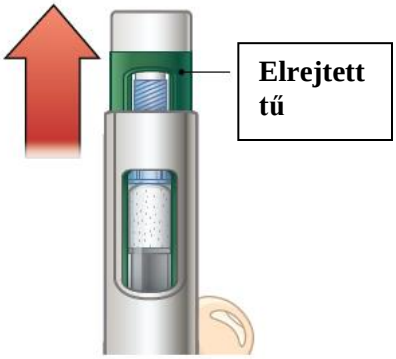
L. ábra

Vegye le a kupakot



M. ábra

A zöld védőhüvely **kiugrik**

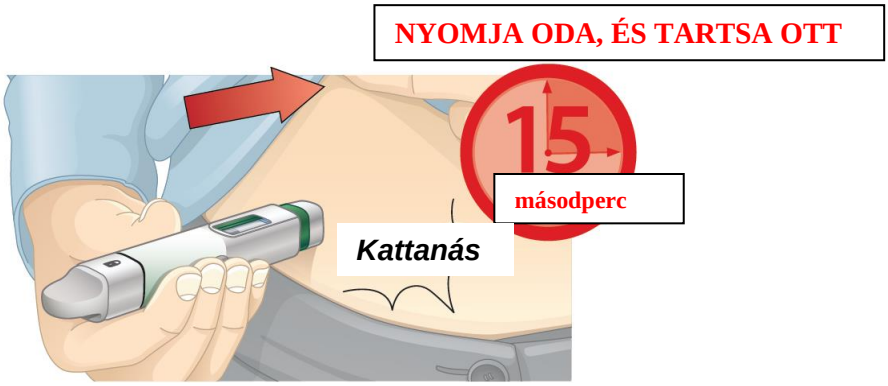


N. ábra

4. LÉPÉS: Az adag befecskendezése

A. Fecskendezze be, és tartsa ott:

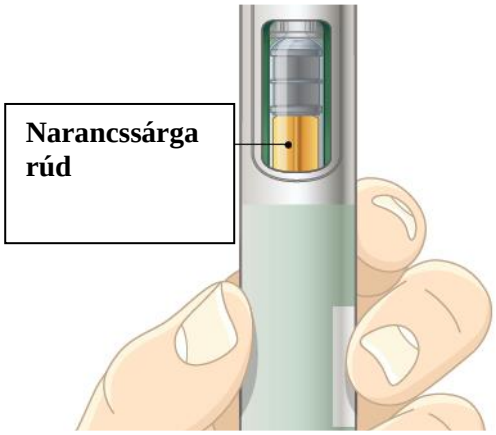
- Nyomja az injekciós tollat a bőréhez. Egy „kattanást” fog hallani, amikor az injekció beadása megkezdődik.
- Tartsa az injekciós tollat a bőréhez nyomva 15 másodpercig. Erre azért van szükség, hogy biztosan megkapja a teljes adagot.



O. ábra

B. Gondoskodjon arról, hogy megkapja a teljes adagot.

Miután megkapta az injekcióját, egy narancssárga rudat fog látni az ablakban. Miután elemeli az injekciós tollat a bőrétől, a zöld védőhüvely kiugrik, hogy befedje a tűt. Lásd a „Gyakori kérdések és válaszok” részt, hogy mit kell tennie, ha az injekció beadása után nem látja a narancssárga rudat az ablakban.



P. ábra

C. Megsemmisítés.

Közvetlenül a használat után megfelelő módon dobja el az injekciós tollat, ahogy arra kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a diabétesz gondozó szakszemélyzet utasította.
Egy nem átszúrható falú tartályra lesz szüksége, ami:

- elég nagyméretű ahhoz, hogy beleférjen az egész injekciós toll,
- fedéllel rendelkezik,
- nem szivárog,
- megfelelő módon fel van címkézve, ami arra figyelmeztet, hogy veszélyes hulladék van a tartály belsejében.

Q. ábra

Használhat veszélyes biológiai hulladék tárolására alkalmas tartályt, más, kemény műanyag tartályt vagy fémtartályt.

Gyakori kérdések és válaszok

1. Hol van a tű?
A tű az injekciós tollhoz van csatlakoztatva, és egy narancssárga kupak fedi.
Amikor lecsavarja a narancssárga kupakot, a zöld védőhüvely továbbra is befedi a tűt, amíg be nem adja az injekciót.
További információkért kérjük, nézze meg a „Használati útmutató" N. ábráját a 3B. lépésnél.

2. Honnan tudom, hogy a gyógyszer teljesen összekeveredett?
Az injekciós toll összerázása után nézzen át az ablak mindkét oldalán. Egyáltalán nem szabad fehér gyógyszert látnia az alján, a tetején vagy az oldalain. Ha fehér gyógyszert lát, akkor az nincs összekeverve. Az összekeveréshez rázza erősen az injekciós tollat, amíg az aljáról, a tetejéről vagy az oldalairól eltűnik a fehér gyógyszer. A gyógyszernek mindenütt homogénnek kell kinéznie (lásd G. ábra és H. ábra képeit, 2C. lépés).

3. Miért kell az injekciós tollat függőlegesen tartanom, miközben leveszem a narancssárga kupakot?
Az injekciós tollat narancssárga kupakkal felfelé tartva segít meggátolni a szivárgást. Az normális, ha a kupak belsejében lát egy pár csepp gyógyszert annak lecsavarása után.

4. Miért kell azonnal beadni a gyógyszeremet az összekeverés után?
Ha nem adja be azonnal a gyógyszert az összekeverés után, a gyógyszer ismét kiülepedhet, és nem fogja megkapni a teljes adagot. Ismét összekeverheti a gyógyszerét, ha az injekciós toll lezárt helyzetben van. Ugyanakkor, ha már kinyitotta azt, azonnal be kell fejezze az előkészületi lépéseket, és be kell fecskendeznie a teljes adagot. Nem teheti félre későbbi felhasználásra!

5. Honnan tudom, hogy beadtam magamnak a teljes gyógyszeradagot?
Hogy megkapja a teljes adagot, nyomja az injekciós tollat a bőrébe, és tartsa ott.
Érezni fogja, hogy a tű beleszúródik a bőrébe. Tartsa a tűt a bőréhez nyomva 15 másodpercig. Ez elegendő időt ad majd arra, hogy az injekciós tollból az összes gyógyszer a bőre alá jusson. A tű elvétele után keresse a narancssárga rudat az ablakban, ez jó módszer arra, hogy megmutassa, hogy az adag beadásra került. Ha a narancssárga rúd nem jelenik meg, lépjen kapcsolatba a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának képviselőjével (lásd a Betegtájékoztató 6. pontját, a kontaktok országonkénti felsorolását).

6. Miért kell az injekciós tollat vízszintesen tárolnom a hűtőszekrényben?
A függőlegesen (tűvel felfelé vagy lefelé) tárolt injekciós tollat nehezebb összekeverni. A gyógyszer még mindig teljesen összekeverhető, de azt többet kell majd rázni, és hosszabb ideig.

7. Hogyan dobjam el a Bydureon BCise injekciós tollat?

Ne dobja az injekciós tollat a háztartási hulladék közé. Egy nem átszúrható falú szemetes tartályra lesz szüksége, ami elég nagy ahhoz, hogy az egész injekciós toll beleférjen. A tartálynak feltétlenül legyen teteje! Használhat veszélyes biológiai hulladék tárolására alkalmas tartályt, más, kemény műanyag tartályt vagy fémtartályt. A kartondoboz nem tartalmaz tartályt.
Ne hasznosítsa újra a használt injekciós tollat tartalmazó tartályt. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogyan dobja el azt biztonságosan. Ne dobja tartályt a háztartási hulladék közé.

8. Mi van akkor, ha az eszköz nem működik megfelelően, és nem tudom a lezárását feloldani?
Nézze meg a Használati utasítás 3. lépését, ismételje át a tevékenységek sorrendjét, majd lépjen kapcsolatba a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának képviselőjével (lásd a Betegtájékoztató

6. pontját, a kontaktok országonkénti felsorolását). Ne próbálja meg erőltetve vagy szerszámmal kinyitni.

9. Mi van akkor, ha az eszköz nem működik megfelelően, és nem tudom eltávolítani a narancssárga kupakot?
Nézze meg a Használati utasítás 3. lépését, ismételje át a tevékenységek sorrendjét, győződjön meg arról, hogy a forgatógomb teljesen nyitott helyzetben van, majd lépjen kapcsolatba a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának képviselőjével (lásd a Betegtájékoztató 6. pontját, a kontaktok országonkénti felsorolását). Ne használjon szerszámot, és ne próbálja meg erőltetve levenni a kupakot.

10. Honnan tudhatok meg többet a Bydureon BCise injekciós tollról?

- **Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a diabétesz gondozó szakszemélyzettel**
- **Körültekintően olvassa el a Betegtájékoztatót.**

Hogyan kell tárolni a Bydureon BCise injekciós tollat?
- Hűtőszekrényben, vízszintesen, 2°C - 8°C-on tárolandó.
- Szükség esetén minden injekciós toll 30°C-ot nem meghaladó szobahőmérsékleten tárolható, legfeljebb összesen 4 hétig.
- A fénytől való védelem érdekében a mellékelt csomagolásban tárolandó, amíg fel nem készült az elkészítésre és az adag beadására.
- Ne használja a lejárati idő után! A lejárati idő a címkén van feltüntetve, az EXP után.
- Tartsa tisztán az injekciós tollat, és óvja a leeséstől.