**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 2 mg eksenatido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.

Milteliai. Balti arba beveik balti milteliai.
Tirpiklis. Skaidrus, nuo bespalvio iki šviesiai geltonos ar šviesiai rudos spalvos tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Bydureon skiriamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams nuo 10 metų (siekiant pagerinti glikemijos kontrolę) kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant bazinį insuliną, jeigu taikomas gydymas kartu su dieta ir fiziniu krūviu neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės.

Tyrimo duomenys apie derinius, poveikį glikemijos kontrolei ir kardiovaskulinėms komplikacijoms pateikiami bei tirtos populiacijos nurodytos 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Rekomenduojama dozė yra 2 mg eksenatido vieną kartą per savaitę.

Pakeitus greito atpalaidavimo eksenatidą (Byetta) pailginto atpalaidavimo eksenatidu (Bydureon arba Bydureon BCise), gali trumpam padidėti gliukozės koncentracija kraujyje, tačiau paprastai ji sumažėja per pirmąsias 2 gydymo savaites. Pailginto atpalaidavimo eksenatido preparatus (Bydureon ir Bydureon BCise) galima keisti vieną kitu nesitikint reikšmingos keitimo įtakos gliukozės koncentracijai kraujyje.

Gydymą metforminu ir (arba) tiazolidindiono grupės preparatu papildžius pailginto atpalaidavimo eksenatidu, metformino ir (arba) tiazolidindiono grupės preparato dozės galima nekeisti. Juo papildžius gydymą sulfonilkarbamido grupės preparatu, reikia apgalvotai sumažinti sulfonilkarbamido grupės preparato dozę, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Vartojimas kartu su tiazolidindionais tirtas tik suaugusiems pacientams.

Pailginto atpalaidavimo eksenatidą reikia vartoti 1 kartą per savaitę, kiekvieną savaitę tą pačią dieną. Vartojimo 1 kartą per savaitę dieną prireikus galima pakeisti, jeigu paskutinė dozė buvo suleista prieš bent 3 dienas. Pailginto atpalaidavimo eksenatidą galima vartoti bet kuriuo paros laiku, valgant arba kitu metu.

Praleistą dozę reikia suleisti kiek galima greičiau, jeigu iki kitos dozės liko bent 3 dienos. Vėliau pacientas gali toliau vartoti vaistinį preparatą įprastą savaitės dieną.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jei, praleidus vaistinio preparato dozę, iki numatyto kitos dozės laiko liko 1-2 dienos, tai pacientas turi nevartoti praleistos dozės ir pradėti vėl vartoti Bydureon įprastą kitos savaitės dieną.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, papildomos savikontrolės nereikia. Būtina savarankiškai tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje, kad būtų galima pakoreguoti sulfonilkarbamido ir insulino dozę, ypač kai pradedama pailginto atpalaidavimo eksenatido terapija ir mažinama insulino dozė. Rekomenduojama laipsniškai mažinti insulino dozę.

Jeigu, nutraukus pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą, pradedamas gydymas kitu gliukozės koncentraciją mažinančiu vaistiniu preparatu, reikia atsižvelgti į pailgintą veikliosios medžiagos atpalaidavimą (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos
*Senyvi žmonės*
Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl reikia atsižvelgti į paciento inkstų funkciją (žr. „*Sutrikusi inkstų funkcija*“) (žr. 5.2 skyrių).

*Sutrikusi inkstų funkcija*
Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija arba labai sutrikusi inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greitis [GFG] < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).

*Sutrikusi kepenų funkcija*
Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*
Paaugliams ir vaikams nuo 10 metų dozės koreguoti nereikia. Vaikams iki 10 metų duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas
Leisti po oda.
Pailginto atpalaidavimo eksenatidas yra skirtas pacientams vartoti savarankiškai. Kiekvienas rinkinys turi būti vartojamas tik vienam asmeniui ir tik vieną kartą.

Primygtinai rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas apmokytų pacientus ir jų globėjus prieš pradedant vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Būtina kruopščiai laikytis dėžutėje esančių nurodymų vartotojui.

Kiekvieną dozę reikia suleisti pilvo, šlaunies arba rankos viršutinės dalies (žasto) nugarinio paviršiaus srityje po oda iš karto, kai tik iš miltelių ir tirpiklio paruošiama suspensija.

Kartu vartojant insuliną, pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir insuliną būtina švirkšti atskirai.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinio preparato suspensiją prieš ją vartojant, pateikti 6.6 skyriuje ir nurodymuose vartotojui.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pailginto atpalaidavimo eksenatido negalima vartoti pacientams, kurie serga I tipo cukriniu diabetu, arba diabetinės ketoacidozės gydymui.

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas nėra insulino pakaitalas. Gauta pranešimų apie diabetinę ketoacidozę, nustatytą nuo insulino priklausomiems pacientams, staigiai nutraukus insulino vartojimą arba sumažinus jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido negalima leisti į veną arba raumenis.

Sutrikusi inkstų funkcija
Dializuojamiems pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, nuo atskirų greito atpalaidavimo eksenatido dozių padažnėjo ir pasunkėjo virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos, todėl jeigu yra galutinės stadijos inkstų liga arba labai sutrikusi inkstų funkcija (GFG < 30 ml/min.), pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti nerekomenduojama.

Gauta nedažnų pranešimų apie pakitusios inkstų funkcijos atvejus vartojant eksenatidą, įskaitant kreatinino koncentracijos padidėjimą serume, inkstų funkcijos pakenkimą, lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo pasunkėjimą ir ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, dėl kurio pacientui kartais prireikė hemodializės. Kai kurie iš šių reiškinių pasireiškė pacientams, kuriems buvo sutrikimų, galinčių daryti įtaką vandens kiekiui organizme, įskaitant pykinimą, vėmimą ir (arba) viduriavimą ir (arba) vaistinių preparatų, kurie veikia inkstų funkciją arba vandens kiekį organizme, vartojimą. Tokie kartu vartojami vaistiniai preparatai yra angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, angiotenzino II antagonistai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo ir diuretikai. Pastebėta, kad taikant palaikomąjį gydymą ir nutraukus vaistinių preparatų, kurie galėjo sukelti tokius pokyčius, įskaitant eksenatidą, vartojimą, inkstų funkcijos pokyčiai išnyko.

Sunki virškinimo trakto liga
Pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų su pacientais, sergančiais sunkia virškinimo trakto liga, įskaitant gastroparezę, neatlikta. Šio vaistinio preparato vartojimas dažnai būna susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis virškinimo traktui, įskaitant pykinimą, vėmimą ir viduriavimą. Todėl pacientams, kurie serga sunkia virškinimo trakto liga, pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti nerekomenduojama.

Ūminis pankreatitas
GLP-1 receptorių agonistų vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pailginto atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų metu ūminis pankreatitas pasireiškė 0,3 % pacientų. Gauta spontaninių pranešimų apie ūminį pankreatitą, pasireiškusį vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Taikant palaikomąjį gydymą, pankreatitas praeidavo, tačiau gauta pranešimų apie labai retus nekrozinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Pacientus būtina informuoti, kad būdingas ūminio pankreatito simptomas yra nuolatinis stiprus pilvo skausmas. Įtarus pankreatitą, pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą reikia nutraukti; jei patvirtinamas ūminis pankreatitas, vėl pradėti vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą negalima. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kuriems yra buvęs pankreatitas.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai
Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas kartu su D-fenilalanino dariniais (meglitinidais) arba alfa gliukozidazės inhibitoriais, dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais arba kitais GLP-1 receptorių agonistais netirtas. Pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido vartojimas tuo pačiu laiku yra netirtas ir nerekomenduojamas.

Neveiksmingumas vaikams susidarius antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA)
Vaikams didelių ADA titrų susidarymo tikimybė gali būti didesnė negu suaugusiesiems (žr. 4.8 skyrių). Esant didesniam antikūnų titrui, $HbA_{1c}$ atsakas gali būti silpnesnis.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Komercinių antikūnų prieš vaistinį preparatą testų nėra, tačiau jeigu įsitikinama, kad vaistiniai preparatai vartojami drausmingai, bet tikslinė glikemijos kontrolė nepasiekiama, reikia apsvarstyti kitokio diabeto gydymo tikslingumą nepriklausomai nuo nepakankamo veiksmingumo priežasties.

Sąveika su varfarinu
Gauta savanoriškų pranešimų apie INR (angl. *International Normalized Ratio* – tarptautinis normalizuotas santykis) padidėjimą, kartais susijusį su kraujavimu, kartu vartojant varfariną ir eksenatidą (žr. 4.5 skyrių).

Hipoglikemija
Pailginto atpalaidavimo eksenatidą vartojant kartu su sulfonilkarbamidu klinikinių tyrimų metu, padidėjo hipoglikemijos rizika. Be to, klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, vartojant vaistinių preparatų derinius su sulfonilkarbamido grupės preparatu, hipoglikemija pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Kad sumažėtų hipoglikemijos, susijusios su sulfonilkarbamido grupės preparato vartojimu, rizika, reikia pagalvoti apie sulfonilkarbamido grupės preparato dozės sumažinimą.

Greitas kūno svorio mažėjimas
Pacientams, gydytiems eksenatidu, pasireiškė greitas kūno svorio mažėjimas po daugiau kaip 1,5 kg per savaitę. Kūno svorio mažėjimas tokiu greičiu gali sukelti nepalankių pasekmių. Pacientus, kurių svoris greitai mažėja, reikia stebėti dėl tulžies akmenligės požymių ir simptomų.

Gydymo nutraukimas
Baigus vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą, jis gali veikti toliau, nes eksenatido koncentracija plazmoje mažėja 10 savaičių. Į tai būtina atitinkamai atsižvelgti, pasirenkant kitą vaistinį preparatą ir dozę, nes nepageidaujami reiškiniai ir veiksmingumas bent iš dalies gali išlikti tol, kol sumažėja eksenatido koncentracija.

Aspiracija taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją
Gauta pranešimų apie aspiracijos į plaučius atvejus pacientams, kurie vartojo GLP-1 receptorių agonistus, kuriems buvo taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl prieš atliekant bendrosios nejautros arba gilios sedacijos procedūras reikia atsižvelgti į užsilikusio skrandžio turinio keliamą riziką (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos
Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1mmol (23mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sulfonilkarbamidai
Sulfonilkarbamidų dozės gali tekti koreguoti, kadangi padidėja su jais susijusios hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skrandžio išsituštinimas
Tyrimų, kurių metu kaip skrandžio išsituštinimo žymeklis vartotas paracetamolis, rezultatai parodė, kad pailginto atpalaidavimo eksenatido įtaka skrandžio išsituštinimo sulėtėjimui yra menka ir kliniškai reikšmingo absorbcijos greičio ar apimties sumažėjimo kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų nesitikima. Todėl vaistinių preparatų, kurie jautrūs skrandžio išsituštinimo sulėtėjimui, dozės keisti nebūtina.

Valgio metu ar tarp valgių vartojant 1000 mg paracetamolio tabletes po 14 savaičių gydymo pailginto atpalaidavimo eksenatidu, reikšmingų paracetamolio AUC pokyčių, palyginti su kontroliniu laikotarpiu, nepastebėta. Paracetamolio $C_{max}$ sumažėjo 16 % (nevalgius) ir 5 % (pavalgius), o $t_{max}$ pailgėjo nuo maždaug 1 valandos kontroliniu laikotarpiu iki 1,4 valandos (nevalgius) ir 1,3 valandos (pavalgius).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Žemiau pateikiami sąveikos tyrimai atlikti vartojant 10 mikrogramų greito, o ne pailginto atpalaidavimo eksenatido.

Varfarinas
Varfarino pavartojus 35 min. po greito atpalaidavimo eksenatido, jo $t_{max}$ buvo maždaug 2 val. ilgesnis. Kliniškai reikšmingos įtakos $C_{max}$ ar AUC nenustatyta. Gauta savanoriškų pranešimų apie padidėjusį INR kartu vartojant varfariną ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Jei pacientas vartoja varfariną ir (arba) kumarolio darinių, tai pradedant gydyti pailginto atpalaidavimo eksenatidu reikia stebėti INR (žr. 4.8 skyrių).

Hidroksimetilgliutarilkoenzimo A reduktazės inhibitoriai
Greito atpalaidavimo eksenatidą pavartojus kartu su vienkartine lovastatino (40 mg) doze, lovastatino AUC ir $C_{max}$ sumažėjo atitinkamai maždaug 40 % ir 28 %, o $t_{max}$ pailgėjo maždaug 4 val., palyginti su vieno lovastatino vartojimu. 30 savaičių placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu greito atpalaidavimo eksenatido vartojimas kartu su HMG CoA reduktazės inhibitoriais nebuvo susijęs su nuolatiniais lipidų sudėties pokyčiais (žr. 5.1 skyrių). Iš anksto nuspręsti keisti dozę nebūtina; tačiau turi būti tinkamai stebima lipidų sudėtis.

Digoksinas ir lizinoprilis
Greito atpalaidavimo eksenatido sąveikos su digoksinu ir lizinopriliu tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingo poveikio $C_{max}$ arba AUC nebuvo, tačiau $t_{max}$ pailgėjo maždaug 2 val.

Etinilestradiolis ir levonorgestrelis
Išgėrus sudėtinio geriamojo kontraceptiko (30 mikrogramų etinilestradiolio ir 150 mikrogramų levonorgestrelio) likus valandai iki greito atpalaidavimo eksenatido, etinilestradiolio ir levonorgestrelio AUC, $C_{max}$ ir $C_{min.}$ nepakito. Geriamojo kontraceptiko išgėrus praėjus 30 minučių po eksenatido dozės pavartojimo, AUC nepakito, bet etinilestradiolio $C_{max}$ sumažėjo 45 %, levonorgestrelio 27-41 %, o $t_{max}$ dėl uždelsto skrandžio ištuštinimo pailgėjo 2-4 val. $C_{max}$ sumažėjimo klinikinė reikšmė yra ribota, todėl geriamųjų kontraceptikų dozavimo keisti nereikia.

Vaikų populiacija
Sąveikos su eksenatidu tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys
Dėl ilgo pailginto atpalaidavimo eksenatido šalinimo iš organizmo jį vartojančios vaisingos moterys turi taikyti kontracepciją. Šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti likus bent 3 mėn. iki planuojamo nėštumo.

Nėštumas
Reikiamų pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimo nėštumo metu duomenų nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Pailginto atpalaidavimo eksenatido nėštumo metu vartoti negalima, rekomenduojama vartoti insuliną.

Žindymas
Nežinoma, ar eksenatido išskiriama į žindyvės pieną. Žindymo laikotarpiu pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti negalima.

Vaisingumas
Vaisingumo tyrimų su žmonėmis neatlikta.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pailginto atpalaidavimo eksenatidą vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu, pacientams reikia patarti imtis atsargumo priemonių, kad vairuojant ir valdant mechanizmus nepasireikštų hipoglikemija.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Suaugusiesiems dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos daugiausiai buvo susijusios su virškinimo traktu (pykinimas, kuris buvo dažniausia reakcija, atsirasdavo pradedant gydyti ir ilgainiui silpnėdavo, ir viduriavimas). Be to, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (niežulys, mazgeliai, paraudimas), hipoglikemija (vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu) ir galvos skausmas. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, susijusių su pailginto atpalaidavimo eksenatidu, buvo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Pailginto atpalaidavimo eksenatido nepageidaujamų reakcijų, nustatytų klinikinių tyrimų metu ir spontaninių pranešimų duomenimis (pastarųjų klinikinių tyrimų metu neužfiksuota, todėl jų dažnis nežinomas), santrauka suaugusiesiems pateikiama 1 lentelėje žemiau.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikio suaugusiesiems klinikinių tyrimų metu kartu taikytas gydymas dieta ir fiziniu krūviu, pacientai vartojo metforminą, sulfonilkarbamidų, tiazolidindionų, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų derinį arba bazinį insuliną.

Reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Pailginto atpalaidavimo eksenatido nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų duomenimis**

| **Organų sistemų klasė ir nepageidaujamos reakcijos išraiška** | **Pasireiškimo dažnis** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas | Neži-nomas |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija | | | | | | X3 |
| **Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai** | | | | | | |
| Cholecistitas | | | X[6] | | | |
| Cholelitiazė | | | X[6] | | | |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Anafilaksinė reakcija | | | | X[1] | | |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** | | | | | | |
| Hipoglikemija (kartu vartojant sulfonilkarbamidų) | X[1] | | | | | |
| Hipoglikemija (kartu vartojant insuliną) | | X[2,3] | | | | |
| Sumažėjęs apetitas | | X[1] | | | | |
| Dehidratacija | | | X[1] | | | |
| **Nervų sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Galvos skausmas | | X[1] | | | | |
| Galvos svaigimas | | X[1] | | | | |
| Disgeuzija | | | X[1] | | | |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mieguistumas | | | X[1] | | | |
| **Virškinimo trakto sutrikimai** | | | | | | |
| Žarnų obstrukcija | | | X[1] | | | |
| Ūminis pankreatitas (žr. 4.4 skyrių) | | | X[1] | | | |
| Pykinimas | X[1] | | | | | |
| Vėmimas | | X[1] | | | | |
| Viduriavimas | X[1] | | | | | |
| Dispepsija | | X[1] | | | | |
| Pilvo skausmas | | X[1] | | | | |
| Refliukso iš skrandžio į stemplę liga | | X[1] | | | | |
| Pilvo pūtimas | | X[1] | | | | |
| Raugulys | | | X[1] | | | |
| Vidurių užkietėjimas | | X[1] | | | | |
| Flatulencija | | X[1] | | | | |
| Sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas | | | X[5] | | | |
| **Odos ir poodinio audinio sutrikimai** | | | | | | |
| Išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais | | | | | | X[4] |
| Niežulys ir (arba) dilgėlinė | | X[1] | | | | |
| Angioedema | | | | | | X[4] |
| Injekcijos vietos pūliniai ir celiulitas | | | | | | X[4] |
| Hiperhidrozė | | | X[1] | | | |
| Alopecija | | | X[1] | | | |
| **Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai** | | | | | | |
| Pakitusi inkstų funkcija: ūminis inkstų nepakankamumas, pasunkėjęs lėtinis inkstų nepakankamumas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjusi kreatinino koncentracija serume (žr. 4.4 skyrių) | | | X[1] | | | |
| **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai** | | | | | | |
| Injekcijos vietos niežulys | | X[1] | | | | |
| Nuovargis | | X[1] | | | | |
| Injekcijos vietos eritema | | X[1] | | | | |
| Injekcijos vietos išbėrimas | | | X[1] | | | |
| Astenija | | X[1] | | | | |
| Nervingumas | | | | X[1] | | |
| **Tyrimai** | | | | | | |
| Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis (žr. 4.4 skyrių) | | | | | | X[4] |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

[1] Dažnis pagrįstas 12 baigtų pailginto atpalaidavimo eksenatido ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2868 pacientai (iš jų 1002 vartojo sulfonilkarbamidų), duomenimis.
[2] Hipoglikemijos reiškiniai, dėl kurių: 1) išnyko sąmonė, ištiko traukuliai arba koma, praėjusi suleidus gliukagono ar gliukozės ARBA 2) prireikė trečios šalies pagalbos dėl sąmonės sutrikimų arba elgesio, o gliukozės koncentracija iki gydymo buvo < 54 mg/dl (3 mmol/l) ARBA 3) pasireiškė hipoglikemijos simptomų, o gliukozės koncentracija iki gydymo buvo < 54 mg/dl (3 mmol/l).
[3] Dažnis nustatytas 28 savaites (kontroliuojamo gydymo laikotarpiu) tyrus kaip pailginto atpalaidavimo eksenatidas papildo insulino glargino poveikį **(**N = 231).
[4] Spontaninių pranešimų vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą duomenimis (pacientų skaičius nežinomas).
[5] Dažnis pagrįstas 16 baigtų ilgalaikių pailginto atpalaidavimo eksenatido veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenimis (bendras n = 4086).
[6] Dažnis nustatytas remiantis baigtų BYDUREON saugumo ir veiksmingumo tyrimų duomenimis (iš viso n = 3560), įskaitant DURATION 7 ir DURATION 8 tyrimus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
*Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija*
Vaistinį preparatą pateikus į rinką, užfiksuota jo sukeltos trombocitopenijos su nuo eksenatido priklausomais antikūnais prieš trombocitus atvejų suaugusiesiems. Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija – tai imuninė reakcija, kurią sukelia nuo vaistinio preparato priklausomi antikūnai, reaguojantys su trombocitais. Šie antikūnai ardo trombocitus dalyvaujant įjautrinančiam vaistiniam preparatui.

*Hipoglikemija*
Kartu su sulfonilkarbamidais vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, suaugusiesiems hipoglikemija pasireiškė dažniau (24 %, palyginti su 5,4 %) (žr. 4.4 skyrių). Kad sumažėtų su sulfonilkarbamido preparato vartojimu susijusi hipoglikemijos rizika, sulfonilkarbamido grupės preparato dozę galima apgalvotai sumažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas buvo susijęs su reikšmingai mažesniu hipoglikemijos epizodų dažniu nei bazinio insulino vartojimas pacientams, gydytiems metforminu (3 %, palyginti su 19 %), ir pacientams gydytiems metforminu kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu (20 %, palyginti su 42 %).

12 pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų metu dauguma hipoglikemijos epizodų (99,9 %, n = 649) buvo lengvi ir išnyko, pavartojus angliavandenių per burną. Vienam pacientui diagnozuota sunki hipoglikemija, nes išmatuota labai maža gliukozės koncentracija (2,2 mmol/l) ir pririekė gydymo angliavandeniais per burną, kurie pašalino reiškinį.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą bazinio insulino poveikiui papildyti, pradinės insulino dozės koreguoti nereikėjo. Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir bazinį insuliną kartu bei insuliną atskirai, hipoglikemijos epizodų dažnis reikšmingai nesiskyrė. Didžiosios hipoglikemijos epizodų pailginto atpalaidavimo eksenatido ir insulino derinio grupės pacientams neužfiksuota.

*Pykinimas*
Nepageidaujama reakcija, apie kurios pasireiškimą suaugusiesiems pranešta dažniausiai, buvo pykinimas. Apie bent vieną pykinimo epizodą pranešė 20 % pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir 34 % greito atpalaidavimo eksenatidą vartojusių pacientų. Dauguma pykinimo epizodų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Toliau gydant, pykinimas pacientams, kurie iš pradžių jį patyrė, pasireiškė rečiau.

30 savaičių kontroliuojamojo tyrimo metu dėl nepageidaujamų reiškinių pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą nutraukė 6 %, greito atpalaidavimo eksenatido – 5 % pacientų. Dažniausi reiškiniai, dėl kurių gydymas bet kurioje grupėje buvo nutrauktas, buvo pykinimas ir vėmimas. Dėl pykinimo ar vėmimo pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą nutraukė < 1 %, o greito atpalaidavimo eksenatido – 1 % pacientų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

*Reakcijos injekcijos vietoje*
Pailginto atpalaidavimo eksenatidu gydytiems suaugusiesiems reakcijų injekcijos vietoje per 6 kontroliuojamosios tyrimo fazės mėnesius pasireiškė dažniau negu gydytiems palyginamuoju vaistiniu preparatu (16 % palyginus su 2-7 %). Šios reakcijos injekcijos vietoje paprastai buvo lengvos ir dėl jų pasitraukti iš tyrimo dažniausiai neprireikė. Pacientams galima skirti simptomus palengvinantį gydymą toliau gydant. Kitą injekciją reikia suleisti į kitą vietą kiekvieną savaitę. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie injekcijos vietos pūlinius ir celiulitą.

Klinikinių tyrimų metu labai dažnai pastebėta mažų poodinių mazgelių injekcijos vietoje, būdingų žinomam poli (D,L-laktidokoglikolido) polimero mikrosferų formų poveikiui. Dauguma atskirų mazgelių nesukėlė simptomų, neturėjo įtakos dalyvavimui tyrime ir išnyko per 4-8 savaites.

*Imunogeniškumas*
Atsižvelgiant į galimas imunogenines baltyminių ir peptidinių vaistinių preparatų savybes, vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą organizme gali atsirasti antikūnų prieš eksenatidą. Daugumos pacientų, kurių organizme atsirado antikūnų, antikūnų titrai laikui bėgant mažėjo.

Pagal antikūnų buvimą (didelių ar mažų titrų) negalima numatyti gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolės atskiram pacientui.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikio suaugusiesiems klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 45 % pacientų organizme tyrimo vertinamosios baigties metu buvo maži antikūnų prieš eksenatidą titrai. Apskritai įvairių klinikinių tyrimų metu antikūnų aptikta panašiai procentinei daliai pacientų. Bendrai, gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolės lygis ($HbA_{1c}$) buvo panašus į pacientų, kurių organizme antikūnų titrų nebuvo. III fazės tyrimų duomenimis, vidutiniškai 12 % pacientų nustatyti didesni antikūnų titrai. Proporcingai tam, daliai pacientų gliukozės koncentracijos kraujyje atsakas į pailginto atpalaidavimo eksenatidą kontroliuojamosios tyrimo fazės pabaigoje buvo išnykęs; 2,6 % pacientų su didesniais antikūnų titrais gliukozės kontrolė nepagerėjo, tuo tarpu pagerėjimo nebuvo 1,6 % pacientų, kurių organizme antikūnų neaptikta.

Pacientams, kurių organizme atsiranda antikūnų prieš eksenatidą, yra didesnė reakcijų injekcijos vietoje tikimybė (pvz.: odos paraudimas ir niežulys), bet kitų nepageidaujamų reiškinių dažniai ir pobūdis buvo panašus, kaip ir asmenų, kurių organizme antikūnų prieš eksenatidą nebuvo.

Galimų imunogeninių reakcijų injekcijos vietoje dažnis (dažniausiai niežulys su paraudimu arba be paraudimo) suaugusiesiems vartojus pailginto atpalaidavimo eksenatidą 30 savaičių ir dviejų 26 savaičių tyrimų metu buvo 9 %. Šios reakcijos pasireiškė rečiau pacientams, kurių organizme neaptikta antikūnų (4 %), palyginti su pacientais, kurių organizme antikūnai aptikti (13 %), ir buvo dažnesnės, esant didesniems antikūnų titrams.

Ištyrus mėginius, kuriuose aptikti antikūnai, reikšmingų kryžminių reakcijų su panašiais endogeniniais peptidais nenustatyta (gliukagonu ar *GLP-1*).

*Greitas kūno svorio mažėjimas*
30 savaičių tyrimo duomenimis, maždaug 3 % (n = 4/148) pailginto atpalaidavimo eksenatidu gydytų suaugusiųjų bent vienu laikotarpiu pasireiškė greitas kūno svorio sumažėjimas (dviejų atskirų apsilankymų metu užregistruotas didesnis kaip 1,5 kg per savaitę kūno svorio sumažėjimas).

*Širdies susitraukimų padažnėjimas*
Bendri pailginto atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų duomenys rodo širdies susitraukimų padažnėjimą vidutiniškai 2,6 karto per minutę suaugusiesiems (iki tyrimų buvo 74 kartai per minutę). Vidutiniškai 10 kartų per minutę ar daugiau širdies susitraukimai padažnėjo 15 % pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės ir maždaug 5-10 % kitų grupių pacientų.

*Vaikų populiacija*
Paauglių ir vaikų nuo 10 metų klinikinio tyrimo duomenimis, eksenatido saugumo pobūdis jiems yra panašus kaip suaugusiesiems (žr. 5.1 skyrių).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaikų tyrimo metu sunkios hipoglikemijos atvejų neužfiksuota.

Per 24 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį vienam pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientui (1,7 %) ir vienam placebo grupės pacientui (4,3 %) pasireiškė lengva hipoglikemija (apibrėžta kaip ne sunkiosios hipoglikemijos simptomų atvejis, kai gliukozės koncentracija iki epizodo gydymo nesiekė 3 mmol/l [54 mg/dl]). Abu šie pacientai kartu vartojo insuliną.

Kitokių hipoglikemijos atvejų (neatitinkančių nei sunkios, nei lengvos hipoglikemijos kriterijų) tyrėjai užfiksavo 8 pacientams prailginto atpalaidavimo eksenatido grupėje (13,6 %) ir 1 pacientui placebo grupėje (4,3 %). Iš jų 6 pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės ir 1 placebo grupės pacientas kartu vartojo insuliną.

Atliekant vaikų tyrimą bet kuriuo laiku rastas didžiausias antikūnų titras maždaug 29,3 % pacientų buvo mažas (< 625), o maždaug 63,8 % – didelis (≥ 625). Pacientų, kurių antikūnų titras buvo teigiamas, procentas buvo didžiausias maždaug po 12 savaičių. Tyrimui tęsiantis 52 savaites, didelį antikūnų titrą turėjusių pacientų procentas sumažėjo (30,4 %), o turėjusių mažą antikūnų titrą – padidėjo (41,3 %). Esant didesniam antikūnų titrui, $HbA_{1c}$ atsakas gali būti silpnesnis (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### 4.9 Perdozavimas

Greito atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų metu jo perdozavimas pasireikšdavo stipriu pykinimu, stipriu vėmimu ir greitu gliukozės koncentracijos kraujyje mažėjimu. Perdozavimo atveju reikia taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo diabeto, į gliukagoną panašaus peptido 1 (*GLP-1*) analogai, ATC kodas – A10BJ01.

Veikimo mechanizmas
Eksenatidas yra į gliukagoną panašaus peptido 1 (angl., *glucagon-like peptide-1 [GLP-1]*) receptorių agonistas, kuriam būdingi keli į gliukagoną panašaus peptido 1 (*GLP-1*) padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje mažinimo mechanizmai. Eksenatido aminorūgščių seka iš dalies sutampa su žmogaus *GLP-1* seka. Nustatyta, kad eksenatidas prisijungia prie žinomų žmogaus *GLP-1* receptorių *in vitro* ir juos aktyvina. Veikimo mechanizmas susijęs su cAMF ir (arba) kitoms intraląstelinėmis impulsų perdavimo grandimis.

Eksenatidas didina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos beta ląstelių. Kai gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėja, insulino sekrecija sustoja. Eksenatidą vartojant kartu su metforminu ir (arba) tiazolidindiono preparatu, hipoglikemija pasireiškia ne dažniau nei vartojant placebą kartu su metforminu ir (arba) tiazolidindiono preparatu. Manoma, jog tai gali būti susiję su nuo gliukozės priklausomu insulinotropiniu mechanizmu (žr. 4.4 skyrių).

Eksenatidas slopina gliukagono sekreciją, kuri neproporcingai padidėja pacientų, sergančių II tipo diabetu, organizme. Sumažėjus gliukagono koncentracijai, mažėja gliukozės gamyba kepenyse. Vis dėlto eksenatidas nesutrikdo normalaus gliukagono ir kitų hormonų atsako į hipoglikemiją.

Vaistinis preparatas neberegistruojamas

Eksenatidas lėtina skrandžio ištuštinimą, todėl mažina ir iš maisto išsiskyrusios gliukozės patekimą į sisteminę kraujotaką.

Eksenatido vartojimas mažina maisto suvartojimą, nes mažina apetitą ir didina sotumo pojūtį.

Farmakodinaminis poveikis
Eksenatidas pagerina gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolę, nes sukelia ilgalaikį gliukozės koncentracijos II tipo diabetu sergančių pacientų kraujyje sumažėjimą po valgio ir nevalgius. Kitaip nei natūralus *GLP-1*, pailginto atpalaidavimo eksenatido farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės žmogaus organizme yra tinkamos vartojimui 1 kartą per savaitę.

Eksenatido farmakodinamikos tyrimas parodė pirmosios insulino sekrecijos fazės atsinaujinimą II tipo diabetu sergančių pacientų organizme (n = 13) ir antrosios insulino sekrecijos fazės pagerėjimą, reaguojant į iš karto į veną suleistą gliukozės dozę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas
Toliau pateikti pailginto atpalaidavimo eksenatido ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenys. Šių tyrimų metu 1356 suaugę tiriamieji vartojo pailginto atpalaidavimo eksenatidą. 52 % buvo vyrai ir 48 % – moterys, 230 (17 %) tiriamųjų buvo 65 metų ir vyresni.

Be to, į dvigubai aklą placebu kontroliuojamą kardiovaskulinių (KV) baigčių tyrimą EXSCEL įtraukti 14 752 suaugę tiriamieji, sirgę 2 tipo diabetu ir turėję bet kokią KV riziką (jiems buvo papildytas įprastinis gydymas).

Gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė
Dviejų suaugusiųjų tyrimų metu lygintas 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas vieną kartą per savaitę su 5 µg greito atpalaidavimo eksenatido vartojimu du kartus per parą 4 savaites ir vėliau greito atpalaidavimo vartojimu po 10 µg du kartus per parą. Vienas tyrimas truko 24 savaites (n = 252), kitas 30 savaičių (n = 295), vėliau atviru būdu atliktoje pratęsimo fazėje visi pacientai vartojo 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido vieną kartą per savaitę dar 7 metus (n = 258). Abiejų tyrimų duomenimis, abiejose gydymo grupėse stebėtas $HbA_{1c}$ sumažėjimas jau pirmą kartą po gydymo matuojant $HbA_{1c}$ (4-tą arba 6-tą savaitę).

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas lėmė statistiškai reikšmingą $HbA_{1c}$ sumažėjimą palyginus su greito atpalaidavimo eksenatidu (2 lentelė).

Nustatytas kliniškai reikšmingas pailginto atpalaidavimo ir greito atpalaidavimo eksenatido poveikis $HbA_{1c}$, nepriklausomai nuo pagrindinio diabeto gydymo abiejuose tyrimuose.

Šių dviejų tyrimų metu pailginto atpalaidavimo eksenatido grupėje, palyginti su greito atpalaidavimo eksenatido grupe, kliniškai ir statistiškai reikšmingai daugiau tiriamųjų $HbA_{1c}$ sumažėjo iki ≤ 7 % arba < 7 % (atitinkamai $p < 0,05$ ir $p \leq 0,0001$).

Tiek pailginto, tiek greito atpalaidavimo eksenatidą vartojusių pacientų kūno svoris, palyginti su pradiniu, sumažėjo, bet skirtumai tarp dviejų gydymo grupių buvo nereikšmingi.

Nekontroliuojamojo tyrimo tęsinio metu įvertinamos būklės pacientams, kurie po 30 savaičių greito atpalaidavimo eksenatidą pakeitė 1 kartą per savaitę leidžiamu pailginto atpalaidavimo eksenatidu (n = 121), HbA1c koncentracija (palyginus su pradine) po 52 savaičių buvo sumažėjusi tiek pat kiek vartojusiems pailginto atpalaidavimo eksenatido (2 %). Visiems pacientams, baigusiems nekontroliuojamojo 7 metų tyrimo tęsinį (n = 122 iš 258 į jį įtrauktų), HbA1c koncentracija po 52-os savaitės palaipsniui didėjo, bet po 7 metų išliko 1,5 % mažesnę už pradinę. Šių pacientų kūno svoris visus 7 metus išliko stabilus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**2 lentelė. Dviejų pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido palyginimo tyrimų rezultatai kartu taikius gydymą vien dieta ir fiziniu krūviu, metforminu ir (ar) sulfonilkarbamidu arba metforminu ir (ar) tiazolidindionu (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| **24 savaičių tyrimas** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **10 µg greito atpalaidavimo eksenatido** |
|---|---|---|
| n | 129 | 123 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | |
| Pradinis | 8,5 | 8,4 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,6 (±0,1)** | -0,9 (±0,1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,67 (-0,94, -0,39) ** | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 58 | 30 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -1,4 (±0,2) | -0,3 (±0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 97 | 94 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,3 (±0,4) | -1,4 ( ± 0,4) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -0,95 (-1,91, 0,01) | |
| **30 savaičių tyrimas** | | |
| n | 148 | 147 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | |
| Pradinis | 8,3 | 8,3 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,9 (±0,1)* | -1,5 (±0.1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,33 (-0,54, -0,12) * | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 73 | 57 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -2,3 (±0,2) | -1,4( ±0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinė | 102 | 102 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -3,7 (±0,5) | -3,6 (±0,5) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -0,08 (-1,29, 1,12) | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * p < 0,05, **p < 0,0001.

Atliktas 26 savaičių tyrimas pailginto atpalaidavimo eksenatido 2 mg ir insulino glargino 1 kartą per parą poveikiui suaugusiesiems palyginti. Palyginus su insulinu glarginu, pailginto atpalaidavimo eksenatidas labiau sumažino $HbA_{1c}$ koncentraciją, reikšmingai sumažino kūno svorį ir buvo susijęs su mažiau hipoglikemijos reiškinių (3 lentelė).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**3 lentelė. 26 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido lyginimo su insulinu glarginu tyrimo rezultatai kartu taikius gydymą vien metforminu arba metformino ir sulfonilkarbamido deriniu (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **Insulinas glarginas** [1] |
|---|---|---|
| n | 233 | 223 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | |
| Pradinis | 8,3 | 8,3 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,5 ( ± 0,1)* | -1,3 ( ± 0,1)* |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,16 (-0,29, -0,03)* | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 62 | 54 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -2,1 ( ± 0,2) | -2,8 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 91 | 91 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,6 ( ± 0,2) | +1,4 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -4,05 (-4,57, -3,52) * | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * $p < 0,05$.

[1] Insulinas glarginas dozuojamas iki numatytosios 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl) gliukozės koncentracijos. Vidutinė insulino glargino dozė gydymo pradžioje buvo 10,1 VV per parą ir padidinta iki 31,1 VV per parą insulinu glarginu gydytiems pacientams.

156 savaičių duomenys atitiko anksčiau užfiksuotus tarpiniame 26 savaičių protokole. Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojusių pacientų glikemijos ir svorio kontrolė buvo nuolat ir reikšmingai geresnė, negu vartojusių insuliną glarginą. Saugumo duomenys per 156 savaites atitiko saugumo duomenis, užfiksuotus per 26 savaites.

Dvigubai aklo 26 savaičių tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis suaugusiesiems lygintas su didžiausių sitagliptino ir pioglitazono paros dozių poveikiu kartu vartojant metforminą. Visose gydymo grupėse nustatytas reikšmingas $HbA_{1c}$ sumažėjimas, palyginti su pradiniu. Pagal $HbA_{1c}$ pokytį, palyginti su pradiniu, pailginto atpalaidavimo eksenatidas buvo pranašesnis ir už sitagliptiną, ir už pioglitazoną.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, kūno svoris sumažėjo reikšmingai labiau negu vartojant sitagliptiną. Pioglitazoną vartojusių pacientų kūno svoris padidėjo (4 lentelė).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**4 lentelė. Vieno 26 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido lyginimo su sitagliptinu ir su pioglitazonu tyrimo rezultatai kartu vartojus metforminą (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **100 mg sitagliptino** | **45 mg pioglitazono** |
|---|---|---|---|
| n | 160 | 166 | 165 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | | |
| Pradinis | 8,6 | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,6 ( ± 0,1)* | -0,9 ( ± 0,1)* | -1,2 ( ± 0,1)* |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su sitagliptinu** | -0,63 (-0,89, -0,37)** | | |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su pioglitazonu** | -0,32 (-0,57, -0,06)* | | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė** $HbA_{1c} \leq$ **7 %** | 62 | 36 | 49 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -1,8 ( ± 0,2) | -0,9 ( ± 0,2) | -1,5 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Pradinis | 89 | 87 | 88 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,3 ( ± 0,3) | -0,8 ( ± 0,3) | +2,8 ( ± 0,3) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su sitagliptinu** | -1,54 (-2,35, -0,72)* | | |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su pioglitazonu** | -5,10 (-5,91 , -4,28)** | | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$.

28 savaičių dvigubai koduoto tyrimo metu lygintas pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio, vien prailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino poveikis suaugusiesiems, kartu vartojantiems metforminą. Visų tirtų grupių HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo. Pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio grupės pacientams HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo labiau negu vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino grupės (žr. 5 lentelę).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Sudėtinis gydymas pailginto atpalaidavimo eksenatidu ir dapagliflozinu sukėlė reikšmingai didesnį kūno svorio sumažėjimą negu bet kuris iš šių vaistinių preparatų atskirai (žr. 5 lentelę).

**5 lentelė. 28 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio poveikio lyginimo su vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino poveikiu tyrimas (kartu vartotas metforminas, pateikiami numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| **Rodiklis** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + placebas 1 kartą per parą** | **10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą + placebas kas savaitę** |
|---|---|---|---|
| **N** | **228** | **227** | **230** |
| **Vidutinė HbA1c koncentracija (%)** | | | |
| Iš pradžių | 9,3 | 9,3 | 9,3 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SE) [a] | -2,0 (±0,1) | -1,6 (±0,1) | -1,4 (±0,1) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI) | | -0,38* (-0,63, -0,13) | -0,59** (-0,84, -0,34) |
| **Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)** | 45 | 27 | 19 |
| **Vidutinis gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis, palyginus su pradine (mmol/l)** (±SE) [a] | -3,7 (±0,2) | -2,5 (±0,2) | -2,7 (±0,2) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI) | | -1,12** (-1,55, -0,68) | -0,92** (-1,36, -0,49) |
| Vidutinis gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio pokytis, palyginus su pradine (mmol/l) (±SE) [a] | -4,9 (±0,2) | -3,3 (±0,2) | -3,4 (±0,2) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI) | | -1,54** (-2,10, -0,98) | -1,49** (-2,04, -0,93) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Iš pradžių | 92 | 89 | 91 |
| Pokytis palyginus su pradiniu [a] | -3,6 (±0,3) | -1,6 (±0,3) | -2,2 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI) | | -2,00** (-2,79, -1,20) | -1,33** (-2,12, -0,55) |

N – pacientų skaičius, PI – pasikliautinasis intervalas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), savaitę bei gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį.

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

Visos p reikšmės yra koreguotos atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir atvejai, kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

28 savaičių dvigubai aklo tyrimo metu suaugusiųjų gydymas vien insulinu glarginu arba jo deriniu su metforminu buvo papildytas pailginto atpalaidavimo eksenatidu arba placebu. Insulinas glarginas dozuotas taip, kad gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius būtų 4,0-5,5 mmol/l (72-99 mg/dl). Po 28 savaičių nustatyta, kad pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis $HbA_{1c}$ koncentracijai (palyginus su pradine) buvo palankesnis už placebo (6 lentelė).

Po 28 savaičių nustatyta, kad kūno svorį mažinantis pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis buvo palankesnis už placebo (6 lentelė).

**6 lentelė. 28 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido ir placebo lyginimo tyrimo duomenys (kartu vartotas vien insulinas glarginas arba kartu insulinas glarginas ir metforminas) (numatyti gydyti pacientai)**

| | **Pailginto atpalaidavimo eksenatidas 2 mg + insulinas glarginas** [a] | **Placebas + insulinas glarginas** [a] |
|---|---|---|
| N | 230 | 228 |
| **$HbA_{1c}$ vidurkis (%)** | | |
| Pradinis | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -1,0 (±0,1) | -0,2 (±0,1) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -0,74* (-0,94, -0,54) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 7 %** [c] | 33* | 7 |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 94 | 94 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -1,0 (±0,3) | 0,5 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -1,52* (-2,19, -0,85) | |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje 2 val. po valgio pokytis palyginus su pradine (mmol/l) (± SE)** [b,d] | -1,6 (±0,3) | -0,1 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -1,54* (-2,17, -0,91) | |

N – kiekvienos grupės pacientų skaičius, SE – standartinė paklaida, PI – pasikliautinasis intervalas, * p < 0,001 (koreguota atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą).

a. Vidutinės insulino paros dozės LS vidurkio pokytis pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams buvo 1,6 vieneto, placebo grupės – 3,5 vieneto.

b. Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), pradinį sulfonilkarbamidų vartojimą, savaitę bei gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį. Gliukozės koncentracijos plazmoje 2 val. po valgio absoliutus pokytis po 28 savaičių modeliuotas panašiai naudojant ANCOVA.

c. Visi pacientai, kurių galutiniai duomenys negauti, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

d. Po standartinio maisto toleravimo mėginio.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

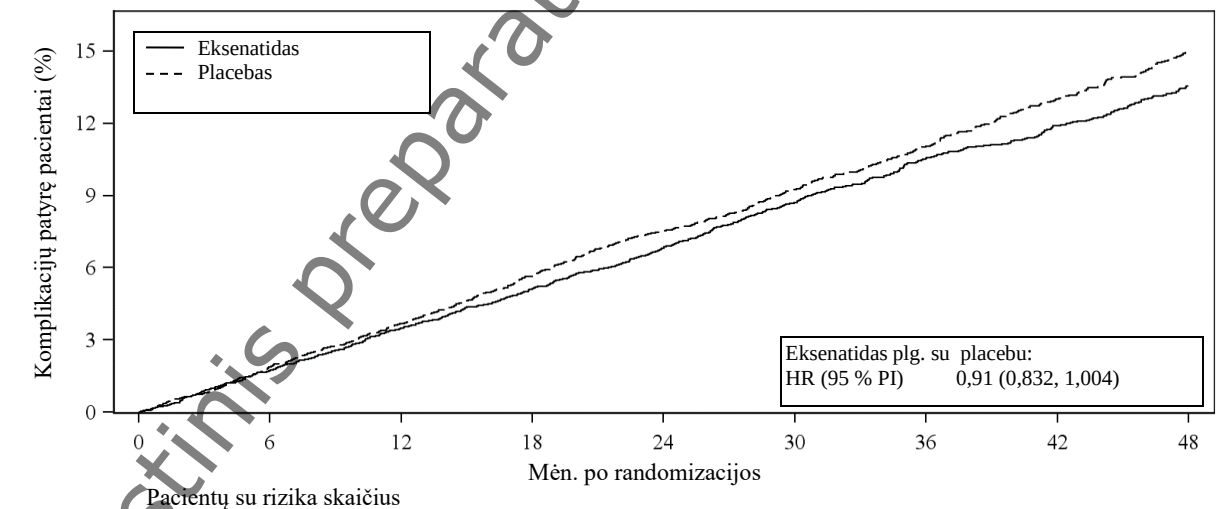
Kardiovaskulinio poveikio vertinimas

EXSCEL buvo pragmatinis kardiovaskulinių (KV) baigčių tyrimas, kuriame dalyvavo 2 tipo diabetu sirgę suaugę pacientai, turėję bet kokią KV riziką. Iš viso 14 752 pacientai randomizuoti santykiu 1:1 vartoti 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido 1 kartą per parą arba placebą įprastiniam gydymui, kurio sudėtyje galėjo būti SGLT2 inhibitorių, papildyti. Pacientai buvo stebimi įprastinės klinikinės praktikos sąlygomis (stebėjimo trukmės mediana buvo 38,7 mėn., gydymo trukmės mediana – 27,8 mėn.). Tyrimo pabaigoje žinota, ar yra gyvi 98,9 % pailginto atpalaidavimo eksenatido ir 98,8 % placebo grupės pacientų. Įtraukiant į tyrimą, pacientų vidutinis amžius buvo 62 metai (8,5 % buvo 75 metų ir vyresni). Maždaug 62 % pacientų buvo vyrai. Vidutinis tiriamųjų KMI buvo 32,7 kg/m$^2$, jie sirgo diabetu vidutiniškai 13,1 metų. Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija buvo 8,1 %. 49,3 % pacientų inkstų funkcija buvo lengvai sutrikusi (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] – nuo ≥ 60 iki ≤ 89 ml/min./1,73 m$^2$), 21,6 % – vidutiniškai sutrikusi (aGFG – nuo ≥ 30 iki ≤ 59 ml/min./1,73 m$^2$). 26,9 % iš visų pacientų anksčiau nebuvo patyrę KV komplikacijų, o 73,1 % buvo patyrę bent vieną.

Pagrindinė EXSCEL tyrimo saugumo (ne prastesnio poveikio) ir veiksmingumo (geresnio poveikio) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmosios patvirtintos didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos (angl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE), t.y. kardiovaskulinės (KV) mirties, nemirtino miokardo infarkto (MI) arba nemirtino insulto. Pradinė antrinė vertinamoji baigtis buvo mirštamumas dėl visų priežasčių.

Įprastiniam gydymui papildyti vartotas pailginto atpalaidavimo eksenatidas, palyginus su placebu, nepadidino 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų kardiovaskulinės rizikos (HR – 0,91, 95 % PI – nuo 0,832 iki 1,004, ne prastesnio poveikio P < 0,001) (žr. 1 pav.). Iš anksto numatytos EXSCEL tyrimo pogrupių analizės duomenimis, pacientams, kurių pradinis aGFG ≥ 60 ml/min,/1,73 m$^2$ MACE HR buvo 0,86 (95 % PI – nuo 0,77 iki 0,97), o pacientams, kurių pradinis aGFG < 60 ml/min./1,73 m$^2$ – 1,01 (95 % PI – nuo 0,86 iki 1,19). Pagrindinės sudėtinės ir antrinių kardiovaskulinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikiami 2 pav.

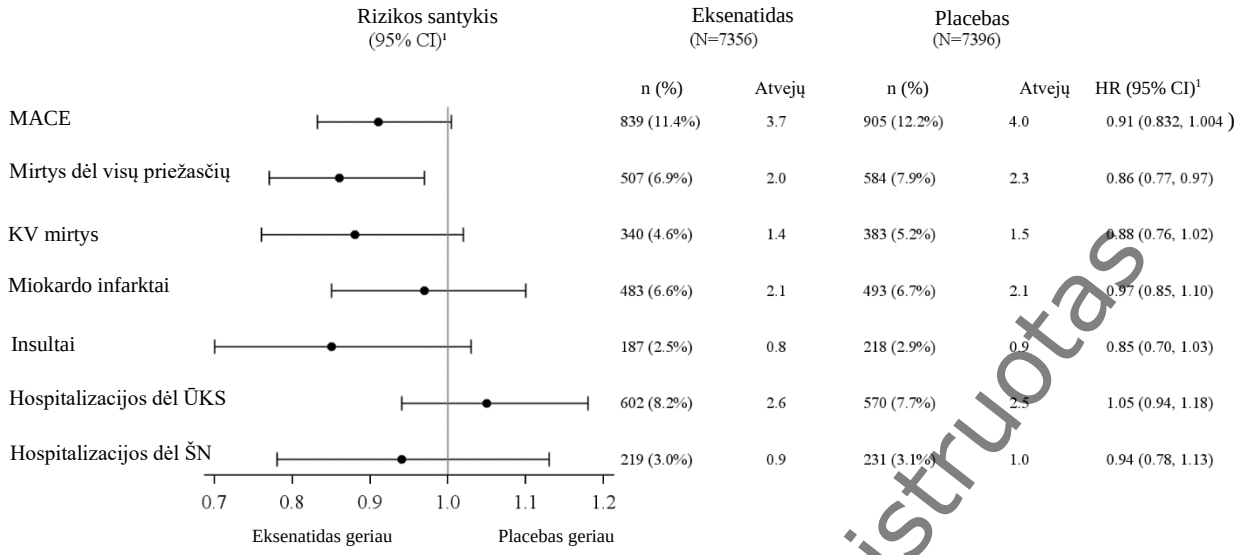
**1 pav. Laikas iki pirmosios patvirtintos MACE (numatyti gydyti pacientai)**




HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, PI – pasikliaustinasis intervalas

**2 pav.Forest intervalai: pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė (numatyti gydyti pacientai)**

Vaistinis preparatas neberegistruotas




ŪKS – ūminiai koronariniai sindromai, PI – pasikliautinasis intervalas, KV – kardiovaskuliniai, ŠN – širdies nepakankamumas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, MACE (angl. *major adverse cardiac event*) – didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos, MI – miokardo infarktas, n – komplikaciją patyrusių pacientų skaičius, N – pacientų skaičius gydymo grupėje.

[1] HR (aktyvus gydymas / placebas) ir PI apskaičiuoti naudojant Cox proporcingos rizikos regresijos modelį stratifikavus pagal anksčiau buvusias KV komplikacijas (vienintelis nagrinėtas kintamasis buvo gydymo grupė).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams papildomų vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos poreikis buvo 33 % mažesnis (pagal ekspoziciją koreguotas jo dažnis – 10,5 per 100 paciento metų) negu placebo (pagal ekspoziciją koreguotas jo dažnis – 15,7 per 100 paciento metų). Tyrimo metu nustatyta sumažėjusi $HbA_{1c}$ koncentracija (pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams bendrai paėmus ji buvo 0,53 % mažesnė negu placebu).

Kūno svoris

Visų pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų metu stebėtas kūno svorio, palyginti su pradiniu, sumažėjimas. 4 lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų tyrimų metu šis kūno svorio sumažėjimas vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą užfiksuotas nepriklausomai nuo pykinimo atsiradimo, nors pacientų, kuriems pasireiškė pykinimas, grupėje sumažėjimas buvo didesnis (vidutinis sumažėjimas nuo -2,9 kg iki -5,2 kg pacientų, kuriems pasireiškė pykinimas, palyginti nuo -2 kg iki -2,9 kg pacientų, kuriems pykinimas nepasireiškė).

4 lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų tyrimų metu pacientų, kuriems sumažėjo ir kūno svoris, ir $HbA_{1c}$, dalis buvo nuo 70 iki 79 % (pacientų, kuriems sumažėjo $HbA_{1c}$, dalis buvo nuo 88 iki 96 %).

Gliukozės koncentracija plazmoje (serume)

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, reikšmingai sumažėjo gliukozės koncentracija plazmoje (serume) nevalgius, toks sumažėjimas anksčiausiai pastebėtas po 4 savaičių. Placebu kontroliuoto derinio su insulinu glarginu tyrimo metu gliukozės koncentracija nevalgius pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientų plazmoje, palyginus su pradine, po 28 savaičių buvo sumažėjusi 0,7 mmol/l, placebo – 0,1 mmol/l. Be to, pastebėtas papildomas koncentracijų po valgio sumažėjimas. Gliukozės koncentracijų plazmoje nevalgius pagerėjimas išsilaikė 52 savaites.

Beta ląstelių funkcija

Klinikinių pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų duomenys rodo beta ląstelių funkcijos pagerėjimą, nustatytą taikant tokias priemones, kaip homeostazės modelio įvertinimą (angl., *the homeostasis model assessments [HOMA-B]*). Poveikis beta ląstelių funkcijai išsilaikė 52 savaites.

Kraujospūdis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

4 lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų metu pastebėtas sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas (2,9 mmHg iki 4,7 mmHg). 30 savaičių lyginimo su greito atpalaidavimo eksenatidu tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatidas sumažino sistolinį kraujospūdį, palyginus su pradiniu, 4,1 ± 1,1 mmHg, o greito atpalaidavimo eksenatidas – 3,4 ± 1,1 mmHg, sumažėjimų skirtumas buvo nereikšmingas. Kraujospūdžio pagerėjimas išsilaikė 52 savaites.

Placebu kontroliuoto derinio su insulinu glarginu tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientų sistolinis kraujospūdis, palyginus su pradiniu, po 28 savaičių buvo sumažėjęs 2,6 mmHg, placebo – 0,7 mmHg.

Sudėtinis gydymas pailginto atpalaidavimo eksenatidu ir dapagliflozinu sumažino sistolinį kraujospūdį praėjus 28 savaitėms reikšmingai labiau (4,3±0,8 mm Hg) negu vien pailginto atpalaidavimo eksenatidas (1,2±0,8 mm Hg, $p < 0,01$) ar vien dapagliflozinas (1,8±0,8 mm Hg, $p < 0,05$).

Lipidų koncentracija nevalgius
Pailginto atpalaidavimo eksenatido nedarė nepalankaus poveikio lipidų rodmenims.

Vaikų populiacija
Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo, lygiagrečių grupių tyrimo metu palygintas pailginto atpalaidavimo eksenatido 2 mg kartą per savaitę ir placebo veiksmingumas ir saugumas vaikams nuo 10 metų ir paaugliams, sergantiems 2 tipo diabetu, gydomais vien tik dieta ir fiziniu krūviu arba jais kartu su stabilia geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto ir (arba) insulino doze. Po 24 savaičių nustatytas pailginto atpalaidavimo eksenatido pranašumas prieš placebą pagal HbA1c koncentracijos sumažėjimą (7 lentelė).

**7 lentelė. 24 savaičių tyrimo duomenys lyginant pailginto atpalaidavimo eksenatido ir placebo poveikį paaugliams ir vaikams nuo 10 metų (numatyti gydyti pacientai)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę** | **Placebas kas savaitę** |
|---|---|---|
| **Numatyta gydyti populiacija (N)** | 58 | 24 |
| **$HbA_{1c}$ vidurkis (%)** | | |
| Pradžioje | 8,11 | 8,22 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -0,36 (0,18) | 0,49 (0,27) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [a] | -0,85 (-1,51, -0,19)* | |
| **Vidutinė gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius (mmol/l)** | | |
| Pradžioje | 9,24 | 9,08 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -0,29 (0,424) | 0,91 (0,63) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [b] | -1,2 (-2,72, 0,32) | |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradžioje | 100,33 | 96,96 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) | -0,59 (0,67) | 0,63 (0,98) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu(95 % PI) [b] | -1,22 (-3,59, 1,15) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c} \leq 7$ %** [c] | 31 % | 8,3 % |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c} \leq 6,5$ %** | 19 % | 4,2 % |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c} < 6,5$ %** | 19 % | 4,2 % |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

*p = 0,012
[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis skirtumai kiekvieno vizito metu sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymo grupę, regioną, vizitą, gydymo grupę sąryšyje su vizitu, pradinę HbA1c koncentraciją ir pradinę HbA1c koncentraciją sąryšyje su vizitu kaip fiksuotus faktorius naudojant nestruktūruotą kovariacijos matricą.
[b] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis skirtumai kiekvieno vizito metu sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymo grupę, regioną, vizitą, gydymo grupę sąryšyje su vizitu, pradinę reikšmę, HbA1c koncentracijos kategoriją atliekant skriningą (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %) ir pradinę reikšmę sąryšyje su vizitu kaip fiksuotus faktorius naudojant nestruktūruotą kovariacijos matricą.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Eksenatido absorbcijos savybės atspindi pailginto atpalaidavimo eksenatido formos pailginto atpalaidavimo savybes. Kai tik patenka į sisteminę kraujotaką, eksenatido pasiskirstymas ir eliminacija iš sisteminės kraujotakos atitinka žinomas farmakokinetines savybes (kaip aprašyta šiame skyriuje).

Absorbcija
Vieną kartą per savaitę vartojus 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido, eksenatido koncentracijos vidurkis per 2 savaites pasiekė didesnį už mažiausią veiksmingą koncentraciją (apie 50 pg/ml) ir 6-7 savaites palaipsniui didėjo iki vidutinės eksenatido koncentracijos. Vėliau palaikomos maždaug 151-265 pg/ml eksenatido koncentracijos. Tai rodo, kad pasiekta pusiausvyros apykaita. Dozuojant vaistinį preparatą vieną kartą per savaitę, palaikomos eksenatido pusiausvyros apykaitos koncentracijos su minimaliais didžiausių ir mažiausių koncentracijų svyravimais nuo šios vidutinės gydomosios koncentracijos.

Pasiskirstymas
Vidutinis tariamasis po oda suleistos vienos eksenatido dozės pasiskirstymo tūris yra 28 l.

Biotransformacija ir eliminacija
Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad eksenatidas eliminuojamas daugiausiai glomerulų filtracijos ir vėliau vykstančios proteolizės būdu. Vidutinis tariamasis eksenatido klirensas yra 9 l/val. Šios farmakokinetinės eksenatido savybės nepriklauso nuo dozės. Baigus vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą, maždaug po 10 savaičių vidutinės eksenatido koncentracijos plazmoje tapo mažesnės už minimalias išmatuojamas.

Ypatingos populiacijos
*Sutrikusi inkstų funkcija*
Sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų, vartojusių 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido, organizme populiacinės farmakokinetikos analizė parodė, kad sisteminė ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo (n = 10) ir lengvas (n = 56) inkstų funkcijos pakenkimas, organizme gali padidėti atitinkamai iki 74 % ir 23 % (prognozuojamoji mediana kiekvienoje grupėje), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali (n = 84).

*Sutrikusi kepenų funkcija*
Farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija nepakankama, neatlikta. Eksenatidas iš organizmo šalinamas daugiausiai per inkstus, todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas turėtų įtakos eksenatido koncentracijoms kraujyje.

*Lytis, rasė ir kūno masė*
Lytis, rasė ir kūno masė kliniškai reikšmingos įtakos eksenatido farmakokinetikai nedaro.

*Senyvi žmonės*
Duomenys apie senyvus pacientus yra riboti, bet nerodo žymių eksenatido ekspozicijos pokyčių senstant iki maždaug 75 metų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Greito atpalaidavimo eksenatido farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo II tipo diabetu sergantys pacientai, duomenimis, vartojant eksenatidą (10 µg), vidutinis AUC 15 senyvų 75-85 metų pacientų, palyginti su 15 pacientų, kurių amžius 45-65 metai, organizme padidėjo 36 %, greičiausiai dėl sumažėjusios inkstų funkcijos senyvų pacientų grupėje (žr. 4.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*
Populiacinė farmakokinetikos paauglių ir vaikų nuo 10 metų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusių mažą ADA titrą, organizme analizė parodė panašią kaip suaugusiesiems eksenatido ekspoziciją vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą (2 mg).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms ir pelėms, paveiktoms ilgo veikimo GLP-1 receptorių agonistais, užfiksuota skydliaukės navikų. 2 metų trukmės pailginto atpalaidavimo eksenatido kancerogeniškumo žiurkėms tyrimo metu nuo dozių, sukėlusių ≥ 2 kartus didesnę negu žmonėms sisteminę ekspoziciją (pagal AUC), padažnėjo C ląstelių adenomos ir C ląstelių karcinomos. Šių radinių klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Eksenatido tyrimų su gyvūnais duomenys nepalankaus poveikio vaisingumui nerodo. Vartojant dideles eksenatido dozes, pasireiškė poveikis griaučiams ir sulėtėjo vaisiaus bei naujagimio augimas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai
Poli (D, L-laktidokogliukolidas)
Sacharozė

Tirpiklis
Karmeliozės natrio druska
Natrio chloridas
Polisorbatas 20
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas heptahidratas
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošta suspensija
Sumaišius miltelius su tirpikliu, suspensiją reikia suleisti nedelsiant.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą rinkinį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būdų apsaugotas nuo šviesos.

Laikymo sąlygos sumaišius vaistinį preparatą pateikiamos 6.3 skyriuje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai tiekiami 3 ml I tipo stiklo flakonuose, sandariai uždarytuose chlorobutilo gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Tirpiklis tiekiamas 1,5 ml I tipo stiklo užpildytuose švirkštuose su apsauginiu bromobutilo gumos dangteliu ir guminiu stūmokliu.

Kiekviename vienkartinės dozės rinkinyje yra vienas flakonas su 2 mg eksenatido, vienas 0,65 ml tirpikliu užpildytas švirkštas, viena flakono jungtis ir dvi injekcinės adatos (viena atsarginė).

Pakuotėje yra 4 vienkartinės dozės rinkiniai, o sudėtinėje pakuotėje – 12 (3 pakuotės po 4) vienkartinės dozės rinkinių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pacientui reikia pasakyti, kad po kiekvienos injekcijos saugiai išmestų švirkštą su uždėta adata. Pacientui nereikia saugoti jokių atskirų rinkinio dalių.

Tirpiklį reikia apžiūrėti prieš vartojimą. Galima vartoti tik skaidrų tirpiklį, kuriame nėra kietų dalelių. Paruoštą suspensiją galima vartoti tik jei ji yra balta arba beveik balta ir drumsta.

Iš pailginto atpalaidavimo eksenatido miltelių ir tirpiklio paruoštą suspensiją reikia suleisti nedelsiant.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido, kuris buvo užšaldytas, vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/001-002

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. birželio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. vasario 18 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai užpildytame švirkštiklyje

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg eksenatido. Paruošus suspensiją, kiekviename užpildytame švirkštiklyje būna 2 mg/0,65 ml dozė.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.

Milteliai. Balti arba beveik balti milteliai.
Tirpiklis. Skaidrus, nuo bespalvio iki šviesiai geltonos ar šviesiai rudos spalvos tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Bydureon skiriamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams nuo 10 metų (siekiant pagerinti glikemijos kontrolę) kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant bazinį insuliną, jeigu taikomas gydymas kartu su dieta ir fiziniu krūviu neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės.

Tyrimo duomenys apie derinius, poveikį glikemijos kontrolei ir kardiovaskulinėms komplikacijoms pateikiami bei tirtos populiacijos nurodytos 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Rekomenduojama dozė yra 2 mg eksenatido vieną kartą per savaitę.

Pakeitus greito atpalaidavimo eksenatidą (Byetta) pailginto atpalaidavimo eksenatidu (Bydureon arba Bydureon BCise), gali trumpam padidėti gliukozės koncentracija kraujyje, tačiau paprastai ji sumažėja per pirmąsias 2 gydymo savaites. Pailginto atpalaidavimo eksenatido preparatus (Bydureon ir Bydureon BCise) galima keisti vieną kitu nesitikint reikšmingos keitimo įtakos gliukozės koncentracijai kraujyje.

Gydymą metforminu ir (arba) tiazolidindiono grupės preparatu papildžius pailginto atpalaidavimo eksenatidu, metformino ir (arba) tiazolidindiono grupės preparato dozės galima nekeisti. Juo papildžius gydymą sulfonilkarbamido grupės preparatu, reikia apgalvotai sumažinti sulfonilkarbamido grupės preparato dozę, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Vartojimas kartu su tiazolidindionais tirtas tik suaugusiems pacientams.

Pailginto atpalaidavimo eksenatidą reikia vartoti 1 kartą per savaitę, kiekvieną savaitę tą pačią dieną. Vartojimo 1 kartą per savaitę dieną prireikus galima pakeisti, jeigu paskutinė dozė buvo suleista prieš bent 3 dienas. Pailginto atpalaidavimo eksenatidą galima vartoti bet kuriuo paros laiku, valgant arba kitu metu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Praleistą dozę reikia suleisti kiek galima greičiau, jeigu iki kitos dozės liko bent 3 dienos. Vėliau pacientas gali toliau vartoti vaistinį preparatą įprastą savaitės dieną.

Jei, praleidus vaistinio preparato dozę, iki numatyto kitos dozės laiko liko 1-2 dienos, tai pacientas turi nevartoti praleistos dozės ir pradėti vėl vartoti Bydureon įprastą kitos savaitės dieną.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, papildomos savikontrolės nereikia. Būtina savarankiškai tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje, kad būtų galima pakoreguoti sulfonilkarbamido ir insulino dozę, ypač kai pradedama pailginto atpalaidavimo eksenatido terapija ir mažinama insulino dozė. Rekomenduojama laipsniškai mažinti insulino dozę.

Jeigu, nutraukus pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą, pradedamas gydymas kitu gliukozės koncentraciją mažinančiu vaistiniu preparatu, reikia atsižvelgti į pailgintą eksenatido atpalaidavimą (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos
*Senyvi žmonės*
Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl reikia atsižvelgti į paciento inkstų funkciją (žr. „Sutrikusi inkstų funkcija“) (žr. 5.2 skyrių).

*Sutrikusi inkstų funkcija*
Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija arba labai sutrikusi inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greitis [GFG] < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).

*Sutrikusi kepenų funkcija*
Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*
Paaugliams ir vaikams nuo 10 metų dozės koreguoti nereikia. Vaikams iki 10 metų duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas
Leisti po oda.
Pailginto atpalaidavimo eksenatidas yra skirtas pacientams vartoti savarankiškai. Kiekvieną švirkštiklį gali naudoti tik vienas žmogus ir tik vieną kartą.

Primygtinai rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas apmokytų pacientus ir jų globėjus prieš pradedant vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Būtina kruopščiai laikytis dėžutėje esančių nurodymų vartotojui.

Kiekvieną dozę reikia suleisti pilvo, šlaunies arba rankos viršutinės dalies (žasto) nugarinio paviršiaus srityje po oda iš karto, kai tik iš miltelių ir tirpiklio paruošiama suspensija.

Kartu vartojant insuliną, pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir insuliną būtina švirkšti atskirai.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinio preparato suspensiją prieš ją vartojant, pateikti 6.6 skyriuje ir nurodymuose vartotojui.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pailginto atpalaidavimo eksenatido negalima vartoti pacientams, kurie serga I tipo cukriniu diabetu, arba diabetinės ketoacidozės gydymui.

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas nėra insulino pakaitalas. Gauta pranešimų apie diabetinę ketoacidozę, nustatytą nuo insulino priklausomiems pacientams, staigiai nutraukus insulino vartojimą arba sumažinus jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido negalima leisti į veną arba raumenis.

Sutrikusi inkstų funkcija
Dializuojamiems pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, nuo atskirų greito atpalaidavimo eksenatido dozių padažnėjo ir pasunkėjo virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos, todėl jeigu yra galutinės stadijos inkstų liga arba labai sutrikusi inkstų funkcija (GFG < 30 ml/min.), pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti nerekomenduojama.

Gauta nedažnų pranešimų apie pakitusios inkstų funkcijos atvejus vartojant eksenatidą, įskaitant kreatinino koncentracijos padidėjimą serume, inkstų funkcijos pakenkimą, lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo pasunkėjimą ir ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, dėl kurio pacientui kartais prireikė hemodializės. Kai kurie iš šių reiškinių pasireiškė pacientams, kuriems buvo sutrikimų, galinčių daryti įtaką vandens kiekiui organizme, įskaitant pykinimą, vėmimą ir (arba) viduriavimą ir (arba) vaistinių preparatų, kurie veikia inkstų funkciją arba vandens kiekį organizme, vartojimą. Tokie kartu vartojami vaistiniai preparatai yra angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, angiotenzino II antagonistai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo ir diuretikai. Pastebėta, kad taikant palaikomąjį gydymą ir nutraukus vaistinių preparatų, kurie galėjo sukelti tokius pokyčius, įskaitant eksenatidą, vartojimą, inkstų funkcijos pokyčiai išnyko.

Sunki virškinimo trakto liga
Pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų su pacientais, sergančiais sunkia virškinimo trakto liga, įskaitant gastroparezę, neatlikta. Šio vaistinio preparato vartojimas dažnai būna susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis virškinimo traktui, įskaitant pykinimą, vėmimą ir viduriavimą. Todėl pacientams, kurie serga sunkia virškinimo trakto liga, pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti nerekomenduojama.

Ūminis pankreatitas
GLP-1 receptorių agonistų vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pailginto atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų metu ūminis pankreatitas pasireiškė 0,3 % pacientų. Gauta spontaninių pranešimų apie ūminį pankreatitą, pasireiškusį vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Taikant palaikomąjį gydymą, pankreatitas praeidavo, tačiau gauta pranešimų apie labai retus nekrozinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Pacientus būtina informuoti, kad būdingas ūminio pankreatito simptomas yra nuolatinis stiprus pilvo skausmas. Įtarus pankreatitą, pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą reikia nutraukti; jei patvirtinamas ūminis pankreatitas, vėl pradėti vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą negalima. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kuriems yra buvęs pankreatitas.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai
Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas kartu su D-fenilalanino dariniais (meglitinidais) arba alfa gliukozidazės inhibitoriais, dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais arba kitais GLP-1 receptorių agonistais netirtas. Pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido vartojimas tuo pačiu laiku yra netirtas ir nerekomenduojamas.

Neveiksmingumas vaikams susidarius antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA)
Vaikams didelių ADA titrų susidarymo tikimybė gali būti didesnė negu suaugusiesiems (žr. 4.8 skyrių). Esant didesniam antikūnų titrui, $HbA_{1c}$ atsakas gali būti silpnesnis.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Komercinių antikūnų prieš vaistinį preparatą testų nėra, tačiau jeigu įsitikinama, kad vaistiniai preparatai vartojami drausmingai, bet tikslinė glikemijos kontrolė nepasiekiama, reikia apsvarstyti kitokio diabeto gydymo tikslingumą nepriklausomai nuo nepakankamo veiksmingumo priežasties.

Sąveika su varfarinu
Gauta savanoriškų pranešimų apie INR (angl. *International Normalized Ratio* – tarptautinis normalizuotas santykis) padidėjimą, kartais susijusį su kraujavimu, kartu vartojant varfariną ir eksenatidą (žr. 4.5 skyrių).

Hipoglikemija
Pailginto atpalaidavimo eksenatidą vartojant kartu su sulfonilkarbamidu klinikinių tyrimų metu, padidėjo hipoglikemijos rizika. Be to, klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, vartojant vaistinių preparatų derinius su sulfonilkarbamido grupės preparatu, hipoglikemija pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Kad sumažėtų hipoglikemijos, susijusios su sulfonilkarbamido grupės preparato vartojimu, rizika, reikia pagalvoti apie sulfonilkarbamido grupės preparato dozės sumažinimą.

Greitas kūno svorio mažėjimas
Pacientams, gydytiems eksenatidu, pasireiškė greitas kūno svorio mažėjimas po daugiau kaip 1,5 kg per savaitę. Kūno svorio mažėjimas tokiu greičiu gali sukelti nepalankių pasekmių. Pacientus, kurių svoris greitai mažėja, reikia stebėti dėl tulžies akmenligės požymių ir simptomų.

Gydymo nutraukimas
Baigus vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą, jis gali veikti toliau, nes eksenatido koncentracija plazmoje mažėja 10 savaičių. Į tai būtina atitinkamai atsižvelgti, pasirenkant kitą vaistinį preparatą ir dozę, nes nepageidaujami reiškiniai ir veiksmingumas bent iš dalies gali išlikti tol, kol sumažėja eksenatido koncentracija.

Aspiracija taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją
Gauta pranešimų apie aspiracijos į plaučius atvejus pacientams, kurie vartojo GLP-1 receptorių agonistus, kuriems buvo taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl prieš atliekant bendrosios nejautros arba gilios sedacijos procedūras reikia atsižvelgti į užsilikusio skrandžio turinio keliamą riziką (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos
Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sulfonilkarbamidai
Sulfonilkarbamidų dozės gali tekti koreguoti, kadangi padidėja su jais susijusios hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skrandžio išsituštinimas
Tyrimų, kurių metu kaip skrandžio išsituštinimo žymeklis vartotas paracetamolis, rezultatai parodė, kad pailginto atpalaidavimo eksenatido įtaka skrandžio išsituštinimo sulėtėjimui yra menka ir kliniškai reikšmingo absorbcijos greičio ar apimties sumažėjimo kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų nesitikima. Todėl vaistinių preparatų, kurie jautrūs skrandžio išsituštinimo sulėtėjimui, dozės keisti nebūtina.

Valgio metu ar tarp valgių vartojant 1000 mg paracetamolio tabletes po 14 savaičių gydymo pailginto atpalaidavimo eksenatidu, reikšmingų paracetamolio AUC pokyčių, palyginti su kontroliniu laikotarpiu, nepastebėta. Paracetamolio $C_{max}$ sumažėjo 16 % (nevalgius) ir 5 % (pavalgius), o $t_{max}$ pailgėjo nuo maždaug 1 valandos kontroliniu laikotarpiu iki 1,4 valandos (nevalgius) ir 1,3 valandos (pavalgius).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Žemiau pateikiami sąveikos tyrimai atlikti vartojant 10 mikrogramų greito, o ne pailginto atpalaidavimo eksenatido.

Varfarinas
Varfarino pavartojus 35 min. po greito atpalaidavimo eksenatido, jo $t_{max}$ buvo maždaug 2 val. ilgesnis. Kliniškai reikšmingos įtakos $C_{max}$ ar AUC nenustatyta. Gauta savanoriškų pranešimų apie padidėjusį INR kartu vartojant varfariną ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Jei pacientas vartoja varfariną ir (arba) kumarolio darinių, tai pradedant gydyti pailginto atpalaidavimo eksenatidu reikia stebėti INR (žr. 4.8 skyrių).

Hidroksimetilgliutarilkoenzimo A reduktazės inhibitoriai
Greito atpalaidavimo eksenatidą pavartojus kartu su vienkartine lovastatino (40 mg) doze, lovastatino AUC ir $C_{max}$ sumažėjo atitinkamai maždaug 40 % ir 28 %, o $t_{max}$ pailgėjo maždaug 4 val., palyginti su vieno lovastatino vartojimu. 30 savaičių placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu greito atpalaidavimo eksenatido vartojimas kartu su HMG CoA reduktazės inhibitoriais nebuvo susijęs su nuolatiniais lipidų sudėties pokyčiais (žr. 5.1 skyrių). Iš anksto nuspręsti keisti dozę nebūtina; tačiau turi būti tinkamai stebima lipidų sudėtis.

Digoksinas ir lizinoprilis
Greito atpalaidavimo eksenatido sąveikos su digoksinu ir lizinopriliu tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingo poveikio $C_{max}$ arba AUC nebuvo, tačiau $t_{max}$ pailgėjo maždaug 2 val.

Etinilestradiolis ir levonorgestrelis
Išgėrus sudėtinio geriamojo kontraceptiko (30 mikrogramų etinilestradiolio ir 150 mikrogramų levonorgestrelio) likus valandai iki greito atpalaidavimo eksenatido, etinilestradiolio ir levonorgestrelio AUC, $C_{max}$ ir $C_{min.}$ nepakito. Geriamojo kontraceptiko išgėrus praėjus 30 minučių po eksenatido dozės pavartojimo, AUC nepakito, bet etinilestradiolio $C_{max}$ sumažėjo 45 %, levonorgestrelio 27-41 %, o $t_{max}$ dėl uždelsto skrandžio ištuštinimo pailgėjo 2-4 val. $C_{max}$ sumažėjimo klinikinė reikšmė yra ribota, todėl geriamųjų kontraceptikų dozavimo keisti nereikia.

Vaikų populiacija
Sąveikos su eksenatidu tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys
Dėl ilgo pailginto atpalaidavimo eksenatido šalinimo iš organizmo jį vartojančios vaisingos moterys turi taikyti kontracepciją. Šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti likus bent 3 mėn. iki planuojamo nėštumo.

Nėštumas
Reikiamų pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimo nėštumo metu duomenų nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Pailginto atpalaidavimo eksenatido nėštumo metu vartoti negalima, rekomenduojama vartoti insuliną.

Žindymas
Nežinoma, ar eksenatido išskiriama į žindyvės pieną. Žindymo laikotarpiu pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti negalima.

Vaisingumas
Vaisingumo tyrimų su žmonėmis neatlikta.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pailginto atpalaidavimo eksenatidą vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu, pacientams reikia patarti imtis atsargumo priemonių, kad vairuojant ir valdant mechanizmus nepasireikštų hipoglikemija.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Suaugusiesiems dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos daugiausiai buvo susijusios su virškinimo traktu (pykinimas, kuris buvo dažniausia reakcija, atsirasdavo pradedant gydyti ir ilgainiui silpnėdavo, ir viduriavimas). Be to, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (niežulys, mazgeliai, paraudimas), hipoglikemija (vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu) ir galvos skausmas. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, susijusių su pailginto atpalaidavimo eksenatidu, buvo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Pailginto atpalaidavimo eksenatido nepageidaujamų reakcijų, nustatytų klinikinių tyrimų metu ir spontaninių pranešimų duomenimis (pastarųjų klinikinių tyrimų metu neužfiksuota, todėl jų dažnis nežinomas), santrauka suaugusiesiems pateikiama 1 lentelėje žemiau.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikio suaugusiesiems klinikinių tyrimų metu kartu taikytas gydymas dieta ir fiziniu krūviu, pacientai vartojo metforminą, sulfonilkarbamidų, tiazolidindionų, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų derinį arba bazinį insuliną.

Reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Pailginto atpalaidavimo eksenatido nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų duomenimis**

| **Organų sistemų klasė ir nepageidaujamos reakcijos išraiška** | **Pasireiškimo dažnis** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas | Neži-nomas |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija | | | | | | X[3] |
| **Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai** | | | | | | |
| Cholecistitas | | | X[6] | | | |
| Cholelitiazė | | | X[6] | | | |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Anafilaksinė reakcija | | | | X[1] | | |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** | | | | | | |
| Hipoglikemija (kartu vartojant sulfonilkarbamidų) | X[1] | | | | | |
| Hipoglikemija (kartu vartojant insuliną) | | X[2,3] | | | | |
| Sumažėjęs apetitas | | X[1] | | | | |
| Dehidratacija | | | X[1] | | | |
| **Nervų sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Galvos skausmas | | X[1] | | | | |
| Galvos svaigimas | | X[1] | | | | |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Disgeuzija | | | X[1] | | | |
| Mieguistumas | | | X[1] | | | |
| **Virškinimo trakto sutrikimai** | | | | | | |
| Žarnų obstrukcija | | | X[1] | | | |
| Ūminis pankreatitas (žr. 4.4 skyrių) | | | X[1] | | | |
| Pykinimas | X[1] | | | | | |
| Vėmimas | | X[1] | | | | |
| Viduriavimas | X[1] | | | | | |
| Dispepsija | | X[1] | | | | |
| Pilvo skausmas | | X[1] | | | | |
| Refliukso iš skrandžio į stemplę liga | | X[1] | | | | |
| Pilvo pūtimas | | X[1] | | | | |
| Raugulys | | | X[1] | | | |
| Vidurių užkietėjimas | | X[1] | | | | |
| Flatulencija | | X[1] | | | | |
| Sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas | | | X[5] | | | |
| **Odos ir poodinio audinio sutrikimai** | | | | | | |
| Išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais | | | | | | X[4] |
| Niežulys ir (arba) dilgėlinė | | X[1] | | | | |
| Angioedema | | | | | | X[4] |
| Injekcijos vietos pūliniai ir celiulitas | | | | | | X[4] |
| Hiperhidrozė | | | X[1] | | | |
| Alopecija | | | X[1] | | | |
| **Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai** | | | | | | |
| Pakitusi inkstų funkcija: ūminis inkstų nepakankamumas, pasunkėjęs lėtinis inkstų nepakankamumas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjusi kreatinino koncentracija serume (žr. 4.4 skyrių) | | | X[1] | | | |
| **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai** | | | | | | |
| Injekcijos vietos niežulys | | X[1] | | | | |
| Nuovargis | | X[1] | | | | |
| Injekcijos vietos eritema | | X[1] | | | | |
| Injekcijos vietos išbėrimas | | | X[1] | | | |
| Astenija | | X[1] | | | | |
| Nervingumas | | | | X[1] | | |
| **Tyrimai** | | | | | | |
| Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis (žr. 4.4 skyrių) | | | | | | X[4] |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

[1] Dažnis pagrįstas 12 baigtų pailginto atpalaidavimo eksenatido ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 2868 pacientai (iš jų 1002 vartojo sulfonilkarbamidų), duomenimis.
[2] Hipoglikemijos reiškiniai, dėl kurių: 1) išnyko sąmonė, ištiko traukuliai arba koma, praėjusi suleidus gliukagono ar gliukozės ARBA 2) prireikė trečios šalies pagalbos dėl sąmonės sutrikimų arba elgesio, o gliukozės koncentracija iki gydymo buvo < 54 mg/dl (3 mmol/l) ARBA 3) pasireiškė hipoglikemijos simptomų, o gliukozės koncentracija iki gydymo buvo < 54 mg/dl (3 mmol/l).
[3] Dažnis nustatytas 28 savaites (kontroliuojamo gydymo laikotarpiu) tyrus kaip pailginto atpalaidavimo eksenatidas papildo insulino glargino poveikį **(**N = 231).
[4] Spontaninių pranešimų vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą duomenimis (pacientų skaičius nežinomas).
[5] Dažnis pagrįstas 16 baigtų ilgalaikių pailginto atpalaidavimo eksenatido veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenimis (bendras n = 4086).
[6] Dažnis nustatytas remiantis baigtų BYDUREON saugumo ir veiksmingumo tyrimų duomenimis (iš viso n = 3560), įskaitant DURATION 7 ir DURATION 8 tyrimus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija*

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, užfiksuota jo sukeltos trombocitopenijos su nuo eksenatido priklausomais antikūnais prieš trombocitus atvejų suaugusiesiems. Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija – tai imuninė reakcija, kurią sukelia nuo vaistinio preparato priklausomi antikūnai, reaguojantys su trombocitais. Šie antikūnai ardo trombocitus dalyvaujant įjautrinančiam vaistiniam preparatui.

*Hipoglikemija*

Kartu su sulfonilkarbamidais vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, hipoglikemija pasireiškė dažniau (24 %, palyginti su 5,4 %) (žr. 4.4 skyrių). Kad sumažėtų su sulfonilkarbamido preparato vartojimu susijusi hipoglikemijos rizika, sulfonilkarbamido grupės preparato dozę galima apgalvotai sumažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas buvo susijęs su reikšmingai mažesniu hipoglikemijos epizodų dažniu nei bazinio insulino vartojimas pacientams, gydytiems metforminu (3 %, palyginti su 19 %), ir pacientams gydytiems metforminu kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu (20 %, palyginti su 42 %).

12 pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų metu dauguma hipoglikemijos epizodų (99,9 %, n = 649) buvo lengvi ir išnyko, pavartojus angliavandenių per burną. Vienam pacientui diagnozuota sunki hipoglikemija, nes išmatuota labai maža gliukozės koncentracija (2,2 mmol/l) ir pririekė gydymo angliavandeniais per burną, kurie pašalino reiškinį.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą bazinio insulino poveikiui papildyti, pradinės insulino dozės koreguoti nereikėjo. Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir bazinį insuliną kartu bei insuliną atskirai, hipoglikemijos epizodų dažnis reikšmingai nesiskyrė. Didžiosios hipoglikemijos epizodų pailginto atpalaidavimo eksenatido ir insulino derinio grupės pacientams neužfiksuota.

*Pykinimas*

Nepageidaujama reakcija, apie kurios pasireiškimą suaugusiesiems pranešta dažniausiai, buvo pykinimas. Apie bent vieną pykinimo epizodą pranešė 20 % pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir 34 % greito atpalaidavimo eksenatidą vartojusių pacientų. Dauguma pykinimo epizodų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Toliau gydant, pykinimas pacientams, kurie iš pradžių jį patyrė, pasireiškė rečiau.

30 savaičių kontroliuojamojo tyrimo metu dėl nepageidaujamų reiškinių pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą nutraukė 6 %, greito atpalaidavimo eksenatido – 5 % pacientų. Dažniausi reiškiniai, dėl kurių gydymas bet kurioje grupėje buvo nutrauktas, buvo pykinimas ir vėmimas. Dėl pykinimo ar vėmimo pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą nutraukė < 1 %, o greito atpalaidavimo eksenatido – 1 % pacientų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

*Reakcijos injekcijos vietoje*
Pailginto atpalaidavimo eksenatidu gydytiems suaugusiesiems reakcijų injekcijos vietoje per 6 kontroliuojamosios tyrimo fazės mėnesius pasireiškė dažniau negu gydytiems palyginamuoju vaistiniu preparatu (16 % palyginus su 2-7 %). Šios reakcijos injekcijos vietoje paprastai buvo lengvos ir dėl jų pasitraukti iš tyrimo dažniausiai neprireikė. Pacientams galima skirti simptomus palengvinantį gydymą toliau gydant. Kitą injekciją reikia suleisti į kitą vietą kiekvieną savaitę. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie injekcijos vietos pūlinius ir celiulitą.

Klinikinių tyrimų metu labai dažnai pastebėti maži poodiniai mazgeliai injekcijos vietoje, būdingi žinomam poli (D,L-laktidokoglikolido) polimero mikrosferų formų poveikiui. Dauguma atskirų mazgelių nesukėlė simptomų, neturėjo įtakos dalyvavimui tyrime ir išnyko per 4-8 savaites.

*Imunogeniškumas*
Atsižvelgiant į galimas imunogenines baltyminių ir peptidinių vaistinių preparatų savybes, vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą organizme gali atsirasti antikūnų prieš eksenatidą. Daugumos pacientų, kurių organizme atsirado antikūnų, antikūnų titrai laikui bėgant mažėjo.

Pagal antikūnų buvimą (didelių ar mažų titrų) negalima numatyti gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolės atskiram pacientui.

Klinikinių suaugusiųjų pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų duomenimis, maždaug 45 % pacientų organizme tyrimo vertinamosios baigties metu buvo maži antikūnų prieš eksenatidą titrai. Apskritai įvairių klinikinių tyrimų metu antikūnų aptikta panašiai procentinei daliai pacientų. Bendrai, gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolės lygis ($HbA_{1c}$) buvo panašus į pacientų, kurių organizme antikūnų titrų nebuvo. III fazės tyrimų duomenimis, vidutiniškai 12 % pacientų nustatyti didesni antikūnų titrai. Proporcingai tam, daliai pacientų gliukozės koncentracijos kraujyje atsakas į pailginto atpalaidavimo eksenatidą kontroliuojamosios tyrimo fazės pabaigoje buvo išnykęs; 2,6 % pacientų su didesniais antikūnų titrais gliukozės kontrolė nepagerėjo, tuo tarpu pagerėjimo nebuvo 1,6 % pacientų, kurių organizme antikūnų neaptikta.

Pacientams, kurių organizme atsiranda antikūnų prieš eksenatidą, yra didesnė reakcijų injekcijos vietoje tikimybė (pvz.: odos paraudimas ir niežulys), bet kitų nepageidaujamų reiškinių dažniai ir pobūdis buvo panašus, kaip ir asmenų, kurių organizme antikūnų prieš eksenatidą nebuvo.

Galimų imunogeninių reakcijų injekcijos vietoje dažnis (dažniausiai niežulys su paraudimu arba be paraudimo) suaugusiesiems, vartojusiems pailginto atpalaidavimo eksenatidą 30 savaičių ir dviejų 26 savaičių tyrimų metu buvo 9 %. Šios reakcijos pasireiškė rečiau pacientams, kurių organizme neaptikta antikūnų (4 %), palyginti su pacientais, kurių organizme antikūnai aptikti (13 %), ir buvo dažnesnės, esant didesniems antikūnų titrams.

Ištyrus mėginius, kuriuose aptikti antikūnai, reikšmingų kryžminių reakcijų su panašiais endogeniniais peptidais nenustatyta (gliukagonu ar *GLP-1*).

*Greitas kūno svorio mažėjimas*
30 savaičių suaugusiųjų tyrimo duomenimis, maždaug 3 % (n = 4/148) pailginto atpalaidavimo eksenatidu gydytų pacientų bent vienu laikotarpiu pasireiškė greitas kūno svorio sumažėjimas (dviejų atskirų apsilankymų metu užregistruotas didesnis kaip 1,5 kg per savaitę kūno svorio sumažėjimas).

*Širdies susitraukimų padažnėjimas*
Bendri pailginto atpalaidavimo eksenatido suaugusiųjų klinikinių tyrimų duomenys rodo širdies susitraukimų padažnėjimą vidutiniškai 2,6 karto per minutę (iki tyrimų buvo 74 kartai per minutę). Vidutiniškai 10 kartų per minutę ar daugiau širdies susitraukimai padažnėjo 15 % pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės ir maždaug 5-10 % kitų grupių pacientų.

*Vaikų populiacija*
Paauglių ir vaikų nuo 10 metų klinikinio tyrimo duomenimis, eksenatido saugumo pobūdis jiems yra panašus kaip suaugusiesiems (žr. 5.1 skyrių).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaikų tyrimo metu sunkios hipoglikemijos atvejų neužfiksuota.

Per 24 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį vienam pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientui (1,7 %) ir vienam placebo grupės pacientui (4,3 %) pasireiškė lengva hipoglikemija (apibrėžta kaip ne sunkios hipoglikemijos simptomų atvejis, kai gliukozės koncentracija iki epizodo gydymo nesiekė 3 mmol/l [54 mg/dl]). Abu šie pacientai kartu vartojo insuliną.

Kitokių hipoglikemijos atvejų (neatitinkančių nei sunkios, nei lengvos hipoglikemijos kriterijų) tyrėjai užfiksavo 8 pacientams prailginto atpalaidavimo eksenatido grupėje (13,6 %) ir 1 pacientui placebo grupėje (4,3 %). Iš jų 6 prailginto atpalaidavimo eksenatido grupės ir 1 placebo grupės pacientas kartu vartojo insuliną.

Atliekant vaikų tyrimą bet kuriuo laiku rastas didžiausias antikūnų titras maždaug 29,3 % pacientų buvo mažas (< 625), o maždaug 63,8 % – didelis (≥ 625). Pacientų, kurių antikūnų titras buvo teigiamas, procentas buvo didžiausias maždaug po 12 savaičių. Tyrimui tęsiantis 52 savaites, didelį antikūnų titrą turėjusių pacientų procentas sumažėjo (30,4 %), o turėjusių mažą antikūnų titrą – padidėjo (41,3 %). Esant didesniam antikūnų titrui, $HbA_{1c}$ atsakas gali būti silpnesnis (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### 4.9 Perdozavimas

Greito atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų metu jo perdozavimas pasireikšdavo stipriu pykinimu, stipriu vėmimu ir greitu gliukozės koncentracijos kraujyje mažėjimu. Perdozavimo atveju reikia taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo diabeto, į gliukagoną panašaus peptido 1 (*GLP-1*) analogai, ATC kodas – A10BJ01.

Veikimo mechanizmas
Eksenatidas yra į gliukagoną panašaus peptido 1 (angl., *glucagon-like peptide-1 [GLP-1]*) receptorių agonistas, kuriam būdingi keli į gliukagoną panašaus peptido 1 (*GLP-1*) padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje mažinimo mechanizmai. Eksenatido aminorūgščių seka iš dalies sutampa su žmogaus *GLP-1* seka. Nustatyta, kad eksenatidas prisijungia prie žinomų žmogaus *GLP-1* receptorių *in vitro* ir juos aktyvina. Veikimo mechanizmas susijęs su cAMF ir (arba) kitoms intraląstelinėmis impulsų perdavimo grandimis.

Eksenatidas didina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos beta ląstelių. Kai gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėja, insulino sekrecija sustoja. Eksenatidą vartojant kartu su metforminu ir (arba) tiazolidindiono preparatu, hipoglikemija pasireiškia ne dažniau nei vartojant placebą kartu su metforminu ir (arba) tiazolidindiono preparatu. Manoma, jog tai gali būti susiję su nuo gliukozės priklausomu insulinotropiniu mechanizmu (žr. 4.4 skyrių).

Eksenatidas slopina gliukagono sekreciją, kuri neproporcingai padidėja pacientų, sergančių II tipo diabetu, organizme. Sumažėjus gliukagono koncentracijai, mažėja gliukozės gamyba kepenyse. Vis dėlto eksenatidas nesutrikdo normalaus gliukagono ir kitų hormonų atsako į hipoglikemiją.

Vaistinis preparatas neberegistruojamas

Eksenatidas lėtina skrandžio ištuštinimą, todėl mažina ir iš maisto išsiskyrusios gliukozės patekimą į sisteminę kraujotaką.

Eksenatido vartojimas mažina maisto suvartojimą, nes mažina apetitą ir didina sotumo pojūtį.

Farmakodinaminis poveikis
Eksenatidas pagerina gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolę, nes sukelia ilgalaikį gliukozės koncentracijos II tipo diabetu sergančių pacientų kraujyje sumažėjimą po valgio ir nevalgius. Kitaip nei natūralus *GLP-1*, pailginto atpalaidavimo eksenatido farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės žmogaus organizme yra tinkamos vartojimui 1 kartą per savaitę.

Eksenatido farmakodinamikos tyrimas parodė pirmosios insulino sekrecijos fazės atsinaujinimą II tipo diabetu sergančių pacientų organizme (n = 13) ir antrosios insulino sekrecijos fazės pagerėjimą, reaguojant į iš karto į veną suleistą gliukozės dozę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas
Toliau pateikti pailginto atpalaidavimo eksenatido ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenys. Šių tyrimų metu 1356 suaugę tiriamieji vartojo pailginto atpalaidavimo eksenatidą. 52 % buvo vyrai ir 48 % – moterys, 230 (17 %) tiriamųjų buvo 65 metų ir vyresni.

Be to, į dvigubai aklą placebu kontroliuojamą kardiovaskulinių (KV) baigčių tyrimą EXSCEL įtraukti 14 752 suaugę tiriamieji, sirgę 2 tipo diabetu ir turėję bet kokią KV riziką (jiems buvo papildytas įprastinis gydymas).

Gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė
Dviejų suaugusiųjų tyrimų metu lygintas 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas vieną kartą per savaitę su 5 µg greito atpalaidavimo eksenatido vartojimu du kartus per parą 4 savaites ir vėliau greito atpalaidavimo vartojimu po 10 µg du kartus per parą. Vienas tyrimas truko 24 savaites (n = 252), kitas 30 savaičių (n = 295), vėliau atviru būdu atliktoje pratęsimo fazėje visi pacientai vartojo 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido vieną kartą per savaitę dar 7 metus (n = 258). Abiejų tyrimų duomenimis, abiejose gydymo grupėse stebėtas $HbA_{1c}$ sumažėjimas jau pirmą kartą po gydymo matuojant $HbA_{1c}$ (4-tą arba 6-tą savaitę).

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas lėmė statistiškai reikšmingą $HbA_{1c}$ sumažėjimą palyginus su greito atpalaidavimo eksenatidu (2 lentelė).

Nustatytas kliniškai reikšmingas pailginto atpalaidavimo ir greito atpalaidavimo eksenatido poveikis $HbA_{1c}$, nepriklausomai nuo pagrindinio diabeto gydymo abiejuose tyrimuose.

Šių dviejų tyrimų metu pailginto atpalaidavimo eksenatido grupėje, palyginti su greito atpalaidavimo eksenatido grupe, kliniškai ir statistiškai reikšmingai daugiau tiriamųjų $HbA_{1c}$ sumažėjo iki ≤ 7 % arba < 7 % (atitinkamai $p < 0,05$ ir $p \leq 0,0001$).

Tiek pailginto, tiek greito atpalaidavimo eksenatidą vartojusių pacientų kūno svoris, palyginti su pradiniu, sumažėjo, bet skirtumai tarp dviejų gydymo grupių buvo nereikšmingi.

Nekontroliuojamojo tyrimo tęsinio metu įvertinamos būklės pacientams, kurie po 30 savaičių greito atpalaidavimo eksenatidą pakeitė 1 kartą per savaitę leidžiamu pailginto atpalaidavimo eksenatidu (n = 121), HbA1c koncentracija (palyginus su pradine) po 52 savaičių buvo sumažėjusi tiek pat kiek vartojusiems pailginto atpalaidavimo eksenatido (2 %). Visiems pacientams, baigusiems nekontroliuojamojo 7 metų tyrimo tęsinį (n = 122 iš 258 į jį įtrauktų), HbA1c koncentracija po 52-os savaitės palaipsniui didėjo, bet po 7 metų išliko 1,5 % mažesnę už pradinę. Šių pacientų kūno svoris visus 7 metus išliko stabilus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**2 lentelė. Dviejų pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido palyginimo tyrimų rezultatai kartu taikius gydymą vien dieta ir fiziniu krūviu, metforminu ir (ar) sulfonilkarbamidu arba metforminu ir (ar) tiazolidindionu (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| **24 savaičių tyrimas** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **10 µg greito atpalaidavimo eksenatido** |
|---|---|---|
| n | 129 | 123 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | |
| Pradinis | 8,5 | 8,4 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,6 (±0,1)** | -0,9 (±0,1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,67 (-0,94, -0,39) ** | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 58 | 30 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -1,4 (±0,2) | -0,3 (±0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 97 | 94 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,3 (±0,4) | -1,4 ( ± 0,4) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -0,95 (-1,91, 0,01) | |
| **30 savaičių tyrimas** | | |
| n | 148 | 147 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | |
| Pradinis | 8,3 | 8,3 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,9 (±0,1)* | -1,5 (±0.1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,33 (-0,54, -0,12) * | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 73 | 57 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -2,3 (±0,2) | -1,4( ±0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinė | 102 | 102 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -3,7 (±0,5) | -3,6 (±0,5) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -0,08 (-1,29, 1,12) | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * p < 0,05, **p < 0,0001.

Atliktas 26 savaičių tyrimas pailginto atpalaidavimo eksenatido 2 mg ir insulino glargino 1 kartą per parą poveikiui suaugusiesiems palyginti. Palyginus su insulinu glarginu, pailginto atpalaidavimo eksenatidas labiau sumažino $HbA_{1c}$ koncentraciją, reikšmingai sumažino kūno svorį ir buvo susijęs su mažiau hipoglikemijos reiškinių (3 lentelė).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**3 lentelė. 26 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido lyginimo su insulinu glarginu tyrimo rezultatai kartu taikius gydymą vien metforminu arba metformino ir sulfonilkarbamido deriniu (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **Insulinas glarginas** [1] |
|---|---|---|
| n | 233 | 223 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | |
| Pradinis | 8,3 | 8,3 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,5 ( ± 0,1)* | -1,3 ( ± 0,1)* |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,16 (-0,29, -0,03)* | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 62 | 54 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -2,1 ( ± 0,2) | -2,8 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 91 | 91 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,6 ( ± 0,2) | +1,4 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -4,05 (-4,57, -3,52) * | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * $p < 0,05$.

[1] Insulinas glarginas dozuojamas iki numatytosios 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl) gliukozės koncentracijos. Vidutinė insulino glargino dozė gydymo pradžioje buvo 10,1 VV per parą ir padidinta iki 31,1 VV per parą insulinu glarginu gydytiems pacientams.

156 savaičių duomenys atitiko anksčiau užfiksuotus tarpiniame 26 savaičių protokole. Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojusių pacientų glikemijos ir svorio kontrolė buvo nuolat ir reikšmingai geresnė, negu vartojusių insuliną glarginą. Saugumo duomenys per 156 savaites atitiko saugumo duomenis, užfiksuotus per 26 savaites.

Dvigubai aklo 26 savaičių tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis suaugusiesiems lygintas su didžiausių sitagliptino ir pioglitazono paros dozių poveikiu kartu vartojant metforminą. Visose gydymo grupėse nustatytas reikšmingas $HbA_{1c}$ sumažėjimas, palyginti su pradiniu. Pagal $HbA_{1c}$ pokytį, palyginti su pradiniu, pailginto atpalaidavimo eksenatidas buvo pranašesnis ir už sitagliptiną, ir už pioglitazoną.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, kūno svoris sumažėjo reikšmingai labiau negu vartojant sitagliptiną. Pioglitazoną vartojusių pacientų kūno svoris padidėjo (4 lentelė).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**4 lentelė. Vieno 26 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido lyginimo su sitagliptinu ir su pioglitazonu tyrimo rezultatai kartu vartojus metforminą (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **100 mg sitagliptino** | **45 mg pioglitazono** |
|---|---|---|---|
| n | 160 | 166 | 165 |
| **Vidutinis $HbA_{1c}$ (%)** | | | |
| Pradinis | 8,6 | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,6 ( ± 0,1)* | -0,9 ( ± 0,1)* | -1,2 ( ± 0,1)* |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su sitagliptinu** | -0,63 ( -0,89, -0,37)** | | |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su pioglitazonu** | -0,32 (-0,57, -0,06)* | | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c} \leq$ 7 %** | 62 | 36 | 49 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l)** ( ± SP) | -1,8 ( ± 0,2) | -0,9 ( ± 0,2) | -1,5 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Pradinis | 89 | 87 | 88 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,3 ( ± 0,3) | -0,8 ( ± 0,3) | +2,8 ( ± 0,3) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su sitagliptinu** | -1,54 (-2,35, -0,72)* | | |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su pioglitazonu** | -5,10 (-5,91 , -4,28)** | | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$.

28 savaičių dvigubai koduoto tyrimo metu lygintas pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio, vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino poveikis suaugusiesiems, kartu vartojantiems metforminą. Visų tirtų grupių HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo. Pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio grupės pacientams HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo labiau negu vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino grupės (žr. 5 lentelę).

Sudėtinis gydymas pailginto atpalaidavimo eksenatidu ir dapagliflozinu sukėlė reikšmingai didesnį kūno svorio sumažėjimą negu bet kuris iš šių vaistinių preparatų atskirai (žr. 5 lentelę).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**5 lentelė. 28 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio poveikio lyginimo su vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino poveikiu tyrimas (kartu vartotas metforminas, pateikiami numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| **Rodiklis** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + placebas 1 kartą per parą** | **10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą + placebas kas savaitę** |
|---|---|---|---|
| **N** | **228** | **227** | **230** |
| **Vidutinė HbA1c koncentracija (%)** | | | |
| Iš pradžių | 9,3 | 9,3 | 9,3 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SE) [a] | -2,0 (±0,1) | -1,6 (±0,1) | -1,4 (±0,1) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI) | | -0,38* (-0,63, -0,13) | -0,59** (-0,84, -0,34) |
| **Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)** | 45 | 27 | 19 |
| **Vidutinis gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis, palyginus su pradine (mmol/l)** (±SE) [a] | -3,7 (±0,2) | -2,5 (±0,2) | -2,7 (±0,2) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI) | | -1,12** (-1,55, -0,68) | -0,92** (-1,36, -0,49) |
| Vidutinis gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio pokytis, palyginus su pradine (mmol/l) (±SE) [a] | -4,9 (±0,2) | -3,3 (±0,2) | -3,4 (±0,2) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI) | | -1,54** (-2,10, -0,98) | -1,49** (-2,04, -0,93) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Iš pradžių | 92 | 89 | 91 |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pokytis palyginus su pradiniu [a] | -3,6 (±0,3) | -1,6 (±0,3) | -2,2 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI) | | -2,00** (-2,79, -1,20) | -1,33** (-2,12, -0,55) |

N – pacientų skaičius, PI – pasikliautinasis intervalas

[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), savaitę bei gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį.

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

Visos p reikšmės yra koreguotos atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir atvejai, kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

28 savaičių dvigubai aklo tyrimo metu suaugusiųjų gydymas vien insulinu glarginu arba jo deriniu su metforminu buvo papildytas pailginto atpalaidavimo eksenatidu arba placebu. Insulinas glarginas dozuotas taip, kad gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius būtų 4,0-5,5 mmol/l (72-99 mg/dl). Po 28 savaičių nustatyta, kad pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis $HbA_{1c}$ koncentracijai (palyginus su pradine) buvo palankesnis už placebo (6 lentelė).

Po 28 savaičių nustatyta, kad kūno svorį mažinantis pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis buvo palankesnis už placebo (6 lentelė).

**6 lentelė. 28 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido ir placebo lyginimo tyrimo duomenys (kartu vartotas vien insulinas glarginas arba kartu insulinas glarginas ir metforminas) (numatyti gydyti pacientai)**

| | **Pailginto atpalaidavimo eksenatidas 2 mg + insulinas glarginas** [a] | **Placebas + insulinas glarginas** [a] |
|---|---|---|
| N | 230 | 228 |
| **$HbA_{1c}$ vidurkis (%)** | | |
| Pradinis | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -1,0 (±0,1) | -0,2 (±0,1) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -0,74* (-0,94, -0,54) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 7 %** [c] | 33* | 7 |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 94 | 94 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -1,0 (±0,3) | 0,5 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -1,52* (-2,19, -0,85) | |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje 2 val. po valgio pokytis palyginus su pradine (mmol/l) (± SE)** [b,d] | -1,6 (±0,3) | -0,1 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -1,54* (-2,17, -0,91) | |

N – kiekvienos grupės pacientų skaičius, SE – standartinė paklaida, PI – pasikliautinasis intervalas, * p < 0,001 (koreguota atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą).

[a.] Vidutinės insulino paros dozės LS vidurkio pokytis pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams buvo 1,6 vieneto, placebo grupės – 3,5 vieneto.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

b. Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), pradinį sulfonilkarbamidų vartojimą, savaitę bei gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį. Gliukozės koncentracijos plazmoje 2 val. po valgio absoliutus pokytis po 28 savaičių modeliuotas panašiai naudojant ANCOVA.

c. Visi pacientai, kurių galutiniai duomenys negauti, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

d. Po standartinio maisto toleravimo mėginio.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

Kardiovaskulinio poveikio vertinimas

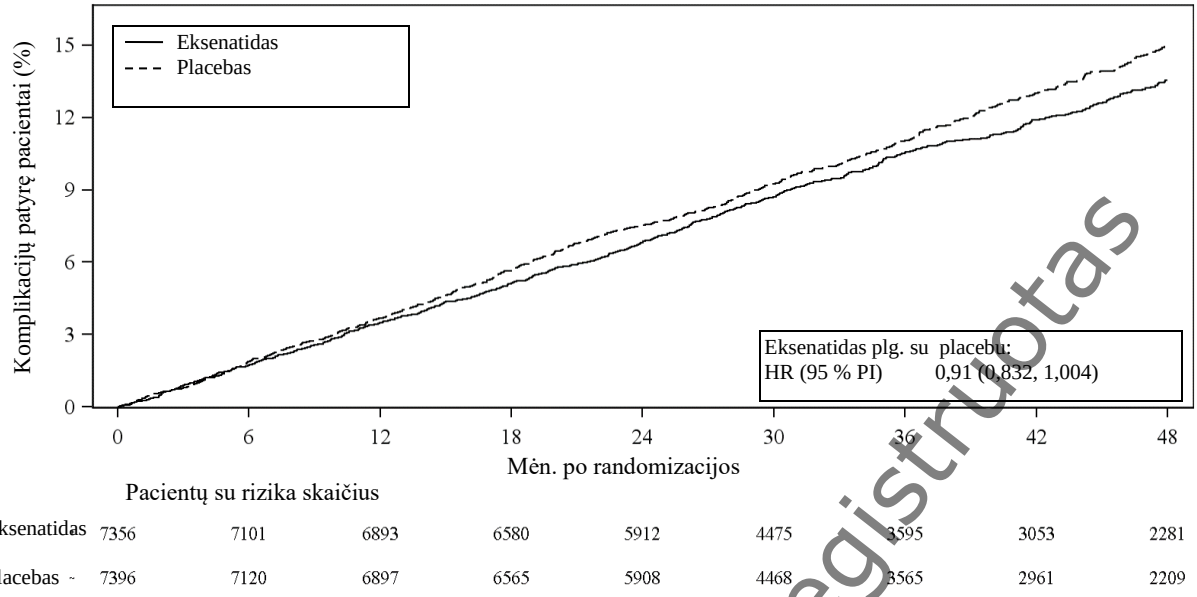
EXSCEL buvo pragmatinis kardiovaskulinių (KV) baigčių tyrimas, kuriame dalyvavo 2 tipo diabetu sirgę suaugę pacientai, turėję bet kokią KV riziką. Iš viso 14 752 pacientai randomizuoti santykiu 1:1 vartoti 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido 1 kartą per parą arba placebą įprastiniam gydymui, kurio sudėtyje galėjo būti SGLT2 inhibitorių, papildyti. Pacientai buvo stebimi įprastinės klinikinės praktikos sąlygomis (stebėjimo trukmės mediana buvo 38,7 mėn., gydymo trukmės mediana – 27,8 mėn.). Tyrimo pabaigoje žinota, ar yra gyvi 98,9 % pailginto atpalaidavimo eksenatido ir 98,8 % placebo grupės pacientų. Įtraukiant į tyrimą, pacientų vidutinis amžius buvo 62 metai (8,5 % buvo 75 metų ir vyresni). Maždaug 62 % pacientų buvo vyrai. Vidutinis tiriamųjų KMI buvo 32,7 kg/m$^2$, jie sirgo diabetu vidutiniškai 13,1 metų. Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija buvo 8,1 %. 49,3 % pacientų inkstų funkcija buvo lengvai sutrikusi (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] – nuo ≥ 60 iki ≤ 89 ml/min./1,73 m$^2$), 21,6 % – vidutiniškai sutrikusi (aGFG – nuo ≥ 30 iki ≤ 59 ml/min./1,73 m$^2$). 26,9 % iš visų pacientų anksčiau nebuvo patyrę KV komplikacijų, o 73,1 % buvo patyrę bent vieną.

Pagrindinė EXSCEL tyrimo saugumo (ne prastesnio poveikio) ir veiksmingumo (geresnio poveikio) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmosios patvirtintos didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos (angl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE), t.y. kardiovaskulinės (KV) mirties, nemirtino miokardo infarkto (MI) arba nemirtino insulto. Pradinė antrinė vertinamoji baigtis buvo mirštamumas dėl visų priežasčių.

Įprastiniam gydymui papildyti vartotas pailginto atpalaidavimo eksenatidas, palyginus su placebu, nepadidino 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų kardiovaskulinės rizikos (HR – 0,91, 95 % PI – nuo 0,832 iki 1,004, ne prastesnio poveikio P < 0,001) (žr. 1 pav.). Iš anksto numatytos EXSCEL tyrimo pogrupių analizės duomenimis, pacientams, kurių pradinis aGFG ≥ 60 ml/min,/1,73 m$^2$ MACE HR buvo 0,86 (95 % PI – nuo 0,77 iki 0,97), o pacientams, kurių pradinis aGFG < 60 ml/min./1,73 m$^2$ – 1,01 (95 % PI – nuo 0,86 iki 1,19). Pagrindinės sudėtinės ir antrinių kardiovaskulinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikiami 2 pav.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**1 pav. Laikas iki pirmosios patvirtintos MACE (numatyti gydyti pacientai)**

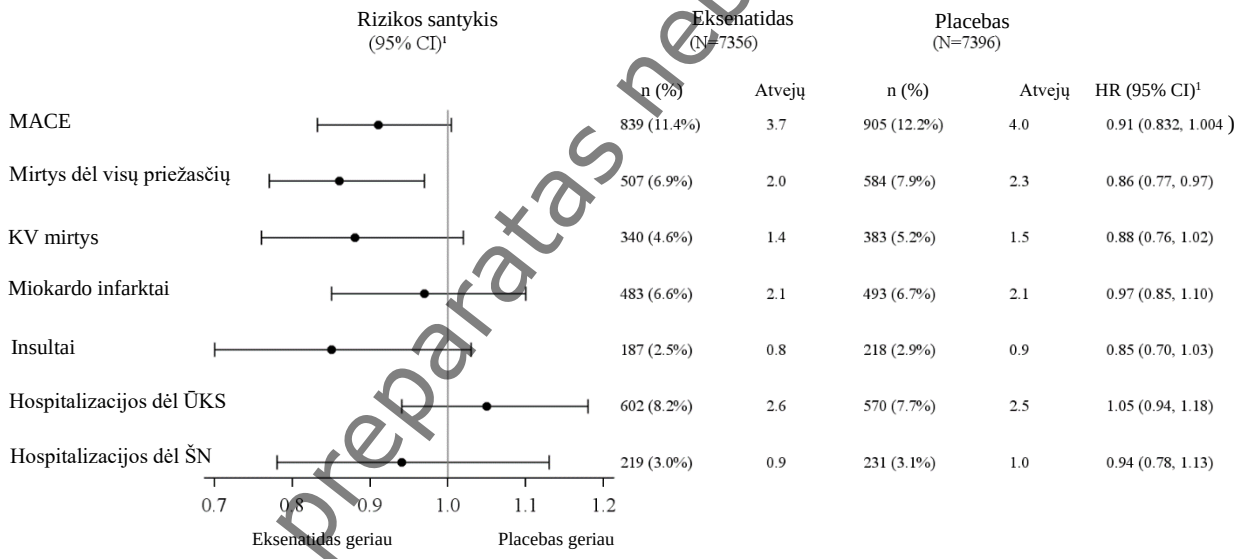



Pacientų su rizika skaičius

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eksenatidas | 7356 | 7101 | 6893 | 6580 | 5912 | 4475 | 3595 | 3053 | 2281 |
| Placebas | 7396 | 7120 | 6897 | 6565 | 5908 | 4468 | 3565 | 2961 | 2209 |

HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, PI – pasikliaustinasis intervalas

**2 pav.Forest intervalai: pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė (numatyti gydyti pacientai)**




ŪKS – ūminiai koronariniai sindromai, PI – pasikliautinasis intervalas, KV – kardiovaskuliniai, ŠN – širdies nepakankamumas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, MACE (angl. *major adverse cardiac event*) – didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos, MI – miokardo infarktas, n – komplikaciją patyrusių pacientų skaičius, N – pacientų skaičius gydymo grupėje.

[1] HR (aktyvus gydymas / placebas) ir PI apskaičiuoti naudojant Cox proporcingos rizikos regresijos modelį stratifikavus pagal anksčiau buvusias KV komplikacijas (vienintelis nagrinėtas kintamasis buvo gydymo grupė).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams papildomų vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos poreikis buvo 33 % mažesnis (pagal ekspoziciją koreguotas jo dažnis – 10,5 per 100 paciento metų) negu placebo (pagal ekspoziciją koreguotas jo dažnis – 15,7 per 100 paciento metų). Tyrimo metu nustatyta sumažėjusi $HbA_{1c}$ koncentracija (pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams bendrai paėmus ji buvo 0,53 % mažesnė negu placebu).

Kūno svoris

Visų pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų metu stebėtas kūno svorio, palyginti su pradiniu, sumažėjimas. 4 lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų tyrimų metu šis kūno svorio sumažėjimas vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą užfiksuotas nepriklausomai nuo pykinimo

Vaistinis preparatas neberegistruotas

atsiradimo, nors pacientų, kuriems pasireiškė pykinimas, grupėje sumažėjimas buvo didesnis (vidutinis sumažėjimas nuo -2,9 kg iki -5,2 kg pacientų, kuriems pasireiškė pykinimas, palyginti nuo -2 kg iki -2,9 kg pacientų, kuriems pykinimas nepasireiškė).

4 lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų tyrimų metu pacientų, kuriems sumažėjo ir kūno svoris, ir $HbA_{1c}$, dalis buvo nuo 70 iki 79 % (pacientų, kuriems sumažėjo $HbA_{1c}$, dalis buvo nuo 88 iki 96 %).

Gliukozės koncentracija plazmoje (serume)
Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, reikšmingai sumažėjo gliukozės koncentracija plazmoje (serume) nevalgius, toks sumažėjimas anksčiausiai pastebėtas po 4 savaičių. Placebu kontroliuoto derinio su insulinu glarginu tyrimo metu gliukozės koncentracija nevalgius pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientų plazmoje, palyginus su pradine, po 28 savaičių buvo sumažėjusi 0,7 mmol/l, placebo – 0,1 mmol/l. Be to, pastebėtas papildomas koncentracijų po valgio sumažėjimas. Gliukozės koncentracijų plazmoje nevalgius pagerėjimas išsilaikė 52 savaites.

Beta ląstelių funkcija
Klinikinių pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų duomenys rodo beta ląstelių funkcijos pagerėjimą, nustatytą taikant tokias priemones, kaip homeostazės modelio įvertinimą (angl., *the homeostasis model assessments [HOMA-B]*). Poveikis beta ląstelių funkcijai išsilaikė 52 savaites.

Kraujospūdis
4 lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų metu pastebėtas sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas (2,9 mmHg iki 4,7 mmHg). 30 savaičių lyginimo su greito atpalaidavimo eksenatidu tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatidas sumažino sistolinį kraujospūdį, palyginus su pradiniu, 4,1 ± 1,1 mmHg, o greito atpalaidavimo eksenatidas – 3,4 ± 1,1 mmHg, sumažėjimų skirtumas buvo nereikšmingas. Kraujospūdžio pagerėjimas išsilaikė 52 savaites.

Placebu kontroliuoto derinio su insulinu glarginu tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientų sistolinis kraujospūdis, palyginus su pradiniu, po 28 savaičių buvo sumažėjęs 2,6 mmHg, placebo – 0,7 mmHg.

Sudėtinis gydymas pailginto atpalaidavimo eksenatidu ir dapagliflozinu sumažino sistolinį kraujospūdį praėjus 28 savaitėms reikšmingai labiau (4,3±0,8 mm Hg) negu vien pailginto atpalaidavimo eksenatidas (1,2±0,8 mm Hg, $p < 0,01$) ar vien dapagliflozinas (1,8±0,8 mm Hg, $p < 0,05$).

Lipidų koncentracija nevalgius
Pailginto atpalaidavimo eksenatido nedarė nepalankaus poveikio lipidų rodmenims.

Vaikų populiacija
Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo, lygiagrečių grupių tyrimo metu palygintas pailginto atpalaidavimo eksenatido 2 mg kartą per savaitę ir placebo veiksmingumas ir saugumas vaikams nuo 10 metų ir paaugliams, sergantiems 2 tipo diabetu, gydomais vien tik dieta ir fiziniu krūviu arba jais kartu su stabilia geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto ir (arba) insulino doze. Po 24 savaičių nustatytas prailginto atpalaidavimo eksenatido pranašumas prie placebą pagal HbA1c koncentracijos sumažėjimą (7 lentelė).

**7 lentelė. 24 savaičių tyrimo duomenys lyginant pailginto atpalaidavimo eksenatido ir placebo poveikį paaugliams ir vaikams nuo 10 metų (numatyti gydyti pacientai)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę** | **Placebas kas savaitę** |
|---|---|---|
| **Numatyta gydyti populiacija (N)** | 58 | 24 |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę | Placebas kas savaitę |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ vidurkis (%)** | | |
| Pradžioje | 8,11 | 8,22 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -0,36 (0,18) | 0,49 (0,27) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [a] | -0,85 (-1,51, -0,19)* | |
| **Vidutinė gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius (mmol/l)** | | |
| Pradžioje | 9,24 | 9,08 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -0,29 (0,424) | 0,91 (0,63) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [b] | -1,2 (-2,72, 0,32) | |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradžioje | 100,33 | 96,96 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) | -0,59 (0,67) | 0,63 (0,98) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [b] | -1,22 (-3,59, 1,15) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 7 %** [c] | 31 % | 8,3 % |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 6,5 %** | 19 % | 4,2 % |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ < 6,5 %** | 19 % | 4,2 % |

*p = 0,012

[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis skirtumai kiekvieno vizito metu sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymo grupę, regioną, vizitą, gydymo grupę sąryšyje su vizitu, pradinę HbA1c koncentraciją ir pradinę HbA1c koncentraciją sąryšyje su vizitu kaip fiksuotus faktorius naudojant nestruktūruotą kovariacijos matricą.

[b] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis skirtumai kiekvieno vizito metu sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymo grupę, regioną, vizitą, gydymo grupę sąryšyje su vizitu, pradinę reikšmę, HbA1c koncentracijos kategoriją atliekant skriningą (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %) ir pradinę reikšmę sąryšyje su vizitu kaip fiksuotus faktorius naudojant nestruktūruotą kovariacijos matricą.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Eksenatido absorbcijos savybės atspindi pailginto atpalaidavimo eksenatido formos pailginto atpalaidavimo savybes. Kai tik patenka į sisteminę kraujotaką, eksenatido pasiskirstymas ir eliminacija iš sisteminės kraujotakos atitinka žinomas farmakokinetines savybes (kaip aprašyta šiame skyriuje).

Absorbcija
Vieną kartą per savaitę vartojus 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido, eksenatido koncentracijos vidurkis per 2 savaites pasiekė didesnį už mažiausią veiksmingą koncentraciją (apie 50 pg/ml) ir 6-7 savaites palaipsniui didėjo iki vidutinės eksenatido koncentracijos. Vėliau palaikomos maždaug 151-265 pg/ml eksenatido koncentracijos. Tai rodo, kad pasiekta pusiausvyros apykaita. Dozuojant vaistinį preparatą vieną kartą per savaitę, palaikomos eksenatido pusiausvyros apykaitos koncentracijos su minimaliais didžiausių ir mažiausių koncentracijų svyravimais nuo šios vidutinės gydomosios koncentracijos.

Pasiskirstymas
Vidutinis tariamasis po oda suleistos vienos eksenatido dozės pasiskirstymo tūris yra 28 l.

Biotransformacija ir eliminacija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad eksenatidas eliminuojamas daugiausiai glomerulų filtracijos ir vėliau vykstančios proteolizės būdu. Vidutinis tariamasis eksenatido klirensas yra 9 l/val. Šios farmakokinetinės eksenatido savybės nepriklauso nuo dozės. Baigus vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą, maždaug po 10 savaičių vidutinės eksenatido koncentracijos plazmoje tapo mažesnės už minimalias išmatuojamas.

Ypatingos populiacijos
*Sutrikusi inkstų funkcija*
Sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų, vartojusių 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido, organizme populiacinės farmakokinetikos analizė parodė, kad sisteminė ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo (n = 10) ir lengvas (n = 56) inkstų funkcijos pakenkimas, organizme gali padidėti atitinkamai iki 74 % ir 23 % (prognozuojamoji mediana kiekvienoje grupėje), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali (n = 84).

*Sutrikusi kepenų funkcija*
Farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija nepakankama, neatlikta. Eksenatidas iš organizmo šalinamas daugiausiai per inkstus, todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas turėtų įtakos eksenatido koncentracijoms kraujyje.

*Lytis, rasė ir kūno masė*
Lytis, rasė ir kūno masė kliniškai reikšmingos įtakos eksenatido farmakokinetikai nedaro.

*Senyvi žmonės*
Duomenys apie senyvus pacientus yra riboti, bet nerodo žymių eksenatido ekspozicijos pokyčių senstant iki maždaug 75 metų.

Greito atpalaidavimo eksenatido farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo II tipo diabetu sergantys pacientai, duomenimis, vartojant eksenatidą (10 µg), vidutinis AUC 15 senyvų 75-85 metų pacientų, palyginti su 15 pacientų, kurių amžius 45-65 metai, organizme padidėjo 36 %, greičiausiai dėl sumažėjusios inkstų funkcijos senyvų pacientų grupėje (žr. 4.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*
Populiacinė farmakokinetikos paauglių ir vaikų nuo 10 metų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusių mažą ADA titrą, organizme analizė parodė panašią kaip suaugusiesiems eksenatido ekspoziciją vartojant prailginto atpalaidavimo eksenatidą (2 mg).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms ir pelėms, paveiktoms ilgo veikimo GLP-1 receptorių agonistais, užfiksuota skydliaukės navikų. 2 metų trukmės pailginto atpalaidavimo eksenatido kancerogeniškumo žiurkėms tyrimo metu nuo dozių, sukėlusių ≥ 2 kartus didesnę negu žmonėms sisteminę ekspoziciją (pagal AUC), padažnėjo C ląstelių adenomos ir C ląstelių karcinomos. Šių radinių klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Eksenatido tyrimų su gyvūnais duomenys nepalankaus poveikio vaisingumui nerodo. Vartojant dideles eksenatido dozes, pasireiškė poveikis griaučiams ir sulėtėjo vaisiaus bei naujagimio augimas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

*Milteliai*
Poli (D,L-laktidokogliukolidas)
Sacharozė

Vaistinis preparatas neberegistruotas

*Tirpiklis*
Karmeliozės natrio druska
Natrio chloridas
Polisorbatas 20
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas heptahidratas
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

## 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

## 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošta suspensija
Sumaišius miltelius su tirpikliu, suspensiją reikia suleisti nedelsiant.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą švirkštiklius galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Šio laikotarpio pabaigoje švirkštiklius reikia panaudoti arba išmesti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būdų apsaugotas nuo šviesos.

Laikymo sąlygos sumaišius vaistinį preparatą pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekviename dviejų kamerų švirkštiklyje yra eksenatido miltelių ir tirpiklio 1 tipo stiklo užtaise, viename gale užplombuotame chlorobutilinės gumos kamščiu ir aliuminine plomba, o kitame – chlorobutilinės gumos stūmokliu. Kameras vieną nuo kitos skiria kitas chlorobutilinės gumos stūmoklis. Su švirkštikliu pateikiama viena adata. Be to, kiekvienoje dėžutėje yra viena atsarginė adata. Naudokite tik su švirkštikliu pateikiamas adatas.

Pakuotėje yra 4 viena doze užpildyti švirkštikliai. Dauginėje pakuotėje yra 12 (3 pakuotės po 4) viena doze užpildytų švirkštiklių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštiklis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Švirkštiklis turi būti išimtas iš šaldytuvo bent 15 minučių iki suleidimo. Vienoje užpildyto švirkštiklio kameroje esančius miltelius reikia sumaišyti su kitoje jo kameroje esančiu tirpikliu. Prieš vartojant tirpiklį reikia apžiūrėti. Jį galima vartoti tik skaidrų ir be dalelių. Paruoštą suspensiją galima vartoti tik jei ji yra balta arba beveik balta ir drumsta. Daugiau informacijos apie suspensijos ruošimą ir vartojimą žiūrėkite pakuotės lapelyje ir vartojimo instrukcijoje.

Naudokite tik su švirkštikliu pateikiamas specialias adatas.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Iš pailginto atpalaidavimo eksenatido miltelių ir tirpiklio paruoštą suspensiją reikia nedelsiant suleisti po oda.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido, kuris buvo užšaldytas, vartoti negalima.

Reikia paaiškinti pacientui, kad po kiekvienos injekcijos švirkštiklį išmestų saugiai, su adata.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/003-004

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. birželio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. vasario 18 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg/0,85 ml eksenatido (*exenatidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje (BCise).

Balta arba balkšva nepermatoma suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Bydureon skiriamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams nuo 10 metų (siekiant pagerinti glikemijos kontrolę) kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant bazinį insuliną, jeigu taikomas gydymas kartu su dieta ir fiziniu krūviu neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės.

Tyrimo duomenys apie derinius, poveikį glikemijos kontrolei ir kardiovaskulinėms komplikacijoms pateikiami bei tirtos populiacijos nurodytos 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Rekomenduojama dozė yra 2 mg eksenatido vieną kartą per savaitę.

Pakeitus greito atpalaidavimo eksenatidą (Byetta) pailginto atpalaidavimo eksenatidu (Bydureon arba Bydureon BCise), gali trumpam padidėti gliukozės koncentracija kraujyje, tačiau paprastai ji sumažėja per pirmąsias 4 gydymo savaites. Pailginto atpalaidavimo eksenatido preparatus (Bydureon ir Bydureon BCise) galima keisti vieną kitu nesitikint reikšmingos keitimo įtakos gliukozės koncentracijai kraujyje.

Gydymą metforminu ir (arba) tiazolidindiono grupės preparatu papildžius pailginto atpalaidavimo eksenatidu, metformino ir (arba) tiazolidindiono grupės preparato dozės galima nekeisti. Juo papildžius gydymą sulfonilkarbamido grupės preparatu, reikia apgalvotai sumažinti sulfonilkarbamido grupės preparato dozę, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Vartojimas kartu su tiazolidindionais tirtas tik suaugusiems pacientams.

Pailginto atpalaidavimo eksenatidą reikia vartoti 1 kartą per savaitę, kiekvieną savaitę tą pačią dieną. Vartojimo 1 kartą per savaitę dieną prireikus galima pakeisti, jeigu paskutinė dozė buvo suleista prieš bent 3 dienas. Pailginto atpalaidavimo eksenatidą galima vartoti bet kuriuo paros laiku, valgant arba kitu metu.

Praleistą dozę reikia suleisti kiek galima greičiau, jeigu iki kitos dozės liko bent 3 dienos. Vėliau pacientas gali toliau vartoti vaistinį preparatą įprastą savaitės dieną.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jei, praleidus vaistinio preparato dozę, iki numatyto kitos dozės laiko liko 1-2 dienos, tai pacientas turi nevartoti praleistos dozės ir pradėti vėl vartoti Bydureon įprastą kitos savaitės dieną.

Vartojant šį vaistinį preparatą, papildomos savikontrolės nereikia. Būtina savarankiškai tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje, kad būtų galima pakoreguoti sulfonilkarbamido ir insulino dozę, ypač kai pradedama pailginto atpalaidavimo eksenatido terapija ir mažinama insulino dozė. Rekomenduojama laipsniškai mažinti insulino dozę.
Jeigu, nutraukus pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimą, pradedamas gydymas kitu gliukozės koncentraciją mažinančiu vaistiniu preparatu, reikia atsižvelgti į pailgintą eksenatido atpalaidavimą (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos
*Senyvi žmonės*
Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl reikia atsižvelgti į paciento inkstų funkciją (žr. „Sutrikusi inkstų funkcija“) (žr. 5.2 skyrių).

*Sutrikusi inkstų funkcija*
Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija arba labai sutrikusi inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greitis [GFG] < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).

*Sutrikusi kepenų funkcija*
Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*
Paaugliams ir vaikams nuo 10 metų dozės koreguoti nereikia. Vaikams iki 10 metų duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas
Leisti po oda.
Pailginto atpalaidavimo eksenatidas yra skirtas pacientams vartoti savarankiškai. Kiekvieną švirkštiklį gali naudoti tik vienas žmogus ir tik vieną kartą.

Primygtinai rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas apmokytų pacientus ir jų globėjus prieš pradedant vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Būtina kruopščiai laikytis dėžutėje esančių nurodymų vartotojui.

Kiekvieną dozę reikia suleisti pilvo, šlaunies arba rankos viršutinės dalies (žasto) nugarinio paviršiaus srityje po oda iš karto, kai tik pilnai sumaišomas vaistinis preparatas.

Kartu vartojant insuliną, pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir insuliną būtina švirkšti atskirai.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinį preparatą prieš vartojant, pateikti 6.6 skyriuje ir Vartojimo instrukcijoje.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pailginto atpalaidavimo eksenatido negalima vartoti pacientams, kurie serga 1 tipo cukriniu diabetu, arba diabetinės ketoacidozės gydymui.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas nėra insulino pakaitalas. Gauta pranešimų apie diabetinę ketoacidozę, nustatytą nuo insulino priklausomiems pacientams, staigiai nutraukus insulino vartojimą arba sumažinus jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido negalima leisti į veną arba raumenis.

Sutrikusi inkstų funkcija
Dializuojamiems pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, nuo atskirų greito atpalaidavimo eksenatido dozių padažnėjo ir pasunkėjo virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos, todėl jeigu yra galutinės stadijos inkstų liga arba labai sutrikusi inkstų funkcija (GFG < 30 ml/min.), pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacinių formų vartoti nerekomenduojama.

Gauta nedažnų pranešimų apie pakitusios inkstų funkcijos atvejus vartojant eksenatidą, įskaitant kreatinino koncentracijos padidėjimą serume, inkstų funkcijos pakenkimą, lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo pasunkėjimą ir ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, dėl kurio pacientui kartais prireikė hemodializės. Kai kurie iš šių reiškinių pasireiškė pacientams, kuriems buvo sutrikimų, galinčių daryti įtaką vandens kiekiui organizme, įskaitant pykinimą, vėmimą ir (arba) viduriavimą ir (arba) vaistinių preparatų, kurie veikia inkstų funkciją arba vandens kiekį organizme, vartojimą. Tokie kartu vartojami vaistiniai preparatai yra angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, angiotenzino II antagonistai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo ir diuretikai. Pastebėta, kad taikant palaikomąjį gydymą ir nutraukus vaistinių preparatų, kurie galėjo sukelti tokius pokyčius, įskaitant eksenatidą, vartojimą, inkstų funkcijos pokyčiai išnyko.

Sunki virškinimo trakto liga
Pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų su pacientais, sergančiais sunkia virškinimo trakto liga, įskaitant gastroparezę, neatlikta. Šio vaistinio preparato vartojimas dažnai būna susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis virškinimo traktui, įskaitant pykinimą, vėmimą ir viduriavimą. Todėl pacientams, kurie serga sunkia virškinimo trakto liga, šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Ūminis pankreatitas
GLP-1 receptorių agonistų vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Bydureon BCise klinikinių tyrimų metu ūminis pankreatitas pasireiškė 0,4 % pacientų. Gauta spontaninių pranešimų apie ūminį pankreatitą, pasireiškusį vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Taikant palaikomąjį gydymą, pankreatitas praeidavo, tačiau gauta pranešimų apie labai retus nekrozinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Pacientus būtina informuoti, kad būdingas ūminio pankreatito simptomas yra nuolatinis stiprus pilvo skausmas. Įtarus pankreatitą, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti; jei ūminis pankreatitas patvirtinamas, jo vėl pradėti vartoti negalima. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kuriems yra buvęs pankreatitas.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai
Pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacinių formų vartojimas kartu su D-fenilalanino dariniais (meglitinidais) arba alfa gliukozidazės inhibitoriais, dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais arba kitais GLP-1 receptorių agonistais netirtas. Pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido farmacinių formų vartojimas tuo pačiu laiku yra netirtas ir nerekomenduojamas.

Neveiksmingumas vaikams susidarius antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA)
Vaikams didelių ADA titrų susidarymo tikimybė gali būti didesnė negu suaugusiesiems (žr. 4.8 skyrių). Esant didesniam antikūnų titrui, $HbA_{1c}$ atsakas gali būti silpnesnis.

Komercinių antikūnų prieš vaistinį preparatą testų nėra, tačiau jeigu įsitikinama, kad vaistiniai preparatai vartojami drausmingai, bet tikslinė glikemijos kontrolė nepasiekiama, reikia apsvarstyti kitokio diabeto gydymo tikslingumą nepriklausomai nuo nepakankamo veiksmingumo priežasties.

Sąveika su varfarinu

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gauta savanoriškų pranešimų apie INR (angl. *International Normalized Ratio* – tarptautinis normalizuotas santykis) padidėjimą, kartais susijusį su kraujavimu, kartu vartojant varfariną ir eksenatidą (žr. 4.5 skyrių).

Hipoglikemija
Pailginto atpalaidavimo eksenatidą vartojant kartu su sulfonilkarbamidu klinikinių tyrimų metu, padidėjo hipoglikemijos rizika. Be to, klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, vartojant vaistinių preparatų derinius su sulfonilkarbamido grupės preparatu, hipoglikemija pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Kad sumažėtų hipoglikemijos, susijusios su sulfonilkarbamido grupės preparato vartojimu, rizika, reikia pagalvoti apie sulfonilkarbamido grupės preparato dozės sumažinimą.

Greitas kūno svorio mažėjimas
Pacientams, gydytiems eksenatidu, pasireiškė greitas kūno svorio mažėjimas po daugiau kaip 1,5 kg per savaitę. Kūno svorio mažėjimas tokiu greičiu gali sukelti nepalankių pasekmių. Pacientus, kurių svoris greitai mažėja, reikia stebėti dėl tulžies akmenligės požymių ir simptomų.

Gydymo nutraukimas
Baigus vartoti pailginto atpalaidavimo eksenatidą, jis gali veikti toliau, nes eksenatido koncentracija plazmoje mažėja 10 savaičių. Į tai būtina atitinkamai atsižvelgti, pasirenkant kitą vaistinį preparatą ir dozę, nes nepageidaujami reiškiniai ir veiksmingumas bent iš dalies gali išlikti tol, kol sumažėja eksenatido koncentracija.

Aspiracija taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją
Gauta pranešimų apie aspiracijos į plaučius atvejus pacientams, kurie vartojo GLP-1 receptorių agonistus, kuriems buvo taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl prieš atliekant bendrosios nejautros arba gilios sedacijos procedūras reikia atsižvelgti į užsilikusio skrandžio turinio keliamą riziką (žr. 4.8 skyrių).

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sulfonilkarbamidai
Sulfonilkarbamidų dozes gali tekti koreguoti, kadangi padidėja su jais susijusios hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skrandžio išsituštinimas
Tyrimų, kurių metu kaip skrandžio išsituštinimo žymeklis vartotas paracetamolis, rezultatai parodė, kad pailginto atpalaidavimo eksenatido įtaka skrandžio išsituštinimo sulėtėjimui yra menka ir kliniškai reikšmingo absorbcijos greičio ar apimties sumažėjimo kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų nesitikima. Todėl vaistinių preparatų, kurie jautrūs skrandžio išsituštinimo sulėtėjimui, dozės keisti nebūtina.

Valgio metu ar tarp valgių vartojant 1000 mg paracetamolio tabletes po 14 savaičių gydymo pailginto atpalaidavimo eksenatidu, reikšmingų paracetamolio AUC pokyčių, palyginti su kontroliniu laikotarpiu, nepastebėta. Paracetamolio $C_{max}$ sumažėjo 16 % (nevalgius) ir 5 % (pavalgius), o $t_{max}$ pailgėjo nuo maždaug 1 valandos kontroliniu laikotarpiu iki 1,4 valandos (nevalgius) ir 1,3 valandos (pavalgius).

Žemiau pateikiami sąveikos tyrimai atlikti vartojant 10 mikrogramų greito atpalaidavimo eksenatidą, o ne pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacines formas.

Varfarinas
Varfarino pavartojus 35 min. po greito atpalaidavimo eksenatido, jo $t_{max}$ buvo maždaug 2 val. ilgesnis. Kliniškai reikšmingos įtakos $C_{max}$ ar AUC nenustatyta. Gauta savanoriškų pranešimų apie padidėjusį INR kartu vartojant varfariną ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą. Jei pacientas vartoja varfariną ir (arba) kumarolio darinių, tai pradedant gydyti pailginto atpalaidavimo eksenatidu reikia stebėti INR (žr. 4.8 skyrių).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Hidroksimetilgliutarilkoenzimo A reduktazės inhibitoriai
Greito atpalaidavimo eksenatidą pavartojus kartu su vienkartine lovastatino (40 mg) doze, lovastatino AUC ir $C_{max}$ sumažėjo atitinkamai maždaug 40 % ir 28 %, o $t_{max}$ pailgėjo maždaug 4 val., palyginti su vieno lovastatino vartojimu. 30 savaičių placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu greito atpalaidavimo eksenatido vartojimas kartu su HMG CoA reduktazės inhibitoriais nebuvo susijęs su nuolatiniais lipidų sudėties pokyčiais (žr. 5.1 skyrių). Iš anksto nuspręsti keisti dozę nebūtina; tačiau turi būti tinkamai stebima lipidų sudėtis.

Digoksinas ir lizinoprilis
Greito atpalaidavimo eksenatido sąveikos su digoksinu ir lizinopriliu tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingo poveikio $C_{max}$ arba AUC nebuvo, tačiau $t_{max}$ pailgėjo maždaug 2 val.

Etinilestradiolis ir levonorgestrelis
Išgėrus sudėtinio geriamojo kontraceptiko (30 mikrogramų etinilestradiolio ir 150 mikrogramų levonorgestrelio) likus valandai iki greito atpalaidavimo eksenatido, etinilestradiolio ir levonorgestrelio AUC, $C_{max}$ ir $C_{min.}$ nepakito. Geriamojo kontraceptiko išgėrus praėjus 30 minučių po eksenatido dozės pavartojimo, AUC nepakito, bet etinilestradiolio $C_{max}$ sumažėjo 45 %, levonorgestrelio 27-41 %, o $t_{max}$ dėl uždelsto skrandžio ištuštinimo pailgėjo 2-4 val. $C_{max}$ sumažėjimo klinikinė reikšmė yra ribota, todėl geriamųjų kontraceptikų dozavimo keisti nereikia.

Vaikų populiacija
Sąveikos su eksenatidu tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Dėl ilgo pailginto atpalaidavimo eksenatido šalinimo iš organizmo jį vartojančios vaisingos moterys turi taikyti kontracepciją. Šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti likus bent 3 mėn. iki planuojamo nėštumo.

Nėštumas
Reikiamų pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimo nėštumo metu duomenų nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Pailginto atpalaidavimo eksenatido nėštumo metu vartoti negalima, rekomenduojama vartoti insuliną.

Žindymas
Nežinoma, ar eksenatidas išskiriama į žindyvės pieną. Žindymo laikotarpiu pailginto atpalaidavimo eksenatido vartoti negalima.

Vaisingumas
Vaisingumo tyrimų su žmonėmis neatlikta.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jį vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu, pacientams reikia patarti imtis atsargumo priemonių, kad vairuojant ir valdant mechanizmus nepasireikštų hipoglikemija.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Suaugusiesiems klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, susijusių su virškinimo traktu (dažniausiai [8 %] tai buvo pykinimas, kuris turėjo tendenciją silpnėti ir išnykti tęsiant gydymą), galvos skausmas (4 %) ir reakcijos injekcijos vietoje (nežulys [3 %] ir eritema [2 %]). Be to, kartu vartojant sulfonilkarbamidų grupės preparatų, labai dažnai pasireiškė hipoglikemija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

(žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą žemiau). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Bydureon BCise nepageidaujamų reakcijų, nustatytų suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu, dažnis apibendrinamas 1 lentelėje žemiau.

Bydureon BCise klinikinių tyrimų rinkinį sudaro du 3 fazės lyginamaisiais vaistiniais preparatais kontroliuoti 6-12 mėn. suaugusiųjų tyrimai. Be to, į jį įtrauktos tyrimų tolesnio stebėjimo ir tęstinės fazės. Kartu taikytas gydymas vien dieta ir fiziniu krūviu arba jais kartu su metforminu, sulfonilkarbamidais, tiazolidinedionais arba geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų deriniais. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos pailginto atpalaidavimo eksenatido, o ne Bydureon BCise klinikinių tyrimų metu, taip pat įtrauktos į lentelę Nr. 1.

Pailginto atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų metu kartu taikytas gydymas dieta ir fiziniu krūviu, metforminu, sulfonilkarbamidais, tiazolidinedionais, geriamųjų gliukozės koncentracijos mažinančių vaistinių preparatų deriniais arba baziniu insulinu.

Reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Bydureon BCise nepageidaujamos reakcijos, identifikuotos suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu ir pagal spontaninius pranešimus**

| **Organų sistemų grupė ir nepageidaujamos reakcijos terminas** | **Dažnis [1]** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas | Nežinomas |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija | | | | | | X[3] |
| **Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai** | | | | | | |
| Cholecistitas | | | X | | | |
| Cholelitiazė | | | X | | | |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Anafilaksinė reakcija [2] | | | | X | | |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** | | | | | | |
| Hipoglikemija (kartu vartojant sulfonilkarbamidų) [5,6,7] | X | | | | | |
| Hipoglikemija (kartu nevartojant sulfonilkarbamidų) [5,6,7] | | | X | | | |
| Hipoglikemija (kartu vartojant insuliną) [3,4,5] | | X | | | | |
| Sumažėjęs apetitas | | | X | | | |
| Dehidratacija | | | X | | | |
| **Nervų sistemos sutrikimai** | | | | | | |
| Galvos skausmas | | X | | | | |
| Galvos svaigimas | | X | | | | |
| Disgeuzija | | | X | | | |
| Mieguistumas [2] | | | X | | | |
| **Virškinimo trakto sutrikimai** | | | | | | |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pykinimas [5] | | X | | | | |
| Viduriavimas | | X | | | | |
| Vėmimas | | X | | | | |
| Vidurių užkietėjimas | | X | | | | |
| Dispepsija | | X | | | | |
| Refliukso iš skrandžio į stemplę liga | | X | | | | |
| Pilvo pūtimas | | X | | | | |
| Pilvo skausmas | | X | | | | |
| Flatulencija | | | X | | | |
| Ūminis pankreatitas (žr. 4.4 skyrių) | | | X | | | |
| Raugulys [2] | | | X | | | |
| Žarnų obstrukcija [2] | | | X | | | |
| Sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas [10] | | | X | | | |
| **Odos ir poodinio audinio sutrikimai** | | | | | | |
| Dilgėlinė | | | X | | | |
| Hiperhidrozė | | | X | | | |
| Išbėrimas dėmelėmis ar mazgeliais | | | X | | | |
| Niežulys | | | X | | | |
| Alopecija [2] | | | X | | | |
| Angioedema [9] | | | | | | X |
| Injekcijos vietos pūliniai ir celiulitas [9] | | | | | | X |
| **Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai** | | | | | | |
| Pakitusi inkstų funkcija [8] | | | X | | | |
| **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai** | | | | | | |
| Injekcijos vietos niežulys [5] | | X | | | | |
| Injekcijos vietos eritema [5] | | X | | | | |
| Nuovargis | | X | | | | |
| Injekcijos vietos reakcija [5] | | | X | | | |
| Astenija | | | X | | | |
| Injekcijos vietos išbėrimas [5] | | | X | | | |
| Nervingumas [2] | | | | X | | |
| **Tyrimai** | | | | | | |
| Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis [9] (žr. 4.4 skyrių) | | | | | | X |

[1] Dažnis pagrįstas baigtų ilgalaikių saugumo ir veiksmingumo tyrimų (n = 526) duomenimis, išskyrus atvejus, kai nurodyta kitaip. Apima 70 dienų laikotarpį po paskutinės dozės ir tęstinį laikotarpį.
[2] Dažnis pagrįstas 12 baigtų pailginto atpalaidavimo eksenatido ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo tyrimų (n = 2868) duomenimis.
[3] Hipoglikemijos reiškiniai, dėl kurių: 1) išnyko sąmonė, ištiko traukuliai arba koma, praėjusi suleidus gliukagono ar gliukozės ARBA 2) prireikė trečios šalies pagalbos dėl sąmonės sutrikimų arba elgesio, o gliukozės koncentracija iki gydymo buvo < 54 mg/dl (3 mmol/l) ARBA 3) pasireiškė hipoglikemijos simptomų, o gliukozės koncentracija iki gydymo buvo < 54 mg/dl (3 mmol/l).
[4] Dažnis nustatytas 28 savaites (kontroliuojamo gydymo laikotarpiu) tyrus kaip pailginto atpalaidavimo eksenatidas papildo insulino glargino poveikį **(**N = 231).
[5] Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą žemiau.
[6] Dažniai bendrais dviejų 3 fazės klinikinių tyrimų kontroliuojamų periodų duomenimis (n = 410).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

[7] Hipoglikemijos reiškiniai, kai buvo hipoglikemijos simptomų, o gliukozės koncentracija iki gydymo < 54 mg/dl (3 mmol/l).
[8] Įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasunkėjusį lėtinį inkstų nepakankamumą, sutrikusią inkstų funkciją ir padidėjusią kreatinino koncentraciją serume. Žr. 4.4 skyrių.
[9] Spontaninių pranešimų vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą duomenimis (pacientų skaičius nežinomas).
[10] Dažnis pagrįstas 16 baigtų ilgalaikių pailginto atpalaidavimo eksenatido veiksmingumo ir saugumo tyrimų duomenimis (bendras n = 4086).
[11] Dažnis nustatytas remiantis baigtų BYDUREON saugumo ir veiksmingumo tyrimų duomenimis (iš viso n = 3560), įskaitant DURATION 7 ir DURATION 8 tyrimus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
*Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija*
Vaistinį preparatą pateikus į rinką, užfiksuota jo sukeltos trombocitopenijos su nuo eksenatido priklausomais antikūnais prieš trombocitus atvejų suaugusiesiems. Vaistinio preparato sukelta trombocitopenija – tai imuninė reakcija, kurią sukelia nuo vaistinio preparato priklausomi antikūnai, reaguojantys su trombocitais. Šie antikūnai ardo trombocitus dalyvaujant įjautrinančiam vaistiniam preparatui.

*Hipoglikemija*
Sunkios hipoglikemijos reiškinių klinikinių tyrimų metu Bydureon BCise vartojusiems suaugusiesiems neužfiksuota. Bendras lengvos hipoglikemijos dažnis buvo 6,3 %. Kartu vartojant sulfonilkarbamidų, šis dažnis buvo didesnis negu jų kartu nevartojant (atitinkamai 26,1 % ir 0,9 %) (žr. 4.4 skyrių). Kad sumažėtų su sulfonilkarbamidų grupės preparatu susijusi hipoglikemijos rizika, jo dozę galima apgalvotai sumažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą bazinio insulino poveikiui papildyti, pradinės insulino dozės koreguoti nereikėjo. Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą ir bazinį insuliną kartu bei insuliną atskirai, hipoglikemijos epizodų dažnis reikšmingai nesiskyrė. Didžiosios hipoglikemijos epizodų pailginto atpalaidavimo eksenatido ir insulino derinio grupės pacientams neužfiksuota.

*Pykinimas*
Suaugusiesiems dažniausiai užfiksuota virškinimo trakto nepageidaujama reakcija buvo pykinimas. Kontroliuojamu klinikinio tyrimo laikotarpiu lyginant Bydureon BCise su greito atpalaidavimo eksenatidu, pykinimas užfiksuotas atitinkamai 9,6 % ir 20,5 % pacientų. Iš viso abiejų klinikinių tyrimų kontroliuojamu laikotarpiu pykinimas pasireiškė 9,3 % Bydureon BCise vartojusių pacientų. Dauguma pykinimo epizodų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo bei susiję su gydymo pradžia, vėliau pykinimas silpnėdavo.

*Reakcijos injekcijos vietoje*
Bydureon BCise vartojusiems suaugusiesiems reakcijų injekcijos vietoje per 6 kontroliuojamosios tyrimo fazės mėnesius pasireiškė dažniau negu vartojusiems palyginamąjį vaistinį preparatą (24 % palyginus su 4 %).Reakcijos injekcijos vietoje paprastai būdavo lengvos, nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimo dėl jų dažniausiai nereikėdavo. Buvo leidžiama skirti simptominį gydymą tęsiant tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Kiekvieną savaitę reikia švirkšti vis į kitą vietą. Pailginto atpalaidavimo eksenatidą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie injekcijos vietos pūlinius ir celiulitą.

Klinikinių tyrimų metu injekcijų vietose dažnai pastebėta poodinių mazgelių, būdingų poli (D,L-laktidokoglikolido) polimero mikrosferų sudėtyje turinčių farmacinių formų poveikiui. Dauguma atskirų mazgelių netrukdė dalyvauti tyrime ir ilgainiui išnyko.

*Imunogeniškumas*
Dėl galimų baltyminių ir peptidinių vaistinių preparatų imunogeninių savybių vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą organizme gali atsirasti antikūnų prieš jį.

Maždaug 42 % suaugusių pacientų įvairiais tyrimų laikotarpiais susidarė maži, o 32 % – dideli antikūnų prieš eksenatidą titrai. Tiriamųjų, turinčių teigiamus, ypač didelius, antikūnų titrus procentas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

buvo didžiausias vaistinį preparatą vartojus 8-16 savaičių ir ilgainiui mažėdavo. Baigiant tyrimą maždaug 43 % pacientų turėjo mažus, o 14 % – didelius antikūnų prieš eksenatidą titrus. Aplamai glikemijos ($HbA_{1c}$) kontrolė Bydureon BCise vartojusiems pacientams, paskutinio vizito metu turėjusiems mažus antikūnų titrus, buvo panaši kaip antikūnų titrų neturėjusiems (atitinkamai 1,1-1,5 % ir 1,1-1,4 %). Pacientams, paskutinio vizito metu turėjusiems didelius antikūnų prieš eksenatidą titrus, HbA1c atsakas buvo silpnesnis, tačiau HbA1c koncentracijos sumažėjimas (0,6-0,7 %) buvo kliniškai reikšmingas.

Bydureon BCise vartojusiems suaugusiems pacientams, kuriuos buvo galima ištirti dėl antikūnų buvimo (n = 393), galimai imuninių reakcijų injekcijos vietoje (dažniausiai mazgelio susidarymo) dažnis dviejų tyrimų metu buvo maždaug 20 %. Pacientams, kurių organizme antikūnų nerasta, ir turėjusiems mažus antikūnų titrus, šių reakcijų pasireiškė rečiau negu turėjusiems didelius antikūnų titrus (atitinkamai 16 %, 16 % ir 27 %).

*Greitas kūno svorio mažėjimas*
30 savaičių suaugusiųjų tyrimo duomenimis, maždaug 3 % (n = 4/148) pailginto atpalaidavimo eksenatidu gydytų pacientų kūno svoris bent vienu laikotarpiu greitai mažėjo (per 2 apsilankymus užregistruotas daugiau kaip 1,5 kg per savaitę sumažėjęs kūno svoris).

*Širdies susitraukimų padažnėjimas*
Bydureon BCise suaugusiųjų klinikinių tyrimų kontroliuojamu laikotarpiu užfiksuotas širdies susitraukimų padažnėjimas vidutiniškai 2,4 karto per minutę (iki tol jis buvo 74 kartai per minutę). 15 % pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės ir maždaug 5-10 % kitų grupių pacientų širdies susitraukimai padažnėjo vidutiniškai bent 10 kartų.

*Vaikų populiacija*
Paauglių ir vaikų nuo 10 metų klinikinio tyrimo duomenimis, eksenatido saugumo pobūdis jiems yra panašus kaip suaugusiesiems (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų tyrimo metu sunkios hipoglikemijos atvejų neužfiksuota.

Per 24 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį vienam pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientui (1,7 %) ir vienam placebo grupės pacientui (4,3 %) pasireiškė lengva hipoglikemija (apibrėžta kaip ne sunkiosios hipoglikemijos simptomų atvejis, kai gliukozės koncentracija iki epizodo gydymo nesiekė 3 mmol/l [54 mg/dl]). Abu šie pacientai kartu vartojo insuliną.

Kitokių hipoglikemijos atvejų (neatitinkančių nei sunkios, nei lengvos hipoglikemijos kriterijų) tyrėjai užfiksavo 8 pacientams pailginto atpalaidavimo eksenatido grupėje (13,6 %) ir 1 pacientui placebo grupėje (4,3 %). Iš jų 6 pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės ir 1 placebo grupės pacientas kartu vartojo insuliną.

Atliekant vaikų tyrimą bet kuriuo laiku rastas didžiausias antikūnų titras maždaug 29,3 % pacientų buvo mažas (< 625), o maždaug 63,8 % – didelis (≥ 625). Pacientų, kurių antikūnų titras buvo teigiamas, procentas buvo didžiausias maždaug po 12 savaičių. Tyrimui tęsiantis 52 savaites, didelį antikūnų titrą turėjusių pacientų procentas sumažėjo (30,4 %), o turėjusių mažą antikūnų titrą – padidėjo (41,3 %). Esant didesniam antikūnų titrui, $HbA_{1c}$ atsakas gali būti silpnesnis (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Greito atpalaidavimo eksenatido klinikinių tyrimų metu jo perdozavimas pasireikšdavo stipriu pykinimu, stipriu vėmimu ir greitu gliukozės koncentracijos kraujyje mažėjimu. Perdozavimo atveju reikia taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo diabeto, į gliukagoną panašaus peptido 1 (*GLP-1*) analogai, ATC kodas – A10BJ01.

Veikimo mechanizmas
Eksenatidas yra į gliukagoną panašaus peptido 1 (angl., *glucagon-like peptide-1 [GLP-1]*) receptorių agonistas, kuriam būdingi keli į gliukagoną panašaus peptido 1 (*GLP-1*) padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje mažinimo mechanizmai. Eksenatido aminorūgščių seka iš dalies sutampa su žmogaus *GLP*-1 seka. Nustatyta, kad eksenatidas prisijungia prie žinomų žmogaus *GLP-1* receptorių *in vitro* ir juos aktyvina. Veikimo mechanizmas susijęs su cAMF ir (arba) kitoms intraląstelinėmis impulsų perdavimo grandimis.

Eksenatidas didina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos beta ląstelių. Kai gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėja, insulino sekrecija sustoja. Eksenatidą vartojant kartu su metforminu ir (arba) tiazolidindiono preparatu, hipoglikemija pasireiškia ne dažniau nei vartojant placebą kartu su metforminu ir (arba) tiazolidindiono preparatu. Manoma, jog tai gali būti susiję su nuo gliukozės priklausomu insulinotropiniu mechanizmu (žr. 4.4 skyrių).

Eksenatidas slopina gliukagono sekreciją, kuri neproporcingai padidėja pacientų, sergančių 2 tipo diabetu, organizme. Sumažėjus gliukagono koncentracijai, mažėja gliukozės gamyba kepenyse. Vis dėlto eksenatidas nesutrikdo normalaus gliukagono ir kitų hormonų atsako į hipoglikemiją.

Eksenatidas lėtina skrandžio ištuštinimą, todėl mažina ir iš maisto išsiskyrusios gliukozės patekimą į sisteminę kraujotaką.

Eksenatido vartojimas mažina maisto suvartojimą, nes mažina apetitą ir didina sotumo pojūtį.

Farmakodinaminis poveikis
Eksenatidas pagerina gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolę, nes sukelia ilgalaikį gliukozės koncentracijos 2 tipo diabetu sergančių pacientų kraujyje sumažėjimą po valgio ir nevalgius. Kitaip nei natūralus *GLP-1,* pailginto atpalaidavimo eksenatido farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės žmogaus organizme yra tinkamos vartojimui 1 kartą per savaitę.

Eksenatido farmakodinamikos tyrimas parodė pirmosios insulino sekrecijos fazės atsinaujinimą 2 tipo diabetu sergančių pacientų organizme (n = 13) ir antrosios insulino sekrecijos fazės pagerėjimą, reaguojant į iš karto į veną suleistą gliukozės dozę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas
Toliau pateikiami 2 Bydureon BCise ir 6 pailginto atpalaidavimo eksenatido ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenys (juose dalyvavo 1766 suaugę tiriamieji, iš kurių 556 vartojo Bydureon BCise). 53 % tiriamųjų buvo vyrai, 47 % – moterys, 304 tiriamieji (17 %) buvo 65 metų ir vyresni.

Be to, į dvigubai aklą placebu kontroliuojamą kardiovaskulinių (KV) baigčių tyrimą EXSCEL įtraukti 14 752 suaugę tiriamieji, sirgę 2 tipo diabetu ir turėję bet kokią KV riziką (jiems buvo papildytas įprastinis gydymas).

Gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė
*Bydureon BCise*

Vaistinis preparatas neberegistruotas

28 savaičių atviro suaugusiųjų tyrimo metu lygintas Bydureon BCise ir greito atpalaidavimo eksenatido poveikis tiriamiesiems, gydomiems vien diena ir fiziniu krūviu arba jais kartu su stabiliomis geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų dozėmis. Abejų grupių pacientams nustatytas panašus $HbA_{1c}$ koncentracijos, palyginus su pradine, sumažėjimas. Bydureon BCise sumažino $HbA_{1c}$ koncentraciją (palyginus pradinę ir po 28 savaičių) labiau už greito atpalaidavimo eksenatidą (2 lentelė). Visi tiriamieji vartojo šį vaistinį preparatą lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotą 28 savaičių laikotarpį ir 24 savaičių tęstinį laikotarpį. Poveikis $HbA_{1c}$ koncentracijai išliko kliniškai reikšmingas visas 52 savaites, bet grupės, iš pradžių vartojusios Bydureon BCise, pacientams jis ilgainiui iš dalies sumažėjo.

Abejų (Bydureon BCise ir greito atpalaidavimo eksenatido) grupių pacientų kūno svoris po 28 savaičių buvo mažesnis negu iš pradžių (2 lentelė), skirtumas tarp gydymo grupių buvo nereikšmingas. Kūno svoris išliko sumažėjęs ir po 52 savaičių.

**2 lentelė. 28 savaičių Bydureon BCise lyginimo su greito atpalaidavimo eksenatidu (kartu su vien dieta ir fiziniu krūviu arba su jais ir stabiliomis geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų dozėmis) tyrimo duomenys (modifikuota numatytų gydyti pacientų populiacija [1])**

| | **Bydureon BCise 2 mg 1 kartą per savaitę** | **Greito atpalaidavimo eksenatidas 10 mcg 2 kartus per parą** |
|---|---|---|
| **N** | 229 | 146 |
| **Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija (%)** | | |
| Iš pradžių | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SP) [2] | -1,4 (±0,1) | -1,0 (±0,1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas nuo greito atpalaidavimo eksenatido (95 % PI)[2]** | -0,37* (-0,63, -0,10) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ < 7 % [3]** | 49 | 43 |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Iš pradžių | 97 | 97 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (±SP) [2] | -1,5 (±0,3) | -1,9 (±0,4) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas nuo greito atpalaidavimo eksenatido (95 % PI)[2]** | +0,40 (-0,48, 1,28) | |
| **Vidutinis gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l) (±SP) [2]** | -1,8 (±0,2) | -1,3 (±0,3) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas nuo greito atpalaidavimo eksenatido (95 % PI)[2]** | -0,56 (-1,20, 0,08) | |

N – pacientų skaičius grupėje, SP – standartinė paklaida, PI – pasikliautinasis intervalas.
*p reikšmė < 0,01.
[1] Visi randomizuoti pacientai, pavartoję bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę.
[2] Vidurkis mažiausių kvadratų metodu.
[3] LOCF – paskutinė apžiūra.

28 savaičių atviro tyrimo metu (geriamojo vaistinio preparato vartojimas buvo aklas) Bydureon BCise poveikis lygintas su sitagliptino ir placebo tiriamiesiems, kartu vartojusiems ≥ 1500 mg metformino per parą. Po 28 savaičių nustatyta, kad Bydureon BCise sumažino HbA1c koncentraciją, palyginus su pradine, labiau už sitagliptiną ir placebą (3 lentelė).

Tiek Bydureon BCise, tiek sitagliptiną vartojusių pacientų svoris po 28 savaičių buvo mažesnis negu iš pradžių (3 lentelė), skirtumas tarp grupių buvo nereikšmingas.

**3 lentelė. 28 savaičių Bydureon BCise lyginimo su sitagliptinu ir placebu (kartu su metforminu) tyrimo duomenys (modifikuota numatytų gydyti pacientų populiacija [1])**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | **Bydureon BCise2 mg 1 kartą per savaitę** | **Sitagliptinas 100 mg 1 kartą per parą** | **Placebas 1 kartą per parą** |
|---|---|---|---|
| **N** | 181 | 122 | 61 |
| **Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija (%)** | | | |
| Iš pradžių | 8,4 | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SP) [2] | -1,1 (± 0,1) | -0,8 (± 0,1) | -0,4 (± 0,2) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas nuo sitagliptino (95 % PI) [2]** | -0,38* (-0,70, -0,06) | | |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas nuo placebo (95 % PI) [2]** | -0,72** (-1,15, -0,30) | | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ < 7 % [3]** | 43* | 32 | 25 |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Iš pradžių | 89 | 88 | 89 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (±SP) [2] | -1,1 (± 0,3) | -1,2 (± 0,3) | +0,2 (± 0,5) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas nuo sitagliptino (95 % PI) [2]** | +0,07 (-0,73, 0,87) | | |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas nuo placebo (95 % PI) [2]** | -1,27# (-2,34, -0,20) | | |
| **Vidutinis gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius, palyginus su pradine, pokytis (mmol/l) (±SP) [2]** | -1,2 (±0,2) | -0,6 (±0,3) | +0,5 (±0,4) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas nuo sitagliptino (95 % PI) [2]** | -0,56 (-1,21, 0,09) | | |
| **Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas nuo placebo (95 % PI)[2]** | -1,71§ (-2,59, -0,83) | | |

N – pacientų skaičius grupėje, SP – standartinė paklaida, PI – pasikliautinasis intervalas.
* p reikšmė < 0,05, ** p reikšmė < 0,01, # nominali p reikšmė < 0,05, § nominali p reikšmė < 0,001.
[1] Visi randomizuoti pacientai, pavartoję bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę.
[2] Vidurkis mažiausių kvadratų metodu.
[3] LOCF – paskutinė apžiūra.

*Pailginto atpalaidavimo eksenatidas*
Dviejų suaugusiųjų tyrimų metu lygintas 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojimas vieną kartą per savaitę su 5 µg greito atpalaidavimo eksenatido vartojimu du kartus per parą 4 savaites ir vėliau greito atpalaidavimo vartojimu po 10 µg du kartus per parą. Vienas tyrimas truko 24 savaites (n = 252), kitas 30 savaičių (n = 295), vėliau atviru būdu atliktoje pratęsimo fazėje visi pacientai vartojo 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido vieną kartą per savaitę dar 7 metus (n = 258). Abiejų tyrimų duomenimis, abiejose gydymo grupėse stebėtas $HbA_{1c}$ sumažėjimas jau pirmą kartą po gydymo matuojant $HbA_{1c}$ (4-tą arba 6-tą savaitę).

Pailginto atpalaidavimo eksenatidas lėmė statistiškai reikšmingą $HbA_{1c}$ sumažėjimą palyginus su greito atpalaidavimo eksenatidu (4 lentelė).

Nustatytas kliniškai reikšmingas pailginto atpalaidavimo ir greito atpalaidavimo eksenatido poveikis $HbA_{1c}$, nepriklausomai nuo pagrindinio diabeto gydymo abiejuose tyrimuose.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Šių dviejų tyrimų metu pailginto atpalaidavimo eksenatido grupėje, palyginti su greito atpalaidavimo eksenatido grupe, kliniškai ir statistiškai reikšmingai daugiau tiriamųjų $HbA_{1c}$ sumažėjo iki ≤ 7 % arba < 7 % (atitinkamai p < 0,05 ir p ≤ 0,0001).

Tiek pailginto, tiek greito atpalaidavimo eksenatidą vartojusių pacientų kūno svoris, palyginti su pradiniu, sumažėjo, bet skirtumai tarp dviejų gydymo grupių buvo nereikšmingi.

Nekontroliuojamojo tyrimo tęsinio metu įvertinamos būklės pacientams, kurie po 30 savaičių greito atpalaidavimo eksenatidą pakeitė 1 kartą per savaitę leidžiamu pailginto atpalaidavimo eksenatidu (n = 121), HbA1c koncentracija (palyginus su pradine) po 52 savaičių buvo sumažėjusi tiek pat kiek vartojusiems pailginto atpalaidavimo eksenatido (2 %). Visiems pacientams, baigusiems nekontroliuojamojo 7 metų tyrimo tęsinį (n = 122 iš 258 į jį įtrauktų), HbA1c koncentracija po 52-os savaitės palaipsniui didėjo, bet po 7 metų išliko 1,5 % mažesnė už pradinę. Šių pacientų kūno svoris visus 7 metus išliko stabilus.

**4 lentelė. Dviejų pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido palyginimo tyrimų rezultatai kartu taikius gydymą vien dieta ir fiziniu krūviu, metforminu ir (ar) sulfonilkarbamidu arba metforminu ir (ar) tiazolidindionu (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| **24 savaičių tyrimas** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **10 µg greito atpalaidavimo eksenatido** |
|---|---|---|
| **n** | 129 | 123 |
| **Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija (%)** | | |
| Iš pradžių | 8,5 | 8,4 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SP) | -1,6 (±0,1)** | -0,9 (±0,1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradine, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,67 (-0,94, -0,39) ** | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ < 7 %** | 58 | 30 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l) ( ± SP)** | -1,4 (±0,2) | -0,3 (±0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Iš pradžių | 97 | 94 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SP) | -2,3 (±0,4) | -1,4 ( ± 0,4) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -0,95 (-1,91, 0,01) | |
| **30 savaičių tyrimas** | | |
| **N** | 148 | 147 |
| **Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija (%)** | | |
| Pradinė | 8,3 | 8,3 |
| Pokytis palyginus su pradine ( ± SP) | -1,9 (±0,1)* | -1,5 (±0.1) |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradine, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,33 (-0,54, -0,12) * | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 73 | 57 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l) ( ± SP)** | -2,3 (±0,2) | -1,4( ±0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Iš pradžių | 102 | 102 |
| Pokytis palyginus su pradiniu ( ± SP) | -3,7 (±0,5) | -3,6 (±0,5) |
| Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, **skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -0,08 (-1,29, 1,12) | |

SP – standartinė paklaida, PI – pasikliautinasis intervalas, * p < 0,05, **p < 0,0001.

Atliktas 26 savaičių tyrimas pailginto atpalaidavimo eksenatido 2 mg ir insulino glargino 1 kartą per parą poveikiui suaugusiesiems palyginti. Palyginus su insulinu glarginu, pailginto atpalaidavimo

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eksenatidas labiau sumažino $HbA_{1c}$ koncentraciją, reikšmingai sumažino kūno svorį ir buvo susijęs su mažiau hipoglikemijos reiškinių (5 lentelė).

**5 lentelė. 26 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido lyginimo su insulinu glarginu tyrimo rezultatai kartu taikius gydymą vien metforminu arba metformino ir sulfonilkarbamido deriniu (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **Insulinas glarginas** [1] |
|---|---|---|
| **N** | 233 | 223 |
| **Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija (%)** | | |
| Pradinis | 8,3 | 8,3 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -1,5 ( ± 0,1)* | -1,3 ( ± 0,1)* |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)** | -0,16 (-0,29, -0,03)* | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c}$ < 7 %** | 62 | 54 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l) ( ± SP)** | -2,1 ( ± 0,2) | -2,8 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Iš pradžių | 91 | 91 |
| Pokytis palyginus su pradiniu ( ± SP) | -2,6 ( ± 0,2) | +1,4 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp dviejų gydymo būdų (95 % PI)** | -4,05 (-4,57, -3,52) * | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * $p < 0,05$.

[1] Insulinas glarginas dozuojamas iki numatytosios 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl) gliukozės koncentracijos. Vidutinė insulino glargino dozė gydymo pradžioje buvo 10,1 VV per parą ir padidinta iki 31,1 VV per parą insulinu glarginu gydytiems pacientams.

156 savaičių duomenys atitiko anksčiau užfiksuotus tarpiniame 26 savaičių protokole. Pailginto atpalaidavimo eksenatido vartojusių pacientų glikemijos ir svorio kontrolė buvo nuolat ir reikšmingai geresnė, negu vartojusių insuliną glarginą. Saugumo duomenys per 156 savaites atitiko saugumo duomenis, užfiksuotus per 26 savaites.

Dvigubai aklo 26 savaičių tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis suaugusiesiems lygintas su didžiausių sitagliptino ir pioglitazono paros dozių poveikiu kartu vartojant metforminą. Visose gydymo grupėse nustatytas reikšmingas $HbA_{1c}$ sumažėjimas, palyginti su pradiniu. Pagal $HbA_{1c}$ pokytį, palyginti su pradiniu, pailginto atpalaidavimo eksenatidas buvo pranašesnis ir už sitagliptiną, ir už pioglitazoną.

Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, kūno svoris sumažėjo reikšmingai labiau negu vartojant sitagliptiną. Pioglitazoną vartojusių pacientų kūno svoris padidėjo (6 lentelė).

**6 lentelė. Vieno 26 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido lyginimo su sitagliptinu ir su pioglitazonu tyrimo rezultatai kartu vartojus metforminą (numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido** | **100 mg sitagliptino** | **45 mg pioglitazono** |
|---|---|---|---|
| **N** | 160 | 166 | 165 |
| **Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija (%)** | | | |
| Iš pradžių | 8,6 | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis palyginus su pradine ( ± SP) | -1,6 ( ± 0,1)* | -0,9 ( ± 0,1)* | -1,2 ( ± 0,1)* |
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su sitagliptinu** | -0,63 ( -0,89, -0,37)** | | |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Vidutinis pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su pioglitazonu** | -0,32 (-0,57, -0,06)* | | |
| **Pacientai (%), kurie pasiekė $HbA_{1c} \leq 7$ %** | 62 | 36 | 49 |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis (mmol/l) ( ± SP)** | -1,8 ( ± 0,2) | -0,9 ( ± 0,2) | -1,5 ( ± 0,2) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Pradinis | 89 | 87 | 88 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu ( ± SP) | -2,3 ( ± 0,3) | -0,8 ( ± 0,3) | +2,8 ( ± 0,3) |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su sitagliptinu** | -1,54 (-2,35, -0,72)* | | |
| **Vidutinis svorio pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI), palyginti su pioglitazonu** | -5,10 (-5,91, -4,28)** | | |

SP = standartinė paklaida, PI = pasikliautinasis intervalas, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$.

28 savaičių dvigubai koduoto tyrimo metu lygintas pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio, vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino poveikis suaugusiesiems, kartu vartojantiems metforminą. Visų tirtų grupių HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo. Pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio grupės pacientams HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo labiau negu vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino grupės (žr. 7 lentelę).

Sudėtinis gydymas pailginto atpalaidavimo eksenatidu ir dapagliflozinu sukėlė reikšmingai didesnį kūno svorio sumažėjimą negu bet kuris iš šių vaistinių preparatų atskirai (žr. 7 lentelę).

**7 lentelė. 28 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido ir dapagliflozino derinio poveikio lyginimo su vien pailginto atpalaidavimo eksenatido ir vien dapagliflozino poveikiu tyrimas (kartu vartotas metforminas, pateikiami numatytų gydyti pacientų duomenys)**

| **Rodiklis** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą** | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + placebas 1 kartą per parą** | **10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą + placebas kas savaitę** |
|---|---|---|---|
| **N** | **228** | **227** | **230** |
| **Vidutinė HbA1c koncentracija (%)** | | | |
| Iš pradžių | 9,3 | 9,3 | 9,3 |
| Pokytis palyginus su pradine (±SE) [a] | -2,0 (±0,1) | -1,6 (±0,1) | -1,4 (±0,1) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI) | | -0,38* (-0,63, -0,13) | -0,59** (-0,84, -0,34) |
| **Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)** | **45** | **27** | **19** |
| **Vidutinis gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis, palyginus su** | **-3,7 (±0,2)** | **-2,5 (±0,2)** | **-2,7 (±0,2)** |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | | |
|---|---|---|---|
| **pradine (mmol/l) (±SE)** [a] | | | |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI) | | -1,12** (-1,55, -0,68) | -0,92** (-1,36, -0,49) |
| Vidutinis gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio pokytis, palyginus su pradine (mmol/l) (±SE) [a] | -4,9 (±0,2) | -3,3 (±0,2) | -3,4 (±0,2) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI) | | -1,54** (-2,10, -0,98) | -1,49** (-2,04, -0,93) |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | | |
| Iš pradžių | 92 | 89 | 91 |
| Pokytis palyginus su pradiniu [a] | -3,6 (±0,3) | -1,6 (±0,3) | -2,2 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI) | | -2,00** (-2,79, -1,20) | -1,33** (-2,12, -0,55) |

N – pacientų skaičius, PI – pasikliautinasis intervalas

[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), savaitę bei gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį.

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

Visos p reikšmės yra koreguotos atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir atvejai, kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

28 savaičių dvigubai aklo suaugusiųjų tyrimo metu gydymas vien insulinu glarginu arba jo deriniu su metforminu buvo papildytas pailginto atpalaidavimo eksenatidu arba placebu. Insulinas glarginas dozuotas taip, kad gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius būtų 4,0-5,5 mmol/l (72-99 mg/dl). Po 28 savaičių nustatyta, kad pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis $HbA_{1c}$ koncentracijai (palyginus su pradine) buvo palankesnis už placebo (8 lentelė).

Po 28 savaičių nustatyta, kad kūno svorį mažinantis pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikis buvo palankesnis už placebo (8 lentelė).

**8 lentelė. 28 savaičių pailginto atpalaidavimo eksenatido ir placebo lyginimo tyrimo duomenys (kartu vartotas vien insulinas glarginas arba kartu insulinas glarginas ir metforminas) (numatyti gydyti pacientai)**

| | **Pailginto atpalaidavimo eksenatidas 2 mg + insulinas glarginas** [a] | **Placebas + insulinas glarginas** [a] |
|---|---|---|
| **N** | 230 | 228 |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | | |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ vidurkis (%)** | | |
| Pradinis | 8,5 | 8,5 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -1,0 (±0,1) | -0,2 (±0,1) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -0,74* (-0,94, -0,54) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 7 % [c]** | **33*** | **7** |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradinis | 94 | 94 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -1,0 (±0,3) | 0,5 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -1,52* (-2,19, -0,85) | |
| **Gliukozės koncentracijos plazmoje 2 val. po valgio pokytis palyginus su pradine (mmol/l) (± SE) [b,d]** | -1,6 (±0,3) | -0,1 (±0,3) |
| Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas tarp gydymo grupių (95 % PI) | -1,54* (-2,17, -0,91) | |

N – kiekvienos grupės pacientų skaičius, SE – standartinė paklaida, PI – pasikliautinasis intervalas, * p < 0,001 (koreguota atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą).

a. Vidutinės insulino paros dozės LS vidurkio pokytis pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams buvo 1,6 vieneto, placebo grupės – 3,5 vieneto.

b. Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), pradinį sulfonilkarbamidų vartojimą, savaitę bei gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį. Gliukozės koncentracijos plazmoje 2 val. po valgio absoliutus pokytis po 28 savaičių modeliuotas panašiai naudojant ANCOVA.

c. Visi pacientai, kurių galutiniai duomenys negauti, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

d. Po standartinio maisto toleravimo mėginio.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

Kardiovaskulinio poveikio vertinimas

EXSCEL buvo pragmatinis kardiovaskulinių (KV) baigčių tyrimas, kuriame dalyvavo 2 tipo diabetu sirgę suaugę pacientai, turėję bet kokią KV riziką. Iš viso 14 752 pacientai randomizuoti santykiu 1:1 vartoti 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido 1 kartą per parą arba placebą įprastiniam gydymui, kurio sudėtyje galėjo būti SGLT2 inhibitorių, papildyti. Pacientai buvo stebimi įprastinės klinikinės praktikos sąlygomis (stebėjimo trukmės mediana buvo 38,7 mėn., gydymo trukmės mediana – 27,8 mėn.). Tyrimo pabaigoje žinota, ar yra gyvi 98,9 % pailginto atpalaidavimo eksenatido ir 98,8 % placebo grupės pacientų. Įtraukiant į tyrimą, pacientų vidutinis amžius buvo 62 metai (8,5 % buvo 75 metų ir vyresni). Maždaug 62 % pacientų buvo vyrai. Vidutinis tiriamųjų KMI buvo 32,7 kg/m$^2$, jie sirgo diabetu vidutiniškai 13,1 metų. Vidutinė $HbA_{1c}$ koncentracija buvo 8,1 %. 49,3 % pacientų inkstų funkcija buvo lengvai sutrikusi (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] – nuo ≥ 60 iki ≤ 89 ml/min./1,73 m$^2$), 21,6 % – vidutiniškai sutrikusi (aGFG – nuo ≥ 30 iki ≤ 59 ml/min./1,73 m$^2$). 26,9 % iš visų pacientų anksčiau nebuvo patyrę KV komplikacijų, o 73,1 % buvo patyrę bent vieną.

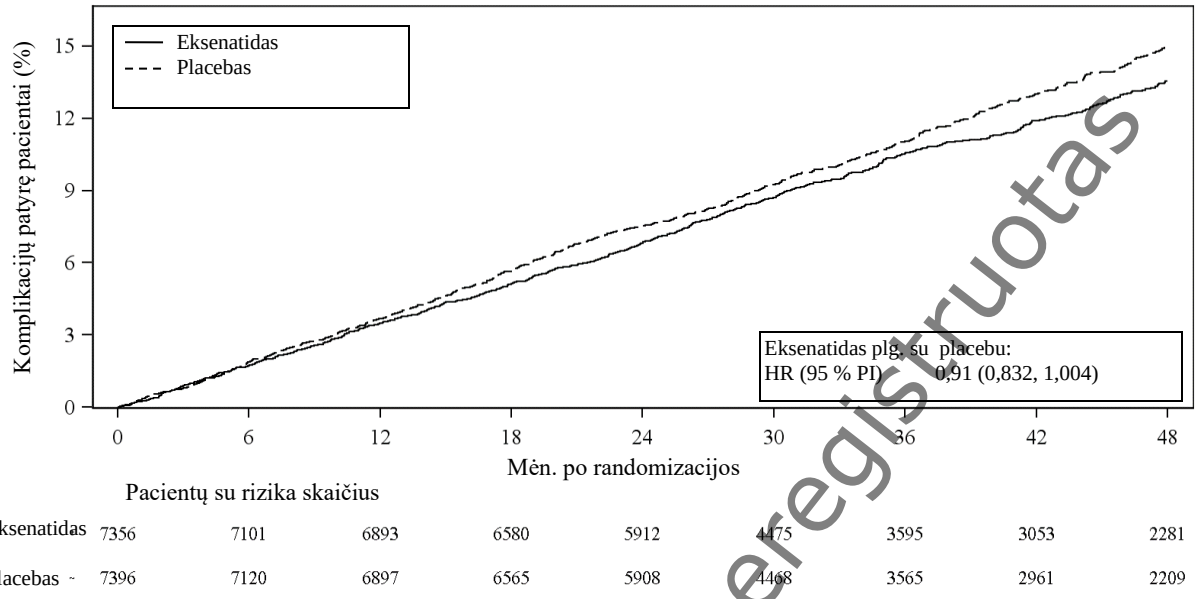
Pagrindinė EXSCEL tyrimo saugumo (ne prastesnio poveikio) ir veiksmingumo (geresnio poveikio) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmosios patvirtintos didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos (angl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE), t.y. kardiovaskulinės (KV) mirties, nemirtino miokardo infarkto (MI) arba nemirtino insulto. Pradinė antrinė vertinamoji baigtis buvo mirštamumas dėl visų priežasčių.

Įprastiniam gydymui papildyti vartotas pailginto atpalaidavimo eksenatidas, palyginus su placebu, nepadidino 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų kardiovaskulinės rizikos (HR – 0,91, 95 % PI – nuo 0,832 iki 1,004, ne prastesnio poveikio P < 0,001) (žr. 1 pav.). Iš anksto numatytos EXSCEL tyrimo pogrupių analizės duomenimis, pacientams, kurių pradinis aGFG ≥ 60 ml/min,/1,73 m$^2$ MACE HR buvo 0,86 (95 % PI – nuo 0,77 iki 0,97), o pacientams, kurių pradinis aGFG < 60 ml/min./1,73 m$^2$

Vaistinis preparatas neberegistruotas

– 1,01 (95 % PI – nuo 0,86 iki 1,19). Pagrindinės sudėtinės ir antrinių kardiovaskulinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikiami 2 pav.

**1 pav. Laikas iki pirmosios patvirtintos MACE (numatyti gydyti pacientai)**

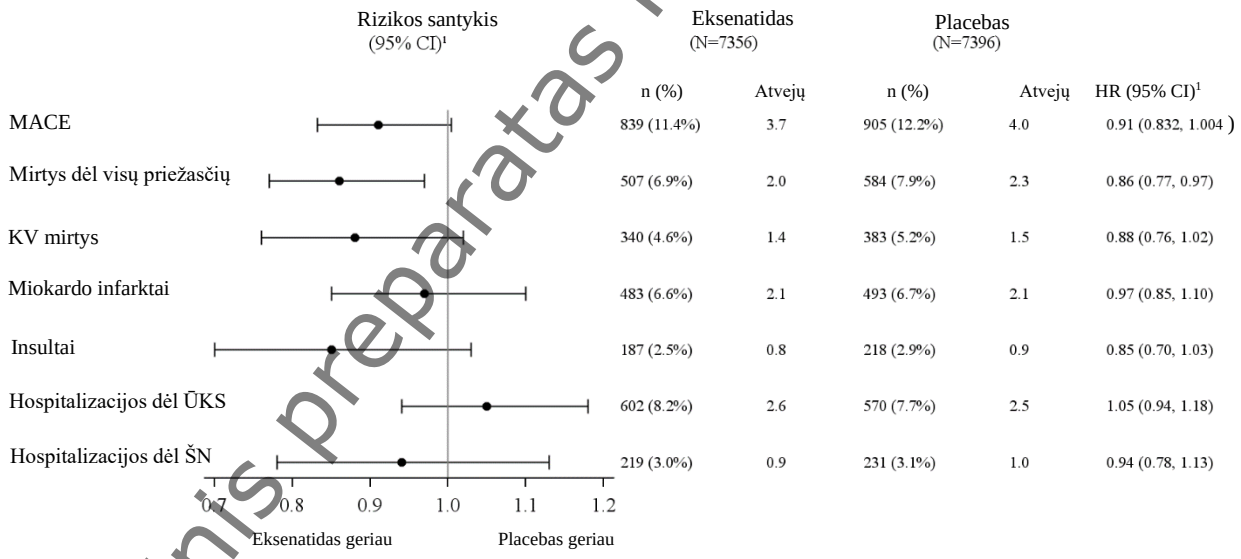



Pacientų su rizika skaičius

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eksenatidas | 7356 | 7101 | 6893 | 6580 | 5912 | 4475 | 3595 | 3053 | 2281 |
| Placebas | 7396 | 7120 | 6897 | 6565 | 5908 | 4468 | 3565 | 2961 | 2209 |

HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, PI – pasikliaustinasis intervalas

**2 pav.Forest intervalai: pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė (numatyti gydyti pacientai)**




ŪKS – ūminiai koroniariniai sindromai, PI – pasikliautinasis intervalas, KV – kardiovaskuliniai, ŠN – širdies nepakankamumas, HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis, MACE (angl. *major adverse cardiac event*) – didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos, MI – miokardo infarktas, n – komplikaciją patyrusių pacientų skaičius, N – pacientų skaičius gydymo grupėje.

[1] HR (aktyvus gydymas / placebas) ir PI apskaičiuoti naudojant Cox proporcingos rizikos regresijos modelį stratifikavus pagal anksčiau buvusias KV komplikacijas (vienintelis nagrinėtas kintamasis buvo gydymo grupė).

Pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams papildomų vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos poreikis buvo 33 % mažesnis (pagal ekspoziciją koreguotas jo dažnis – 10,5 per 100 paciento metų) negu placebo (pagal ekspoziciją koreguotas jo dažnis – 15,7 per 100 paciento metų). Tyrimo metu nustatyta sumažėjusi $HbA_{1c}$ koncentracija (pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientams bendrai paėmus ji buvo 0,53 % mažesnė negu placebu).

Kūno svoris

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacinių formų tyrimų metu nustatytas kūno svorio, palyginti su pradiniu, sumažėjimas. Jis užfiksuotas nepriklausomai nuo pykinimo atsiradimo, tačiau pacientų, kuriems pasireiškė pykinimas, grupei svoris sumažėjo labiau (pacientų, kuriems pasireiškė pykinimas svoris sumažėjo vidutiniškai nuo -1,9 kg iki -5,2 kg, o kuriems jis nepasireiškė – nuo -1 kg iki -2,9 kg).

Gliukozės koncentracija plazmoje (serume)
Vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą, reikšmingai sumažėjo gliukozės koncentracija plazmoje (serume) nevalgius, toks sumažėjimas anksčiausiai pastebėtas po 4 savaičių. Placebu kontroliuoto derinio su insulinu glarginu tyrimo metu gliukozės koncentracija nevalgius pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientų plazmoje, palyginus su pradine, po 28 savaičių buvo sumažėjusi 0,7 mmol/l, placebo – 0,1 mmol/l. Be to, pastebėtas papildomas koncentracijų po valgio sumažėjimas. Vartojant abi pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacines formas, gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius išliko sumažėjusi visas 52 savaites.

Beta ląstelių funkcija
Klinikinių pailginto atpalaidavimo eksenatido tyrimų duomenys rodo beta ląstelių funkcijos pagerėjimą, nustatytą taikant tokias priemones, kaip homeostazės modelio įvertinimą (angl., *the homeostasis model assessments [HOMA-B]*). Poveikis beta ląstelių funkcijai išliko visas 52 savaites.

Kraujospūdis
Pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacinių formų tyrimų metu nustatytas sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas nuo 0,8 mmHg iki 4,7 mmHg. 30 savaičių lyginimo su greito atpalaidavimo eksenatidu tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatidas sumažino sistolinį kraujospūdį, palyginus su pradiniu, 4,1 ± 1,1 mmHg, o greito atpalaidavimo eksenatidas – 3,4 ± 1,1 mmHg, sumažėjimų skirtumas buvo nereikšmingas. Kraujospūdžio pagerėjimas išsilaikė 52 savaites.

Placebu kontroliuoto derinio su insulinu glarginu tyrimo metu pailginto atpalaidavimo eksenatido grupės pacientų sistolinis kraujospūdis, palyginus su pradiniu, po 28 savaičių buvo sumažėjęs 2,6 mmHg, placebo – 0,7 mmHg.

Sudėtinis gydymas pailginto atpalaidavimo eksenatidu ir dapagliflozinu sumažino sistolinį kraujospūdį praėjus 28 savaitėms reikšmingai labiau (4,3±0,8 mm Hg) negu vien pailginto atpalaidavimo eksenatidas (1,2±0,8 mm Hg, $p < 0,01$) ar vien dapagliflozinas (1,8±0,8 mm Hg, $p < 0,05$).

Lipidų koncentracija nevalgius
Pailginto atpalaidavimo eksenatido farmacinės formos nedarė nepalankaus poveikio lipidų rodmenims.

Vaikų populiacija
Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo, lygiagrečių grupių tyrimo metu palygintas pailginto atpalaidavimo eksenatido 2 mg kartą per savaitę ir placebo veiksmingumas ir saugumas vaikams nuo 10 metų ir paaugliams, sergantiems 2 tipo diabetu, gydomais vien tik dieta ir fiziniu krūviu arba jais kartu su stabilia geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto ir (arba) insulino doze. Po 24 savaičių nustatytas prailginto atpalaidavimo eksenatido pranašumas prie placebą pagal HbA1c koncentracijos sumažėjimą (9 lentelė).

**9 lentelė. 24 savaičių tyrimo duomenys lyginant pailginto atpalaidavimo eksenatido ir placebo poveikį paaugliams ir vaikams nuo 10 metų (numatyti gydyti pacientai)**

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę** | **Placebas kas savaitę** |
|---|---|---|
| **Numatyta gydyti populiacija (N)** | 58 | 24 |
| **$HbA_{1c}$ vidurkis (%)** | | |
| Pradžioje | 8,11 | 8,22 |

Vaistinis preparatas neberegistruotas

| | **2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę** | **Placebas kas savaitę** |
|---|---|---|
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -0,36 (0,18) | 0,49 (0,27) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [a] | -0,85 (-1,51, -0,19)* | |
| **Vidutinė gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius (mmol/l)** | | |
| Pradžioje | 9,24 | 9,08 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) [b] | -0,29 (0,424) | 0,91 (0,63) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [b] | -1,2 (-2,72, 0,32) | |
| **Vidutinis kūno svoris (kg)** | | |
| Pradžioje | 100,33 | 96,96 |
| Pokytis palyginus su pradiniu (± SE) | -0,59 (0,67) | 0,63 (0,98) |
| Vidutinis skirtumas nuo placebo grupės, palyginus su pradiniu (95 % PI) [b] | -1,22 (-3,59, 1,15) | |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 7 %** [c] | 31 % | 8,3 % |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ ≤ 6,5 %** | 19 % | 4,2 % |
| **Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c}$ < 6,5 %** | 19 % | 4,2 % |

*p = 0,012

[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis skirtumai kiekvieno vizito metu sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymo grupę, regioną, vizitą, gydymo grupę sąryšyje su vizitu, pradinę HbA1c koncentraciją ir pradinę HbA1c koncentraciją sąryšyje su vizitu kaip fiksuotus faktorius naudojant nestruktūruotą kovariacijos matricą.

[b] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis skirtumai kiekvieno vizito metu sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymo grupę, regioną, vizitą, gydymo grupę sąryšyje su vizitu, pradinę reikšmę, HbA1c koncentracijos kategoriją atliekant skriningą (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %) ir pradinę reikšmę sąryšyje su vizitu kaip fiksuotus faktorius naudojant nestruktūruotą kovariacijos matricą.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Eksenatido absorbcijos savybės atspindi pailginto atpalaidavimo eksenatido formos pailginto atpalaidavimo savybes. Kai tik patenka į sisteminę kraujotaką, eksenatido pasiskirstymas ir eliminacija iš sisteminės kraujotakos atitinka žinomas farmakokinetines savybes (kaip aprašyta šiame skyriuje).

Absorbcija
Vieną kartą per savaitę vartojant 2 mg Bydureon BCise, vidutinė eksenatido koncentracija per 2 savaites pasidarė didesnė už mažiausią veiksmingą (apie 50 pg/ml), o iki 8-os savaitės pabaigos palaipsniui pasiekė vidutinę. Vėliau laikėsi maždaug 153-208 pg/ml eksenatido koncentracija. Tai rodo, kad pasiekta pusiausvyros apykaita. Dozuojant vaistinį preparatą vieną kartą per savaitę, palaikomos eksenatido pusiausvyros apykaitos koncentracijos su minimaliais didžiausių ir mažiausių koncentracijų svyravimais nuo šios vidutinės gydomosios koncentracijos.

Pasiskirstymas
Vidutinis tariamasis po oda suleistos vienos eksenatido dozės pasiskirstymo tūris yra 28 l.

Biotransformacija ir eliminacija
Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad eksenatidas eliminuojamas daugiausiai glomerulų filtracijos ir vėliau vykstančios proteolizės būdu. Vidutinis tariamasis eksenatido klirensas yra 9 l/val. Šios farmakokinetinės eksenatido savybės nepriklauso nuo dozės. Baigus vartoti pailginto atpalaidavimo

Vaistinis preparatas neberegistruotas

eksenatidą, maždaug po 10 savaičių vidutinės eksenatido koncentracijos plazmoje tapo mažesnės už minimalias išmatuojamas.

Ypatingos populiacijos
*Sutrikusi inkstų funkcija*
Bydureon BCise vartojusiems pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi (apskaičiuotas GFG – 30-89 ml/min./1,73m$^2$), kliniškai reikšmingų eksenatido pusiausvyros koncentracijos ar toleravimo skirtumų, palyginus su turinčiais normalią inkstų funkciją, nenustatyta.

*Sutrikusi kepenų funkcija*
Farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija nepakankama, neatlikta. Eksenatidas iš organizmo šalinamas daugiausiai per inkstus, todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas turėtų įtakos eksenatido koncentracijoms kraujyje.

*Lytis, rasė ir kūno svoris*
Lytis, rasė ir kūno masė kliniškai reikšmingos įtakos eksenatido farmakokinetikai nedaro.

*Senyvi žmonės*
Duomenys apie senyvus pacientus yra riboti, bet nerodo žymių eksenatido ekspozicijos pokyčių senstant iki maždaug 75 metų.

Greito atpalaidavimo eksenatido farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo 2 tipo diabetu sergantys pacientai, duomenimis, vartojant eksenatidą (10 µg), vidutinis AUC 15 senyvų 75-85 metų pacientų, palyginti su 15 pacientų, kurių amžius 45-65 metai, organizme padidėjo 36 %, greičiausiai dėl sumažėjusios inkstų funkcijos senyvų pacientų grupėje (žr. 4.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*
Populiacinė farmakokinetikos paauglių ir vaikų nuo 10 metų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusių mažą ADA titrą, organizme analizė parodė panašią kaip suaugusiesiems eksenatido ekspoziciją vartojant pailginto atpalaidavimo eksenatidą (2 mg).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų pailginto ir greito atpalaidavimo eksenatido farmacinių formų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms ir pelėms, paveiktoms ilgo veikimo GLP-1 receptorių agonistais, užfiksuota skydliaukės navikų. 2 metų trukmės pailginto atpalaidavimo eksenatido kancerogeniškumo žiurkėms tyrimo metu nuo dozių, sukėlusių ≥ 2 kartus didesnę negu žmonėms sisteminę ekspoziciją (pagal AUC), padažnėjo C ląstelių adenomos ir C ląstelių karcinomos. Šių radinių klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Eksenatido tyrimų su gyvūnais duomenys nepalankaus poveikio vaisingumui nerodo. Vartojant dideles eksenatido dozes, pasireiškė poveikis griaučiams ir sulėtėjo vaisiaus bei naujagimio augimas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

*Milteliai*
Poli (D,L-laktidokogliukolidas)
Sacharozė

*Tirpiklis*
Vidutinės grandinės trigliceridai

Vaistinis preparatas neberegistruotas

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Prieš vartojimą švirkštiklius galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būdų apsaugotas nuo šviesos.
Švirkštiklius reikia laikyti horizontalioje padėtyje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Suspensija supakuota 2 ml I tipo stiklo užtaise. Jos vienas galas užplombuotas bromobutilinės gumos plomba-dangteliu, kitame yra bromobutilinės gumos stūmoklis. Gatavą vaistinį preparatą sudaro suspensija užpildytas užtaisas švirkštiklyje. Švirkštiklis turi integruotą adatą.

Pakuotėje yra 4 vienos dozės užpildyti švirkštikliai (BCise). Dauginėje pakuotėje yra 12 (3 pakuotės po 4) vienos dozės užpildytų švirkštiklių (BCise).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštiklis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Pacientus ir jų globėjus turi apmokyti sveikatos priežiūros specialistai.

Išėmę švirkštiklį BCise iš šaldytuvo, bent 15 min. prieš injekciją palaikykite jį horizontalioje padėtyje, o paskui stipriai pakratykite suspensiją bent 15 sekundžių, kad išsimaišytų. Prieš vartodami suspensiją apžiūrėkite. Galima vartoti tik lygiai išmaišytą, baltą arba balkšvą drumstą suspensiją. Švirkštiklio langelio šonuose, dugne ir viršuje turi nesimatyti balto vaisto. Pilnai išmaišius suspensiją, reikia nedelsiant atlikti visus likusius ruošimo veiksmus ir suleisti ją po oda. Daugiau informacijos apie suspensiją ir jos vartojimą žiūrėkite pakuotės lapelyje ir vartojimo instrukcijoje.

Reikia paaiškinti pacientui, kad po kiekvienos injekcijos švirkštiklį saugiai išmestų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/005-006

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. birželio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. vasario 18 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**II PRIEDAS**

**A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše, įskaitant visus papildymus), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**A. ŽENKLINIMAS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (4 vienkartinės dozės rinkiniai)**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
eksenatidas

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 2 mg eksenatido.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
**Milteliai**
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

**Tirpiklis**
karmeliozės natrio druska
natrio chloridas
polisorbatas 20
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
dinatrio fosfatas heptahidratas
injekcinis vanduo

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 4 vienkartinės dozės rinkiniai.
1 vienkartinės dozės rinkinyje yra:
1 flakonas su 2 mg eksenatido;
1 užpildytas švirkštas su 0,65 ml tirpiklio;
1 flakono jungtis;
2 injekcinės adatos.

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Šio vaisto dozę ruoškite ir švirkškite, laikydamiesi nurodymų vartotojui.
Leisti po oda.
Iš Bydureon miltelių ir tirpiklio paruoštą suspensiją reikia suleisti nedelsiant.
Vieną kartą per savaitę.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą rinkinį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/001

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ, GRUPINĖ PAKUOTĖ (3 X 4 VIENKARTINĖS DOZĖS RINKINIAI) BE MĖLYNOJO LAUKELIO**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
eksenatidas

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 2 mg eksenatido.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
**Milteliai**
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

**Tirpiklis**
karmeliozės natrio druska
natrio chloridas
polisorbatas 20
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
dinatrio fosfatas heptahidratas
injekcinis vanduo

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
3 x (4 vienkartinės dozės rinkiniai) sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 4 vienkartinės dozės rinkiniai.
1 vienkartinės dozės rinkinyje yra:
1 flakonas su 2 mg eksenatido;
1 užpildytas švirkštas su 0,65 ml tirpiklio;
1 flakono jungtis;
2 injekcinės adatos.

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Šio vaisto dozę ruoškite ir švirkškite, laikydamiesi nurodymų vartotojui.
Leisti po oda.
Iš Bydureon miltelių ir tirpiklio paruoštą suspensiją reikia suleisti nedelsiant.
Vieną kartą per savaitę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą rinkinį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/002

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS (3 X 4 VIENKARTINĖS DOZĖS RINKINIAI) IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU LAUKELIU**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
eksenatidas

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 2 mg eksenatido.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
**Milteliai**
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

**Tirpiklis**
karmeliozės natrio druska
natrio chloridas
polisorbatas 20
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
dinatrio fosfatas heptahidratas
injekcinis vanduo

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
3 x (4 vienkartinės dozės rinkiniai) sudėtinė pakuotė. Atskirai neparduodama.

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Šio vaisto dozę ruoškite ir švirkškite, laikydamiesi nurodymų vartotojui.
Leisti po oda.
Iš Bydureon miltelių ir tirpiklio paruoštą suspensiją reikia suleisti nedelsiant.
Vieną kartą per savaitę.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą rinkinį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/002

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Bydureon 2 mg milteliai injekcinei suspensijai
eksenatidas
s.c.

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 mg

## 6. KITA

AstraZeneca AB

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**TIRPIKLIO ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Bydureon tirpiklis

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,65 ml

## 6. KITA

AstraZeneca AB

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ (4 VIENOS DOZĖS UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ PAKUOTĖ)**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai užpildytame švirkštiklyje
eksenatidas

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg eksenatido. Pagaminus suspensiją, suleidžiama 2 mg/0,65 ml dozė.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
**Milteliai**
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

**Tirpiklis**
karmeliozės natrio druska
natrio chloridas
polisorbatas 20
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
dinatrio fosfatas heptahidratas
injekcinis vanduo
natrio hidroksidas

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
4 vienos dozės užpildyti švirkštikliai
1 atsarginė injekcinė adata

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Šio vaisto dozę ruoškite ir švirkškite, laikydamiesi nurodymų vartotojui.
Leisti po oda.
Vartoti tik vieną kartą.
Sumaišytą Bydureon reikia suleisti nedelsiant.
Vieną kartą per savaitę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą užpildytus švirkštiklius galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/003

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ, GRUPINĖ PAKUOTĖ (3 x 4 VIENOS DOZĖS UŽPILDYTI ŠVIRKŠTIKLIAI) BE MĖLYNOJO LAUKELIO**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai užpildytame švirkštiklyje
eksenatidas

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg eksenatido. Pagaminus suspensiją, suleidžiama 2 mg/0,65 ml dozė.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
**Milteliai**
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

**Tirpiklis**
karmeliozės natrio druska
natrio chloridas
polisorbatas 20
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
dinatrio fosfatas heptahidratas
injekcinis vanduo
natrio hidroksidas

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
4 vienos dozės užpildyti švirkštikliai – dauginės pakuotės komponentas, atskirai neparduodami.
1 atsarginė injekcinė adata

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Šio vaisto dozę ruoškite ir švirkškite, laikydamiesi nurodymų vartotojui.
Leisti po oda.
Vartoti tik vieną kartą.
Sumaišytą Bydureon reikia suleisti nedelsiant.
Vieną kartą per savaitę.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą užpildytus švirkštus galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/004

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Dauginės pakuotės išorinė kartono dėžutė (3 x 4 užpildyti vienos dozės švirkštikliai) su mėlynuoju laukeliu**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai užpildytame švirkštiklyje
eksenatidas

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg eksenatido. Pagaminus suspensiją, suleidžiama 2 mg/0,65 ml dozė.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
**Milteliai**
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

**Tirpiklis**
karmeliozės natrio druska
natrio chloridas
polisorbatas 20
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
dinatrio fosfatas heptahidratas
injekcinis vanduo
natrio hidroksidas

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
Dauginė pakuotė: 12 (3 pakuotės po 4) viena doze užpildytų švirkštiklių

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Šio vaisto dozę ruoškite ir švirkškite, laikydamiesi nurodymų vartotojui.
Leisti po oda.
Vartoti tik vieną kartą.
Sumaišytą Bydureon reikia suleisti nedelsiant.
Vieną kartą per savaitę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Prieš vartojimą užpildytus švirkštiklius galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/004

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai
eksenatidas
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

2 mg

**6. KITA**

AstraZeneca AB

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ (4 VIENOS DOZĖS UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ PAKUOTĖ)**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje
exenatidum

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje (0,85 ml) yra 2 mg eksenatido.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos

Milteliai
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

Tirpiklis
vidutinės grandinės trigliceridai

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
4 vienos dozės užpildyti švirkštikliai (BCise)
BCise

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ruošdami ir leisdami šio vaisto dozę, vadovaukitės vartojimo instrukcija.
Vartoti tik vieną kartą.
Vartoti vieną kartą per savaitę.
Prieš vartojant gerai suplakti.
Sumaišytą ir paruoštą Bydureon reikia suleisti nedelsiant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Prieš vartojant užpildytą švirkštiklį galima laikyti iki 4 savaičių žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytą švirkštiklį reikia laikyti horizontaliai.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/005

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon bcise

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**

**DAUGINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (3 X 4 VIENOS DOZĖS UŽPILDYTI ŠVIRKŠTIKLIAI) BE MĖLYNOJO LAUKELIO**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje
exenatidum

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje (0,85 ml) yra 2 mg eksenatido.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos
Milteliai
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

Tirpiklis
vidutinės grandinės trigliceridai

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
4 vienos dozės užpildyti švirkštikliai (BCise) – dauginės pakuotės komponentas, atskirai neparduodami.
BCise

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ruošdami ir leisdami šio vaisto dozę, vadovaukitės vartojimo instrukcija.
Vartoti tik vieną kartą.
Vartoti vieną kartą per savaitę.
Prieš vartojant gerai suplakti.
Sumaišytą ir paruoštą Bydureon reikia suleisti nedelsiant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Prieš vartojant užpildytą švirkštiklį galima laikyti iki 4 savaičių žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytą švirkštiklį reikia laikyti horizontaliai.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/006

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon bcise

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (3 X 4 VIENOS DOZĖS UŽPILDYTI ŠVIRKŠTIKLIAI) SU MĖLYNUOJU LAUKELIU**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje
exenatidum

## 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje (0,85 ml) yra 2 mg eksenatido.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
Milteliai
poli (D,L-laktidokogliukolidas)
sacharozė

Tirpiklis
vidutinės grandinės trigliceridai

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
Dauginė pakuotė: 12 (3 pakuotės po 4) vienos dozės užpildytų švirkštiklių (BCise)
BCise

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ruošdami ir leisdami šio vaisto dozę, vadovaukitės vartojimo instrukcija.
Vartoti tik vieną kartą.
Vartoti vieną kartą per savaitę.
Prieš vartojant gerai suplakti.
Sumaišytą ir paruoštą Bydureon reikia suleisti nedelsiant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Prieš vartojant užpildytą švirkštiklį galima laikyti iki 4 savaičių žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytą švirkštiklį reikia laikyti horizontaliai.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJOPAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/696/006

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bydureon bcise

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
exenatidum
s.c.
BCise

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 mg

## 6. KITA

AstraZeneca AB

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**B. PAKUOTĖS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai**
eksenatidas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**


1. Kas yra Bydureon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bydureon
3. Kaip vartoti Bydureon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bydureon
6. Pakuotės turinys ir kita informacija


## 1. Kas yra Bydureon ir kam jis vartojamas

Bydureon veikioji medžiaga yra eksenatidas. Tai injekcinis vaistas, vartojamas 2 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 10 metų cukraus koncentracijos kraujyje kontrolei pagerinti.

Šis vaistas vartojamas kartu su kitais vaistais nuo diabeto: metforminu, sulfonilkarbamidais, tiazolidindionais (derinio su tiazolidindionais poveikis tirtas tik suaugusiesiems), SGLT2 inhibitoriais ir (arba) ilgo veikimo insulinu. Gydytojas dabar papildomai paskyrė šį vaistą cukraus koncentracijai kraujyje kontroliuoti. Reikia toliau laikytis nurodytos dietos ir vykdyti fizinio krūvio programą.

Jūs sergate diabetu, nes organizmas gamina nepakankamai insulino cukraus koncentracijai kraujyje kontroliuoti arba organizmas nesugeba tinkamai sunaudoti insuliną. Kai cukraus koncentracija kraujyje yra didelė, šis vaistas padeda Jūsų organizmui padidinti insulino gamybą.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Bydureon

**Bydureon vartoti negalima**
- jeigu yra alergija eksenatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja žemiau nurodytais klausimais, prieš pradėdami vartoti Bydureon.
- Jeigu Jūs vartojate šį vaistą kartu su sulfonilkarbamidų grupės preparatu, gali pernelyg sumažėti cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija). Reguliariai matuokite gliukozės koncentraciją. Jeigu nežinote, ar kurio nors Jūsų vartojamo vaisto sudėtyje yra sulfonilkarbamido grupės preparato, klauskite gydytojo, vaistininko arba diabetu sergančių pacientų slaugytojos.
- Šio vaisto vartoti negalima, jeigu Jūs sergate I tipo diabetu arba yra diabetinė ketoacidozė.
- Kaip leistis šį vaistą. Jį reikia leisti po oda, bet ne į veną ar raumenis.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- Jeigu labai sutrikęs skrandžio ištuštinimas (įskaitant dalinį skrandžio paralyžių) arba virškinimas, kadangi tuomet šio vaisto vartoti nerekomenduojama. Šio vaisto veiklioji medžiaga lėtina skrandžio ištuštinimą, todėl maistas skrandžiu slenka lėčiau.
- Jeigu kada nors sirgote kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).
- Jeigu per greitai mažėja kūno svoris (daugiau kaip po 1,5 kg per savaitę), pasakykite gydytojui, nes dėl to gali pasireikšti tam tikrų sutrikimų, pvz., susidaryti tulžies akmenų.
- Jeigu Jūs sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikomos dializės (tuomet šio vaisto vartoti nerekomenduojama).
- Jeigu žinote, kad Jums bus atliekama operacija ir taikoma bendroji nejautra (būsite užmigdytas), pasakykite savo gydytojui, kad vartojate Bydureon.

Bydureon nėra insulinas, todėl neturėtų būti vartojamas kaip insulino pakaitalas.

**Vaikams ir paaugliams**
Bydureon galima vartoti paaugliams ir vaikams nuo 10 metų. Vaikams iki 10 metų šio vaisto vartojimo duomenų nėra.

**Kiti vaistai ir Bydureon**
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti apie:

- kitų vaistų 2 tipo diabetui gydyti, pvz., veikiančių panašiai į Bydureon (pvz., liraglutidą arba kitą eksenatido preparatą), kadangi jų kartu su Bydureon vartoti nerekomenduojama;
- kraują skystinančių vaistų (antikoaguliantų), pvz., varfariną, kadangi tuomet pradedant vartoti šį vaistą reikia papildomai tirti, ar nepakito tam tikras kraujo skystumo rodiklis – INR;
- sulfonilkarbamidų grupės vaistų, kadangi juos vartojant kartu su Bydureon gali labai sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija).
- insulino vartojimą, Jūsų gydytojas pasakys Jums, kaip sumažinti insulino dozę ir rekomenduos Jums dažniau tikrinti cukraus koncentraciją savo kraujyje siekiant išvengti hiperglikemijos (padidėjusios cukraus koncentracijos kraujyje) ir diabetinės ketoacidozės (diabeto komplikacijos, kuri pasireiškia, kai organizmas nepajėgia suskaidyti gliukozės, nes nepakanka insulino).

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**
Ar šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui, nėra žinoma, todėl jo negalima vartoti nėščioms moterims ir bent 3 mėn. iki numatomo nėštumo.

Ar eksenatido išskiriama į moters pieną, nėra žinoma. Žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu yra galimybė pastoti vartojant šį vaistą, tai būtina taikyti kontracepciją.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**
Šį vaistą vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu, gali pernelyg sumažėti cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija). Hipoglikemija gali mažinti gebėjimą sutelkti dėmesį. Apie tai reikia pagalvoti visais atvejais, kai dėl to gali kilti pavojus Jūsų arba kitų žmonių saugumui (pvz., vairuojant automobilį arba valdant mechanizmus).

**Bydureon sudėtyje yra natrio.**
Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**Bydureon sudėtyje yra polisorbatų**
Vienoje šio vaisto dozėje, kuri suvartojama pacientui, yra 0,67 mg polisorbato 20 (E432). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jeigu žinoma, kad Jūs arba Jūsų vaikas turite žinomų alergijų, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 3. Kaip vartoti Bydureon

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.

Šį vaistą reikia leisti  vieną kartą per savaitę bet kuriuo paros metu valgant arba kitu laiku.

Šį vaistą reikia leisti po oda pilvo, šlaunies arba nugarinėje žasto srityje. Negalima leisti į veną arba raumenis.

Kiekvieną savaitę galima leisti į tą pačią kūno vietą, bet reikia pasirinkti kitą injekcijos vietą šioje srityje.

Nemaišykite insulino ir Bydureon viename injekciniame tirpale. Jeigu Jums reikia vienu metu susileisti šiuos abu vaistus, tai leiskite juos atskirai. Abu vaistus galima suleisti į tą pačią kūno dalį (pvz., pilvą), bet negalima jų leisti vieno šalia kito.

Reguliariai matuokite gliukozės koncentracijas kraujyje. Tai daryti labai svarbu, jeigu kartu vartojate sulfonilkarbamido grupės preparatą.

**Kaip suleisti Bydureon, paaiškinta kartu esančiuose nurodymuose vartotojui.**

Prieš Jums vartojant šį vaistą pirmą kartą, gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja turi išmokyti Jus jo susileisti.

Prieš pradėdami, patikrinkite, ar švirkšte esantis tirpiklis yra skaidrus ir ar jame nėra kietų dalelių. Sumaišius, galima vartoti tik baltą arba beveik baltą, drumstą suspensiją. Jeigu ant flakono sienelių arba dugno matosi sausų miltelių gumulėlių, vaistas NĖRA gerai sumaišytas. Stipriai suplakite dar kartą, kol susimaišys.

Šį vaistą susileiskite iš karto, kai tik sumaišysite miltelius su tirpikliu.

Kiekvienai injekcijai naudokite naują injekcinę adatą, o paskui ją saugiai išmeskite (kaip nurodė gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja).

**Pavartojus per didelę Bydureon dozę**
Jeigu susileistumėte per didelę šio vaisto dozę, iš pradžių pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Per didelė šio vaisto dozė gali sukelti pykinimą, vėmimą, galvos svaigimą ar sumažėjusios cukraus koncentracijos kraujyje simptomų (žr. 4 skyrių).

**Pamiršus pavartoti Bydureon**
Jūs galite pasirinkti dieną, kurią visą laiką planuojate leistis Bydureon.

Užmirštą dozę prisiminę likus 3 ar daugiau dienų iki kitos, ją susileiskite kai tik galėsite. Kitą dozę galite susileisti anksčiau pasirinktą (įprastą) savaitės dieną.

Užmirštą dozę prisiminę likus tik 1-2 dienoms iki kitos, jos nevartokite, o kitą dozę susileiskite įprastą jai numatytą dieną. Be to, pasirinktą injekcijos dieną galite pakeisti, kitą dozę susileisdami praėjus bent 3 dienoms po ankstesnės.

Negalima leistis dviejų Bydureon dozių mažesniu kaip 3 dienų intervalu.

**Jeigu abejojate, ar buvo suleista visa Bydureon dozė**
Jeigu abejojate, ar susileidote visą šio vaisto dozę, naujos dozės neleiskite. Kitą dozę leiskite kitą savaitę, kaip numatyta.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Nustojus vartoti Bydureon**
Jeigu manytumėte, kad šio vaisto vartojimą reikia nutraukti, iš pradžių pasitarkite su gydytoju. Nustojus vartoti šį vaistą, gali pakisti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Gauta pranešimų apie sunkią alerginę reakciją** – anafilaksiją (ji gali pasireikšti retai, t.y. ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsiranda tokių simptomų, pavyzdžiui:
- veido, liežuvio ar gerklės patinimas (angioedema);
- padidėjęs jautrumas (išbėrimas, niežulys ir staigus kaklo, veido, burnos ertmės ar gerklės audinių patinimas);
- rijimo pasunkėjimas;
- dilgėlinė ar kvėpavimo pasunkėjimas.

Nedažnai (iki 1 iš 100 šį vaistą vartojusių žmonių) užfiksuotas **kasos uždegimas** (pankreatitas). Pankreatitas gali būti sunki, gyvybei pavojinga liga.

- Jeigu kada nors sirgote pankreatitu, tulžies pūslės akmenlige, alkoholizmu arba Jūsų kraujyje yra labai padaugėję trigliceridų, pasakykite gydytojui. Šios būklės gali didinti pankreatito atsiradimo arba pasikartojimo riziką vartojant ar nevartojant šio vaisto.

- NUTRAUKITE šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsirastų **stiprus nuolatinis pilvo** skausmas, susijęs arba nesusijęs su vėmimu, kadangi Jums gali būti kasos uždegimas (pankreatitas).

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**:**
- pykinimas (pykinimas dažniausiai pasireiškia pradėjus vartoti šį vaistą, bet laikui bėgant daugumai pacientų silpnėja);
- viduriavimas;
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) kartu vartojant **sulfonilkarbamidų** grupės vaistų.

Šį vaistą vartojant kartu su **sulfonilkarbamidais**, gali pasireikšti mažos cukraus koncentracijos kraujyje (hipoglikemijos, kuri dažniausiai būna lengva ar vidutinio sunkumo) epizodų. Šio vaisto vartojimo laikotarpiui sulfonilkarbamido dozę gali prireikti sumažinti. Mažos cukraus koncentracijos kraujyje požymiai ir simptomai yra galvos skausmas, mieguistumas, silpnumas, galvos svaigimas, sumišimas, dirglumas, alkis, dažnas širdies plakimas, prakaitavimas ir nervingumas. Gydytojas turi Jums pasakyti, kaip gydyti mažą cukraus koncentraciją kraujyje.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) kartu vartojant insuliną;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- vėmimas;
- energijos ir jėgų stoka;
- nuovargis;
- vidurių užkietėjimas;

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- skausmas skrandžio plote;
- pilvo pūtimas;
- nevirškinimas;
- flatulencija (dujų išėjimas);
- rėmuo;
- apetito sumažėjimas.

Šis vaistas gali mažinti apetitą, suvalgomo maisto kiekį ir Jūsų kūno svorį.
Jeigu pernelyg greitai mažėja Jūsų kūno svoris (daugiau kaip po 1,5 kg per savaitę), apie tai pasakykite gydytojui, nes dėl to gali pasireikšti sveikatos sutrikimų, pvz., susidaryti tulžies akmenų.

- reakcijos injekcijos vietoje.

Jeigu pasireiškė reakcija injekcijos vietoje (paraudimas, išbėrimas arba niežulys), galbūt norėsite kreiptis į gydytoją, kad paskirtų ką nors, kas padėtų palengvinti požymius ar simptomus. Galite matyti arba justi mažą guzelį po oda, kur suleista vaisto. Jis turi išnykti per 4-8 savaites. Gydymo nutraukti nereikia.

**Nedažnas šalutinis poveikis:**
- susilpnėjusi inkstų funkcija;
- skysčių netekimas, kartais susijęs su susilpnėjusia inkstų funkcija;
- žarnų obstrukcija (užsikimšimas);
- raugėjimas;
- neįprastas skonis burnoje;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- mieguistumas;
- sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas;
- tulžies pūslės uždegimas;
- tulžies akmenys.

**Retas šalutinis poveikis**:
- nervingumas.

**Nežinomo dažnio šalutinis poveikis** (dažnio negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis**)**

Be to, pastebėtas **kitoks šalutinis poveikis**:
- nuo mažesnių negu įprasta traumų pasireiškiantis kraujavimas ar kraujosruvos (dėl mažo trombocitų kiekio);
- *INR* (kraujo krešėjimo rodiklio) pokyčiai kartu vartojant varfarino;
- odos reakcijos eksenatido injekcijos vietoje: ertmė su pūliais (pūlinys) arba patinusi ar raudona, karšta, skausminga odos sritis (celiulitas).

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba diabetu sergančių pacientų slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Bydureon

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Prieš vartojimą rinkinį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.
Jeigu Bydureon rinkinys buvo užšaldytas, jis turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Bydureon sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra eksenatidas.
- Viename flakone yra 2 mg eksenatido. Pagalbinės medžiagos:
- Milteliuose yra poli (D,L-laktidokoglikolidas) ir sacharozė.
- Tirpiklyje yra: karmeliozės natrio druska, natrio chloridas, polisorbatas 20, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

**Bydureon išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai.

Milteliai yra balti arba beveik balti, o tirpiklis yra skaidrus, nuo bespalvio iki šviesiai geltonos ar šviesiai rudos spalvos tirpalas.

Kiekviename vienkartinės dozės rinkinyje yra vienas flakonas su 2 mg eksenatido miltelių, vienas užpildytas švirkštas su 0,65 ml tirpiklio, viena flakono jungtis ir dvi injekcinės adatos. Viena adata yra atsarginė.

Šis vaistas tiekiamas 4 vienkartinių dozių rinkiniu ir 3 x 4 vienkartinių dozių rinkinių pakuotėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

**Gamintojas**
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

**Lietuva**
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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

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

**Deutschland**
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

**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

**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: +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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Kiti informacijos šaltiniai

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai užpildytame švirkštiklyje**
eksenatidas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**


1. Kas yra Bydureon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bydureon
3. Kaip vartoti Bydureon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bydureon
6. Pakuotės turinys ir kita informacija


## 1. Kas yra Bydureon ir kam jis vartojamas

Bydureon veikioji medžiaga yra eksenatidas. Tai injekcinis vaistas, vartojamas II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 10 metų cukraus koncentracijos kraujyje kontrolei pagerinti.

Šis vaistas vartojamas kartu su kitais vaistais nuo diabeto: metforminu, sulfonilkarbamidais, tiazolidindionais (derinio su tiazolidindionais poveikis tirtas tik suaugusiesiems), SGLT2 inhibitoriais ir (arba) ilgo veikimo insulinu. Gydytojas dabar papildomai paskyrė šį vaistą cukraus koncentracijai kraujyje kontroliuoti. Reikia toliau laikytis nurodytos dietos ir vykdyti fizinio krūvio programą.

Jūs sergate diabetu, nes organizmas gamina nepakankamai insulino cukraus koncentracijai kraujyje kontroliuoti arba organizmas nesugeba tinkamai sunaudoti insuliną. Kai cukraus koncentracija kraujyje yra didelė, šis vaistas padeda Jūsų organizmui padidinti insulino gamybą.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Bydureon

**Bydureon vartoti negalima**
- jeigu yra alergija eksenatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja žemiau nurodytais klausimais, prieš pradėdami vartoti Bydureon.
- Jeigu Jūs vartojate šį vaistą kartu su sulfonilkarbamidų grupės preparatu, gali pernelyg sumažėti cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija). Reguliariai matuokite gliukozės koncentraciją. Jeigu nežinote, ar kurio nors Jūsų vartojamo vaisto sudėtyje yra sulfonilkarbamido grupės preparato, klauskite gydytojo, vaistininko arba diabetu sergančių pacientų slaugytojos.
- Šio vaisto vartoti negalima, jeigu Jūs sergate I tipo diabetu arba yra diabetinė ketoacidozė.
- Kaip leistis šį vaistą. Jį reikia leisti po oda, bet ne į veną ar raumenis.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- Jeigu labai sutrikęs skrandžio ištuštinimas (įskaitant dalinį skrandžio paralyžių) arba virškinimas, kadangi tuomet šio vaisto vartoti nerekomenduojama. Šio vaisto veiklioji medžiaga lėtina skrandžio ištuštinimą, todėl maistas skrandžiu slenka lėčiau.
- Jeigu kada nors sirgote kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).
- Jeigu per greitai mažėja kūno svoris (daugiau kaip po 1,5 kg per savaitę), pasakykite gydytojui, nes dėl to gali pasireikšti tam tikrų sutrikimų, pvz., susidaryti tulžies akmenų.
- Jeigu Jūs sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikomos dializės (tuomet šio vaisto vartoti nerekomenduojama).
- Jeigu žinote, kad Jums bus atliekama operacija ir taikoma bendroji nejautra (būsite užmigdytas), pasakykite savo gydytojui, kad vartojate Bydureon.

Bydureon nėra insulinas, todėl neturėtų būti vartojamas kaip insulino pakaitalas.

**Vaikams ir paaugliams**
Bydureon galima vartoti paaugliams ir vaikams nuo 10 metų. Vaikams iki 10 metų šio vaisto vartojimo duomenų nėra.

**Kiti vaistai ir Bydureon**
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti apie:

- kitų vaistų 2 tipo diabetui gydyti, pvz., veikiančių panašiai į Bydureon (pvz., liraglutidą arba kitą eksenatido preparatą), kadangi jų kartu su Bydureon vartoti nerekomenduojama;
- kraują skystinančių vaistų (antikoaguliantų), pvz., varfariną, kadangi tuomet pradedant vartoti šį vaistą reikia papildomai tirti, ar nepakito tam tikras kraujo skystumo rodiklis – INR;
- sulfonilkarbamidų grupės vaistų, kadangi juos vartojant kartu su Bydureon gali labai sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija).

insulino vartojimą, Jūsų gydytojas pasakys Jums, kaip sumažinti insulino dozę ir rekomenduos Jums dažniau tikrinti cukraus koncentraciją savo kraujyje, siekiant išvengti hiperglikemijos (padidėjusios cukraus koncentracijos kraujyje) ir diabetinės ketoacidozės (diabeto komplikacijos, kuri pasireiškia, kai organizmas nepajėgia suskaidyti gliukozės, nes nepakanka insulino).

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**
Ar šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui, nėra žinoma, todėl jo negalima vartoti nėščioms moterims ir bent 3 mėn. iki numatomo nėštumo.

Ar eksenatido išskiriama į moters pieną, nėra žinoma. Žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu yra galimybė pastoti vartojant šį vaistą, tai būtina taikyti kontracepciją.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**
Šį vaistą vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu, gali pernelyg sumažėti cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija). Hipoglikemija gali mažinti gebėjimą sutelkti dėmesį. Apie tai reikia pagalvoti visais atvejais, kai dėl to gali kilti pavojus Jūsų arba kitų žmonių saugumui (pvz., vairuojant automobilį arba valdant mechanizmus).

**Bydureon sudėtyje yra natrio.**
Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**Bydureon sudėtyje yra polisorbatų**
Vienoje šio vaisto dozėje, kuri suvartojama pacientui, yra 0,63 mg polisorbato 20 (E432). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jeigu žinoma, kad Jūs arba Jūsų vaikas turite žinomų alergijų, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 3. Kaip vartoti Bydureon

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.

Šį vaistą reikia leisti  vieną kartą per savaitę bet kuriuo paros metu valgant arba kitu laiku.

Šį vaistą reikia leisti po oda pilvo, šlaunies arba nugarinėje žasto srityje. Negalima leisti į veną arba raumenis.

Kiekvieną savaitę galima leisti į tą pačią kūno vietą, bet reikia pasirinkti kitą injekcijos vietą šioje srityje.

Nemaišykite insulino ir Bydureon viename injekciniame tirpale. Jeigu Jums reikia vienu metu susileisti šiuos abu vaistus, tai leiskite juos atskirai. Abu vaistus galima suleisti į tą pačią kūno dalį (pvz., pilvą), bet negalima jų leisti vieno šalia kito.

Reguliariai matuokite gliukozės koncentracijas kraujyje. Tai daryti labai svarbu, jeigu kartu vartojate sulfonilkarbamido grupės preparatą.

**Kaip suleisti Bydureon, paaiškinta kartu esančiuose nurodymuose vartotojui.**

Prieš Jums vartojant šį vaistą pirmą kartą, gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja turi išmokyti Jus jo susileisti.

Išimkite švirkštiklį iš šaldytuvo ir palikite kambario temeratūroje  bent 15 minučių.  Prieš pradėdami patikrinkite, ar skystis švirkštiklyje skaidrus bei ar jame nėra kietų dalelių. Sumaišius skystį su milteliais, galima vartoti tik baltą arba beveik baltą, drumstą suspensiją. Jeigu ant švirkštiklio sienelių matosi sausų miltelių gumulėlių, vaistas NĖRA gerai sumaišytas. Stipriai pataukšėkite jį dar kartą, kol gerai susimaišys.

Šį vaistą susileiskite iš karto, kai tik sumaišysite miltelius su tirpikliu.

Kiekvienai injekcijai naudokite naują švirkštiklį, o paskui jį saugiai (su pritvirtinta adata) išmeskite (kaip nurodė gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja).

**Pavartojus per didelę Bydureon dozę**
Jeigu susileistumėte per didelę šio vaisto dozę, iš pradžių pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Per didelė šio vaisto dozė gali sukelti pykinimą, vėmimą, galvos svaigimą ar sumažėjusios cukraus koncentracijos kraujyje simptomų (žr. 4 skyrių).

**Pamiršus pavartoti Bydureon**
Jūs galite pasirinkti dieną, kurią visą laiką planuojate leistis Bydureon.

Užmirštą dozę prisiminę likus 3 ar daugiau dienų iki kitos, ją susileiskite kai tik galėsite. Kitą dozę galite susileisti anksčiau pasirinktą (įprastą) savaitės dieną.

Užmirštą dozę prisiminę likus tik 1-2 dienoms iki kitos, jos nevartokite, o kitą dozę susileiskite įprastą jai numatytą dieną. Be to, pasirinktą injekcijos dieną galite pakeisti, kitą dozę susileisdami praėjus bent 3 dienoms po ankstesnės.

Negalima leistis dviejų Bydureon dozių mažesniu kaip 3 dienų intervalu.

**Jeigu abejojate, ar buvo suleista visa Bydureon dozė**
Jeigu abejojate, ar susileidote visą šio vaisto dozę, naujos dozės neleiskite. Kitą dozę leiskite kitą savaitę, kaip numatyta.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Nustojus vartoti Bydureon**
Jeigu manytumėte, kad šio vaisto vartojimą reikia nutraukti, iš pradžių pasitarkite su gydytoju. Nustojus vartoti šį vaistą, gali pakisti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Gauta pranešimų apie sunkią alerginę reakciją** – anafilaksiją (ji gali pasireikšti retai, t.y. ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsiranda tokių simptomų, pavyzdžiui:
- veido, liežuvio ar gerklės patinimas (angioedema);
- padidėjęs jautrumas (išbėrimas, niežulys ir staigus kaklo, veido, burnos ertmės ar gerklės audinių patinimas);
- rijimo pasunkėjimas;
- dilgėlinė ar kvėpavimo pasunkėjimas.

Nedažnai (iki 1 iš 100 šį vaistą vartojusių žmonių) užfiksuotas **kasos uždegimas** (pankreatitas). Pankreatitas gali būti sunki, gyvybei pavojinga liga.

- Jeigu kada nors sirgote pankreatitu, tulžies pūslės akmenlige, alkoholizmu arba Jūsų kraujyje yra labai padaugėję trigliceridų, pasakykite gydytojui. Šios būklės gali didinti pankreatito atsiradimo arba pasikartojimo riziką vartojant ar nevartojant šio vaisto.

- NUTRAUKITE šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsirastų **stiprus nuolatinis pilvo** skausmas, susijęs arba nesusijęs su vėmimu, kadangi Jums gali būti kasos uždegimas (pankreatitas).

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**:**
- pykinimas (pykinimas dažniausiai pasireiškia pradėjus vartoti šį vaistą, bet laikui bėgant daugumai pacientų silpnėja);
- viduriavimas;
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) kartu vartojant **sulfonilkarbamidų** grupės vaistų.

Šį vaistą vartojant kartu su **sulfonilkarbamidais**, gali pasireikšti mažos cukraus koncentracijos kraujyje (hipoglikemijos, kuri dažniausiai būna lengva ar vidutinio sunkumo) epizodų. Šio vaisto vartojimo laikotarpiui sulfonilkarbamido dozę gali prireikti sumažinti. Mažos cukraus koncentracijos kraujyje požymiai ir simptomai yra galvos skausmas, mieguistumas, silpnumas, galvos svaigimas, sumišimas, dirglumas, alkis, dažnas širdies plakimas, prakaitavimas ir nervingumas. Gydytojas turi Jums pasakyti, kaip gydyti mažą cukraus koncentraciją kraujyje.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**:**
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) kartu vartojant insuliną;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- vėmimas;
- energijos ir jėgų stoka;
- nuovargis;
- vidurių užkietėjimas;
- skausmas skrandžio plote;

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- pilvo pūtimas;
- nevirškinimas;
- flatulencija (dujų išėjimas);
- rėmuo;
- apetito sumažėjimas.

Šis vaistas gali mažinti apetitą, suvalgomo maisto kiekį ir Jūsų kūno svorį.

Jeigu pernelyg greitai mažėja Jūsų kūno svoris (daugiau kaip po 1,5 kg per savaitę), apie tai pasakykite gydytojui, nes dėl to gali pasireikšti sveikatos sutrikimų, pvz., susidaryti tulžies akmenų.

- reakcijos injekcijos vietoje.

Jeigu pasireiškė reakcija injekcijos vietoje (paraudimas, išbėrimas arba niežulys), galbūt norėsite kreiptis į gydytoją, kad paskirtų ką nors, kas padėtų palengvinti požymius ar simptomus. Galite matyti arba justi mažą guzelį po oda, kur suleista vaisto. Jis turi išnykti per 4-8 savaites. Gydymo nutraukti nereikia.

**Nedažnas šalutinis poveikis:**
- susilpnėjusi inkstų funkcija;
- skysčių netekimas, kartais susijęs su susilpnėjusia inkstų funkcija;
- žarnų obstrukcija (užsikimšimas);
- raugėjimas;
- neįprastas skonis burnoje;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- mieguistumas;
- sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas;
- tulžies pūslės uždegimas;
- tulžies akmenys.

**Retas šalutinis poveikis**:
- nervingumas.

**Nežinomo dažnio šalutinis poveikis** (dažnio negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis**)**

Be to, pastebėtas ir **kitoks šalutinis poveikis**:
- nuo mažesnių negu įprasta traumų pasireiškiantis kraujavimas ar kraujosruvos (dėl mažo trombocitų kiekio);
- *INR* (kraujo krešėjimo rodiklio) pokyčiai kartu vartojant varfarino;
- odos reakcijos eksenatido injekcijos vietoje: ertmė su pūliais (pūlinys) arba patinusi ar raudona, karšta, skausminga odos sritis (celiulitas).

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba diabetu sergančių pacientų slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Bydureon

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Prieš vartojimą švirkštiklį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.
Jeigu Bydureon rinkinys buvo užšaldytas, jis turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Bydureon sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra eksenatidas. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg eksenatido. Ištirpinus paruošiama suleisti 2 mg/0,65 ml dozė.
- Pagalbinės medžiagos:
- Milteliuose yra poli (D,L-laktidokoglikolidas) ir sacharozė.
- Tirpiklyje yra: karmeliozės natrio druska, natrio chloridas, polisorbatas 20, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo ir natrio hidroksidas (pH reguliuoti).

**Bydureon išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Šis vaistas – tai milteliai ir tirpiklis (skystis), skirti injekcinei suspensijai, užpildytame švirkštiklyje. Vienoje kameroje yra 2 mg baltų arba balkšvų miltelių, kitoje – 0,65 ml skaidraus, nuo bespalvio iki blyškiai geltonos ar blyškiai rudos spalvos tirpiklio.

Kiekvienas užpildytas vienos dozės švirkštiklis pateikiamas su viena specialia adata. Be to, kiekvienoje dėžutėje yra viena atsarginė adata.

Šio vaisto pakuotėje yra 4 viena doze užpildyti švirkštikliai. Dauginėje pakuotėje yra 12 (3 pakuotės po 4) viena doze užpildytų švirkštiklių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

**Gamintojas**
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien** **Lietuva**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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

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

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

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

**Deutschland**
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

**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

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 22 874 35 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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Tel: +371 67377100 Tel: +44 1582 836 836

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje**
eksenatidas (*exenatidum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**


1. Kas yra Bydureon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bydureon
3. Kaip vartoti Bydureon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bydureon
6. Pakuotės turinys ir kita informacija


## 1. Kas yra Bydureon ir kam jis vartojamas

Bydureon veiklioji medžiaga yra eksenatidas. Tai injekcinis vaistas, vartojamas II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 10 metų cukraus koncentracijos kraujyje kontrolei pagerinti.

Šis vaistas vartojamas kartu su kitais vaistais nuo diabeto: metforminu, sulfonilkarbamidais, tiazolidindionais (derinio su tiazolidindionais poveikis tirtas tik suaugusiesiems), SGLT2 inhibitoriais ir (arba) ilgo veikimo insulinu. Gydytojas dabar papildomai paskyrė šį vaistą cukraus koncentracijai kraujyje kontroliuoti. Reikia toliau laikytis nurodytos dietos ir vykdyti fizinio krūvio programą.

Jūs sergate diabetu, nes organizmas gamina nepakankamai insulino cukraus koncentracijai kraujyje kontroliuoti arba organizmas nesugeba tinkamai sunaudoti insuliną. Kai cukraus koncentracija kraujyje yra didelė, šis vaistas padeda Jūsų organizmui padidinti insulino gamybą.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Bydureon

**Bydureon vartoti negalima**
- jeigu yra alergija eksenatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja žemiau nurodytais klausimais, prieš pradėdami vartoti Bydureon.
- Jeigu Jūs vartojate šį vaistą kartu su sulfonilkarbamidų grupės preparatu, gali pernelyg sumažėti cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija). Reguliariai matuokite gliukozės koncentraciją. Jeigu nežinote, ar kurio nors Jūsų vartojamo vaisto sudėtyje yra sulfonilkarbamido grupės preparato, klauskite gydytojo, vaistininko arba diabetu sergančių pacientų slaugytojos.
- Šio vaisto vartoti negalima, jeigu Jūs sergate 1 tipo diabetu arba yra diabetinė ketoacidozė.
- Kaip leistis šį vaistą. Jį reikia leisti po oda, bet ne į veną ar raumenis.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

– Jeigu labai sutrikęs skrandžio ištuštinimas (įskaitant dalinį skrandžio paralyžių) arba virškinimas, kadangi tuomet šio vaisto vartoti nerekomenduojama. Šio vaisto veiklioji medžiaga lėtina skrandžio ištuštinimą, todėl maistas skrandžiu slenka lėčiau.
– Jeigu kada nors sirgote kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).
– Jeigu per greitai mažėja kūno svoris (daugiau kaip po 1,5 kg per savaitę), pasakykite gydytojui, nes dėl to gali pasireikšti tam tikrų sutrikimų, pvz., susidaryti tulžies akmenų.
– Jeigu Jūs sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikomos dializės (tuomet šio vaisto vartoti nerekomenduojama).
– Jeigu žinote, kad Jums bus atliekama operacija ir taikoma bendroji nejautra (būsite užmigdytas), pasakykite savo gydytojui, kad vartojate Bydureon.

Bydureon nėra insulinas, todėl neturėtų būti vartojamas kaip insulino pakaitalas.

**Vaikams ir paaugliams**
Bydureon galima vartoti paaugliams ir vaikams nuo 10 metų. Vaikams iki 10 metų šio vaisto vartojimo duomenų nėra.

**Kiti vaistai ir Bydureon**
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti apie:
– kitų vaistų 2 tipo diabetui gydyti, pvz., veikiančių panašiai į Bydureon (pvz., liraglutidą arba kitą eksenatido preparatą), kadangi jų kartu su Bydureon vartoti nerekomenduojama;
– kraują skystinančių vaistų (antikoaguliantų), pvz., varfariną, kadangi tuomet pradedant vartoti šį vaistą reikia papildomai tirti, ar nepakito tam tikras kraujo skystumo rodiklis – INR;
– sulfonilkarbamidų grupės vaistų, kadangi juos vartojant kartu su Bydureon gali labai sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija).
– insulino vartojimą, Jūsų gydytojas pasakys Jums, kaip sumažinti insulino dozę ir rekomenduos Jums dažniau tikrinti cukraus koncentraciją savo kraujyje siekiant išvengti hiperglikemijos (padidėjusios cukraus koncentracijos kraujyje) ir diabetinės ketoacidozės (diabeto komplikacijos, kuri pasireiškia, kai organizmas nepajėgia suskaidyti gliukozės, nes nepakanka insulino).

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**
Ar šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui, nėra žinoma, todėl jo negalima vartoti nėščioms moterims ir bent 3 mėn. iki numatomo nėštumo.

Ar eksenatido išskiriama į moters pieną, nėra žinoma. Žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu yra galimybė pastoti vartojant šį vaistą, tai būtina taikyti kontracepciją.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**
Šį vaistą vartojant kartu su sulfonilkarbamido grupės preparatu, gali pernelyg sumažėti cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija). Hipoglikemija gali mažinti gebėjimą sutelkti dėmesį. Apie tai reikia pagalvoti visais atvejais, kai dėl to gali kilti pavojus Jūsų arba kitų žmonių saugumui (pvz., vairuojant automobilį arba valdant mechanizmus).

## 3. Kaip vartoti Bydureon

**BCise yra užpildyto švirkštiklio (prietaiso, kuriuo suleidžiamas vaistas Bydureon) pavadinimas.**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Šį vaistą reikia leisti  vieną kartą per savaitę bet kuriuo paros metu valgant arba kitu laiku.

Šį vaistą reikia leisti po oda pilvo, šlaunies arba nugarinėje žasto srityje. Negalima leisti į veną arba raumenis.

Kiekvieną savaitę galima leisti į tą pačią kūno vietą, bet reikia pasirinkti kitą injekcijos vietą šioje srityje.

Reguliariai matuokite gliukozės koncentraciją kraujyje. Tai daryti labai svarbu, jeigu kartu vartojate sulfonilkarbamido grupės preparatą.

**Susileiskite Bydureon BCise kaip nurodyta vartojimo instrukcijoje, kuri pateikiama dėžutėje.**

Prieš Jums vartojant šį vaistą pirmą kartą, gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja turi išmokyti Jus jo susileisti.

Išėmę švirkštiklį iš šaldytuvo, bent 15 min. palaikykite jį horizontalioje padėtyje. Paskui išmaišykite suspensiją, stipriai ją pakratydami bent 15 sekundžių. Galima vartoti tik tolygiai išmaišytą, baltą arba balkšvą drumstą suspensiją. Jeigu švirkštiklio langelio šonuose, apačioje arba viršuje matosi balto vaisto, tai jis NĖRA gerai išmaišytas. Tokiu atveju jį dar kartą stipriai pakratykite, kad gerai išsimaišytų.

Šį vaistą susileiskite iš karto, kai tik išmaišysite suspensiją.

Kiekvienai injekcijai naudokite naują švirkštiklį, o paskui jį saugiai išmeskite (kaip nurodė gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja).

**Pavartojus per didelę Bydureon dozę**
Jeigu susileistumėte per didelę šio vaisto dozę, iš pradžių pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Per didelė šio vaisto dozė gali sukelti pykinimą, vėmimą, galvos svaigimą ar sumažėjusios cukraus koncentracijos kraujyje simptomų (žr. 4 skyrių).

**Pamiršus pavartoti Bydureon**
Jūs galite pasirinkti dieną, kurią visą laiką planuojate leistis Bydureon.

Užmirštą dozę prisiminę likus 3 ar daugiau dienų iki kitos, ją susileiskite kai tik galėsite. Kitą dozę galite susileisti anksčiau pasirinktą (įprastą) savaitės dieną.
Užmirštą dozę prisiminę likus tik 1-2 dienoms iki kitos, jos nevartokite, o kitą dozę susileiskite įprastą jai numatytą dieną. Be to, pasirinktą injekcijos dieną galite pakeisti, kitą dozę susileisdami praėjus bent 3 dienoms po ankstesnės.

Negalima leistis dviejų Bydureon dozių mažesniu kaip 3 dienų intervalu.

**Jeigu abejojate, ar buvo suleista visa Bydureon dozė**
Jeigu abejojate, ar susileidote visą šio vaisto dozę, naujos dozės neleiskite. Kitą dozę leiskite kitą savaitę, kaip numatyta.

**Nustojus vartoti Bydureon**
Jeigu manytumėte, kad šio vaisto vartojimą reikia nutraukti, iš pradžių pasitarkite su gydytoju. Nustojus vartoti šį vaistą, gali pakisti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių pacientų slaugytoją.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Gauta pranešimų apie sunkią alerginę reakciją** – anafilaksiją (ji gali pasireikšti retai, t.y. ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsiranda tokių simptomų, pavyzdžiui:
- veido, liežuvio ar gerklės patinimas (angioedema);
- padidėjęs jautrumas (išbėrimas, niežulys ir staigus kaklo, veido, burnos ertmės ar gerklės audinių patinimas);
- rijimo pasunkėjimas;
- dilgėlinė ar kvėpavimo pasunkėjimas.

Nedažnai (iki 1 iš 100 šį vaistą vartojusių žmonių) užfiksuotas **kasos uždegimas** (pankreatitas). Pankreatitas gali būti sunki, gyvybei pavojinga liga.

Jeigu kada nors sirgote pankreatitu, tulžies pūslės akmenlige, alkoholizmu arba Jūsų kraujyje yra labai padaugėję trigliceridų, pasakykite gydytojui. Šios būklės gali didinti pankreatito atsiradimo arba pasikartojimo riziką vartojant ar nevartojant šio vaisto.

NUTRAUKITE šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsirastų **stiprus nuolatinis pilvo** skausmas, susijęs arba nesusijęs su vėmimu, kadangi Jums gali būti kasos uždegimas (pankreatitas).

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**:**
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) kartu vartojant **sulfonilkarbamidų** grupės vaistų.

Šį vaistą vartojant kartu su **sulfonilkarbamidais**, gali pasireikšti mažos cukraus koncentracijos kraujyje (hipoglikemijos, kuri dažniausiai būna lengva ar vidutinio sunkumo) epizodų. Šio vaisto vartojimo laikotarpiui sulfonilkarbamido dozę gali prireikti sumažinti. Mažos cukraus koncentracijos kraujyje požymiai ir simptomai yra galvos skausmas, mieguistumas, silpnumas, galvos svaigimas, sumišimas, dirglumas, alkis, dažnas širdies plakimas, prakaitavimas ir nervingumas. Gydytojas turi Jums pasakyti, kaip gydyti mažą cukraus koncentraciją kraujyje.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**:**
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) kartu vartojant insuliną;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- pykinimas (dažniausiai pasireiškia pradėjus vartoti šį vaistą ir laikui bėgant daugumai pacientų silpnėja);
- viduriavimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nevirškinimas;
- rėmuo;
- pilvo pūtimas;
- skausmas skrandžio plote;
- niežulys ar paraudimas injekcijos vietoje;
- nuovargis.

**Nedažnas šalutinis poveikis:**
- hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje) šį vaistą vartojant kartu su kitu, kurio sudėtyje nėra **sulfonilkarbamido** darinių;
- sumažėjęs apetitas.

Šis vaistas gali sumažinti apetitą, suvalgomo maisto kiekį ir Jūsų kūno svorį.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jeigu Jūsų kūno svoris mažėja per greitai (daugiau kaip 1,5 kg per savaitę), apie tai pasakykite gydytojui, nes dėl to gali pasireikšti sveikatos sutrikimų, pvz., susidaryti tulžies akmenų.

- skysčių netekimas;
- neįprastas skonis burnoje;
- mieguistumas;
- flatulencija (dujų išėjimas);
- raugulys;
- žarnų obstrukcija (užsikimšimas);
- dilgėlinė;
- padidėjęs prakaitavimas;
- išbėrimas, niežulys;
- plaukų slinkimas;
- susilpnėjusi inkstų funkcija;
- reakcijos injekcijos vietoje.

Jeigu pasireiškė reakcija injekcijos vietoje (paraudimas, išbėrimas arba niežulys), galbūt norėsite kreiptis į gydytoją, kad paskirtų ką nors, kas padėtų palengvinti požymius ar simptomus. Galite matyti arba justi mažą guzelį po oda, kur suleista vaisto. Jis turi išnykti per 4-8 savaites. Gydymo nutraukti nereikia.

- energijos ar jėgų trūkumas;
- sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas;
- tulžies pūslės uždegimas;
- tulžies akmenys.

**Retas šalutinis poveikis:**

- nervingumas.

**Nežinomo dažnio** (jo negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis):

- nuo mažesnių negu įprasta traumų pasireiškiantis kraujavimas ar kraujosruvos (dėl mažo trombocitų kiekio);
- odos reakcijos eksenatido injekcijos vietoje: ertmė su pūliais (pūlinys) arba patinusi ar raudona, karšta, skausminga odos sritis (celiulitas);
- pakitęs INR (kraujo krešėjimo rodiklis) kartu vartojant varfariną.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba diabetu sergančių pacientų slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Bydureon

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Bydureon BCise švirkštiklį reikia laikyti kaip nurodyta žemiau.

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Prieš vartojimą švirkštiklį galima ne ilgiau kaip 4 savaites laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būdų apsaugotas nuo šviesos.
- Švirkštiklį laikyti horizontalioje padėtyje.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Bydureon BCise švirkštiklyje yra:**
- Veiklioji medžiaga yra eksenatidas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg eksenatido.
- Pagalbinės medžiagos yra poli (D,L-laktidokoglikolidas), sacharozė ir vidutinės grandinės trigliceridai.

**Bydureon išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje (BCise).

Balta arba balkšva opaque suspensija.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 2 mg/0,85 ml eksenatido.

Pakuotėje yra 4 vienos dozės užpildyti švirkštikliai (BCise). Dauginėje pakuotėje yra 12 (3 pakuotės po 4) vienos dozės užpildytų švirkštiklių (BCise). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

**Gamintojas**
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

**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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**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
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

**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: +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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

**NURODYMAI VARTOTOJUI**

**Jūsų nuoseklių veiksmų vadovas**

**Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai**

**Jeigu kyla klausimų dėl Bydureon vartojimo**

- žr. skyrelį „**Dažnai užduodami klausimai ir atsakymai”.**

**Naudingi patarimai**

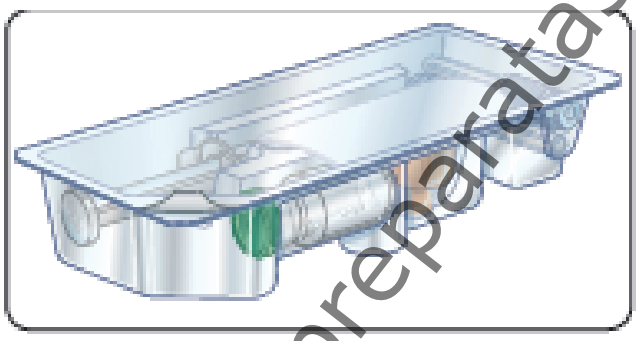
- Neskubėkite.
- Vykdykite šiuos nurodymus vieną po kito.
- Jums prireiks pakankamai laiko užbaigti visus veiksmus be sustojimo.
- Jums tikriausiai prireiks mažiau laiko, susileidžiant injekciją savarankiškai.

**SVARBU**

**Perskaitykite ir atidžiai vykdykite kiekvieną šių nurodymų veiksmą *kiekvieną kartą* leisdami Bydureon. Nepraleiskite veiksmų. Taip pat perskaitykite kartono dėžutėje esantį *pakuotės lapelį*.**

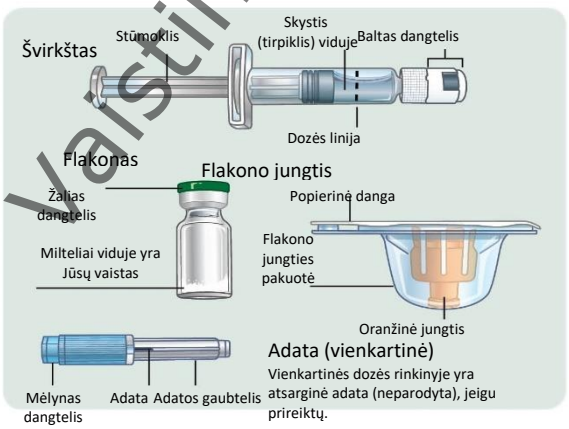
**Dalių vadovas**

- **Vienkartinės dozės rinkinys**



*Pakelkite, kad iš arčiau apžiūrėtumėte rinkinio dalis.*

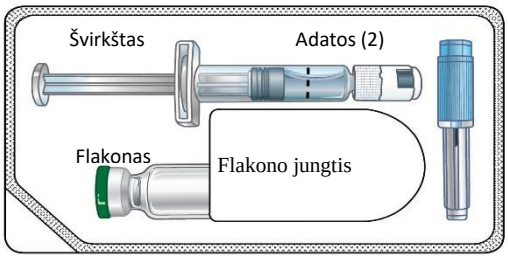
*Laikykite atverstą, kad galėtumėte pasižiūrėti atlikdami veiksmus.*




Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Dalių vadovas**

**Vienkartinės dozės rinkinys**




**Kas yra viduje**

**Kad suleistumėte reikiamą dozę, perskaitykite <u>kiekvieną</u> skyrių, kad teisingai atliktumėte <u>kiekvieną</u> veiksmą.**

**Šio vadovo skyriai**

**1 Įvadas**
**2 Dalių sujungimas**
**3 Vaisto sumaišymas ir švirkšto užpildymas**
**4 Vaisto suleidimas**

**Dažnai užduodami klausimai ir atsakymai**.

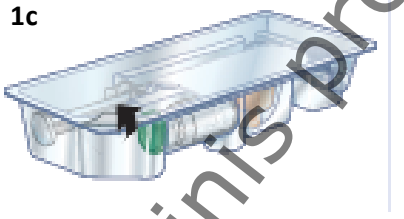
**1. Įvadas**

**1a Išimkite vienkartinės dozės rinkinį iš šaldytuvo.**

**Pasiruoškite saugiai išmesti panaudotas adatas ir švirkštus.** Pasiruoškite viską, ko prireiks, kad saugiai išmestumėte panaudotas adatas ir švirkštus.

**1b Nusiplaukite rankas.**

**1c**



**Nulupkite dangą, kad atidarytumėte.**

Išimkite švirkštą. Skystis švirkšte turi būti skaidrus ir jame neturi būti dalelių. Jeigu jame yra oro burbuliukų, viskas gerai.

Adatą, flakono jungties pakuotę, flakoną ir švirkštą padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Paimkite adatą ir <u>nusukite</u> mėlyną dangtelį.**

Padėkite uždengtą adatą. Adata jau paruošta. Jos prireiks vėliau.

Yra atsarginė adata, jeigu prireiktų.

**Paimkite flakoną.**

**Pabelskite flakonu keletą kartų į kietą paviršių, kad milteliai taptų birūs.**

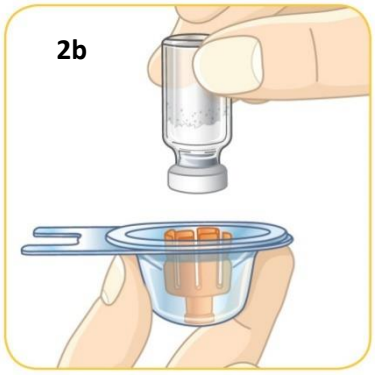
**Nykščiu nuimkite žalią dangtelį.**

Flakoną pastatykite.

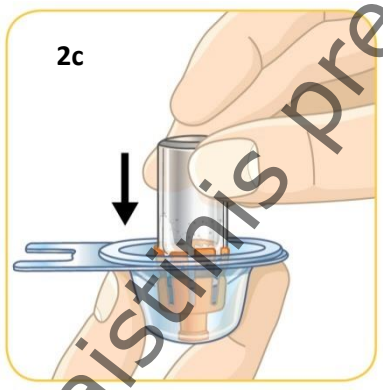
Vaistinis preparatas neberegistruotas

**2. Dalių sujungimas**

**Paimkite flakono jungties pakuotę ir nuplėškite popierinę dangą.** Neprilieskite viduje esančios oranžinės jungties.




**Viena ranka laikykite flakono jungties pakuotę.**
**Kita ranka laikykite flakoną.**




**Flakono galiuką tvirtai įspauskite į oranžinę jungtį.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Išimkite flakoną su uždėta oranžine jungtimi iš pakuotės.**

**Taip dabar turi atrodyti flakonas.**

Pastatykite flakoną, jo prireiks vėliau.

**Paimkite švirkštą.**

**Kita ranka tvirtai suimkite baltą dangtelį už 2 pilkų kvadratų.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**<u>Nulaužkite dangtelį.</u>**

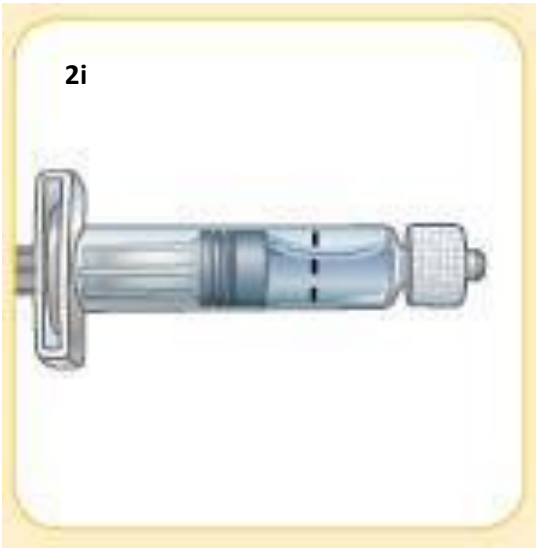
**Būkite atsargūs, kad nepaspaustumėte stūmoklio**.

**Panašiai kaip perlaužiate lazdelę, perlaužkite ir dangtelį.**

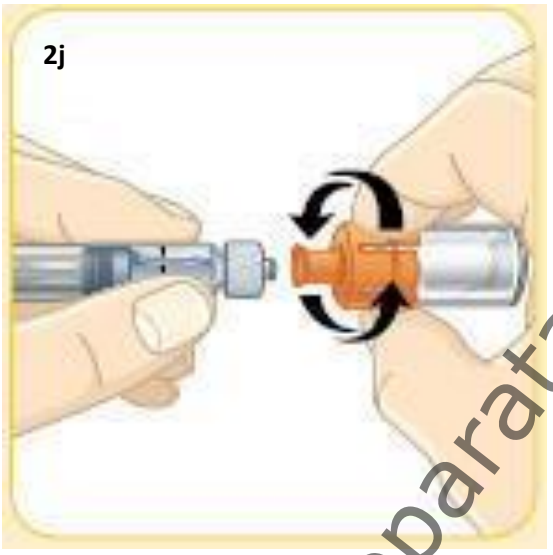
**Taip atrodo nulaužtas dangtelis.**

Dangtelio Jums daugiau neprireiks, todėl jį išmeskite.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

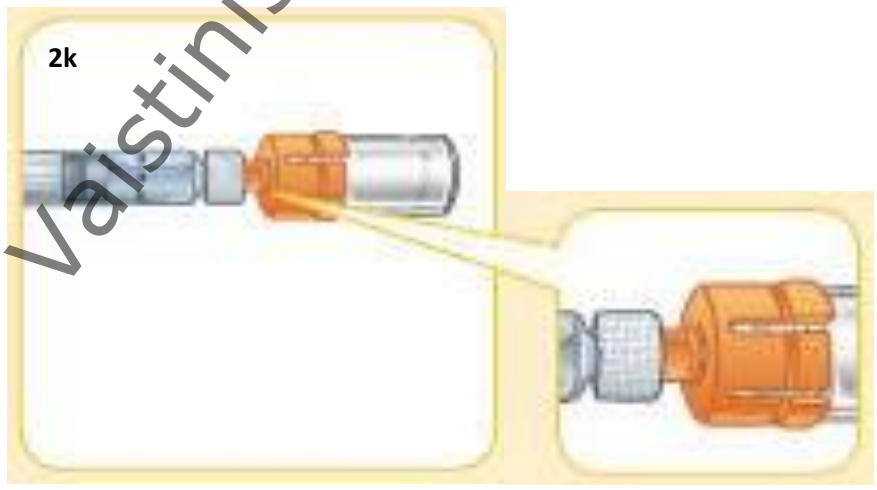



**Taip dabar turi atrodyti švirkštas.**




**Dabar paimkite flakoną su uždėta oranžine jungtimi.**

**Pakankamai <u>prisukite oranžinę jungtį</u> prie švirkšto.** Sukant būtina laikyti už oranžinės jungties. Neprisukite per stipriai. Būkite atsargūs, kad nepaspaustumėte stūmoklio.




**Taip dabar turi atrodyti sujungtos dalys.**

Valstinis preparatas neberegistruotas

**3. Vaisto sumaišymas ir švirkšto užpildymas**

**SVARBU**

**Atlikdami šiuos kitus veiksmus, sumaišysite vaistą ir užpildysite švirkštą. Kai tik vaistas bus sumaišytas, turite nedelsdami jį suleisti. <u>Sumaišyto vaisto laikyti, kad būtų suleistas vėliau, negalima.</u>**

**Nykščiu spauskite stūmoklį tol, kol jis sustos, ir nykščio neatitraukite.**

Gali atrodyti, kad stūmoklis šiek tiek pajudėjo atgal.

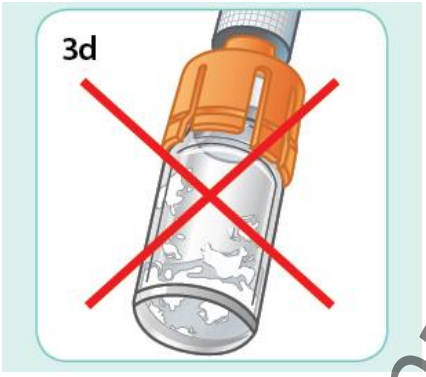
**Spausdami stūmoklį nykščiu, <u>stipriai suplakite</u>. Plakite tol, kol skystis ir milteliai gerai susimaišys.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Nesijaudinkite, kad flakonas nukris. Oranžinė jungtis jį išlaikys sujungtą su švirkštu.

**<u>Stipriai plakite</u> tarsi butelį su aliejumi ir actu salotų užpilui.**

**Gerai sumaišytas vaistas turi atrodyti drumstas.**




**Jeigu ant flakono sienelių ar dugno matosi sausų miltelių, vaistas NĖRA gerai sumaišytas.**

**Stipriai suplakite dar kartą, kol gerai susimaišys.**

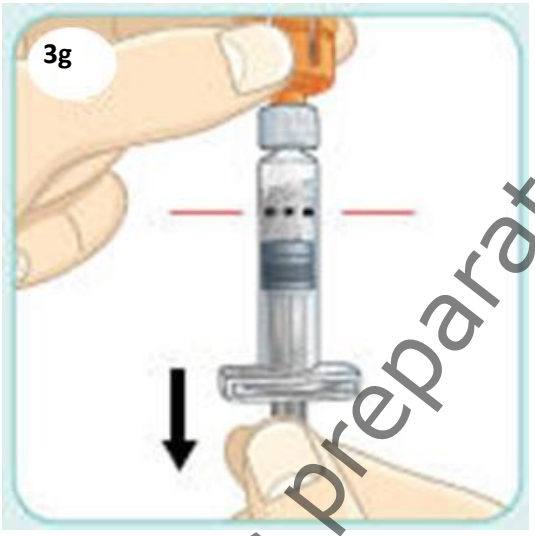
Plakdami spauskite stūmoklį nykščiu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Dabar laikykite flakoną taip, kad švirkštas būtų nukreiptas į viršų. Spauskite stūmoklį nykščiu tol, kol nustos judėti, ir laikykite stūmoklį toje pačioje padėtyje.**

**<u>Švelniai</u> pabarbenkite į flakoną kita ranka. Spausdami stūmoklį nykščiu, laikykite stūmoklį toje pačioje padėtyje.**

Barbenimas padeda vaistui nuslinkti flakono sienelėmis. Jeigu yra oro burbuliukų, viskas gerai.



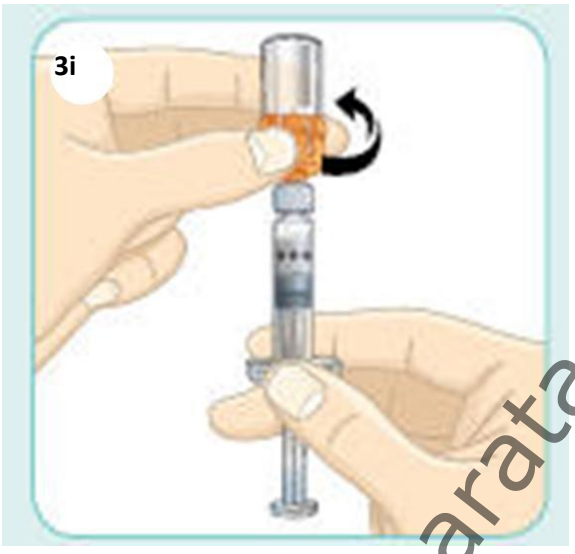

**Patraukite žemyn stūmoklį <u>už</u> juodos brūkšninės dozės linijos.**

Taip ištrauksite vaistą iš flakono į švirkštą. Gali matytis oro burbuliukų. Tai normalu.

Šiek tiek skysčio gali likti ant flakono sienelių. Tai irgi normalu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Viena ranka laikykite stūmoklį taip, kad jis nejudėtų.**




**Kita ranka <u>nusukite oranžinę jungtį</u> ir nuimkite.**

Nuimdami jungtį, būkite atsargūs, kad nepajudintumėte stūmoklio.

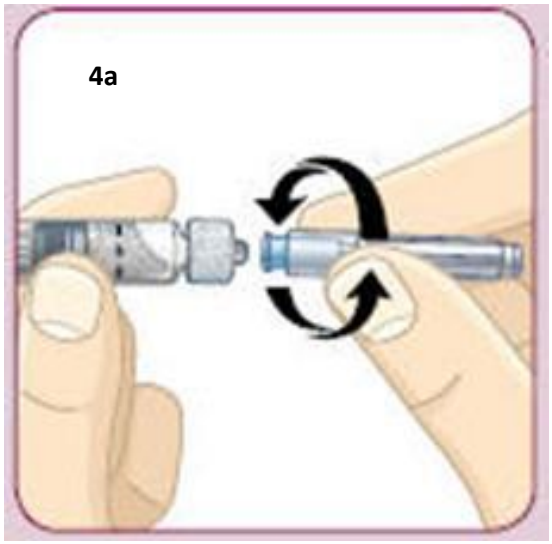
**Taip dabar turi atrodyti švirkštas.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

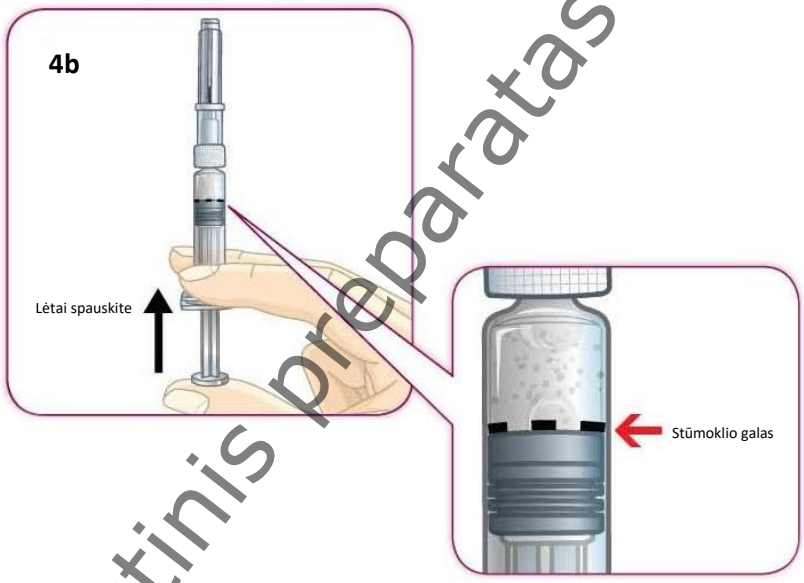
**4. Suleiskite vaistą**

**SVARBU**

**Atidžiai perskaitykite kitus veiksmus ir peržiūrėkite paveikslėlius.**
**Tai padės suleisti teisingą vaisto dozę.**



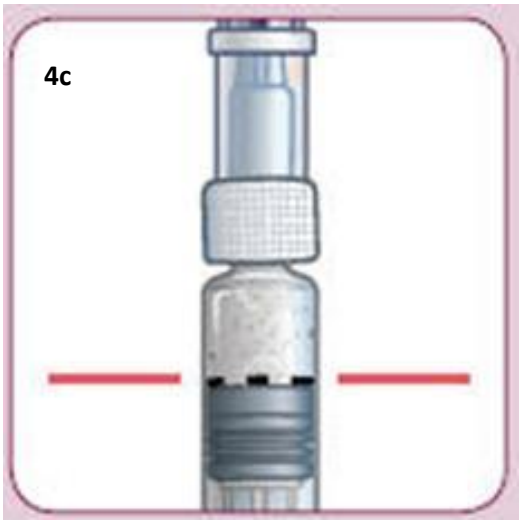

**Pakankamai <u>užsukite</u> adatą prie švirkšto.** Dar nenuimkite adatos dangtelio.
Būkite atsargūs, kad nepaspaustumėte stūmoklio.




**<u>Lėtai</u> spauskite stūmoklį tol, kol jo galas pasieks juodą brūkšninę dozės liniją.**
Tada atleiskite nykštį nuo stūmoklio.

<u>Svarbu baigti spausti šiuo momentu, nes galite išspausti vaisto ir tada bus suleista neteisinga vaisto dozė.</u>

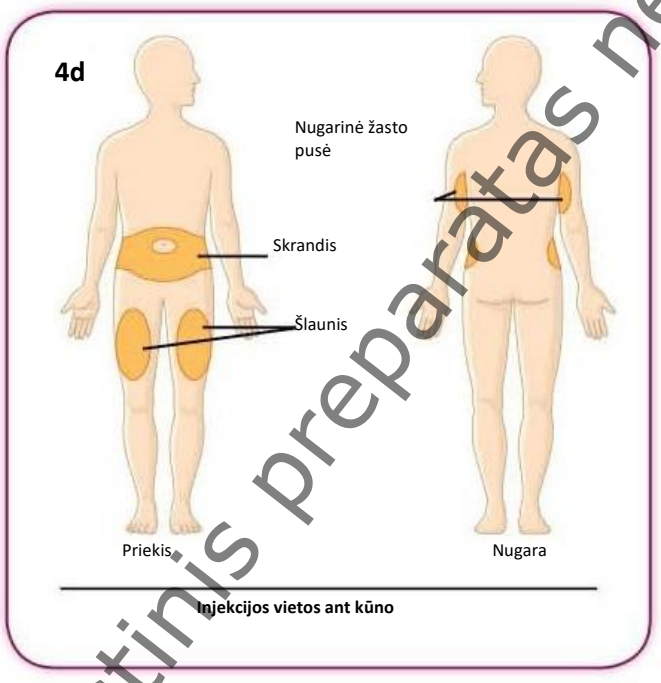
Vaistinis preparatas neberegistruotas




**Stūmoklio galas turi būti susilyginęs su juoda brūkšnine dozės linija per visą kitą veiksmą.** Tai padės suleisti teisingą vaisto dozę.

**SVARBU**

**Normalu mišinyje matyti šiek tiek oro burbuliukų.**
**Oro burbuliukai nepakenks Jums ir neturės įtakos dozei.**

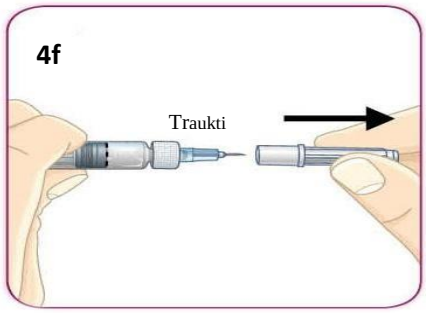



**Kiekvieną vaisto dozę galite suleisti skrandžio (pilvo) srityje, į šlaunį ar nugarinę žasto dalį.**

Kiekvieną savaitę galite leisti į tą pačią kūno sritį. Bet būtina rinktis vis kitą injekcijos vietą toje pačioje srityje.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

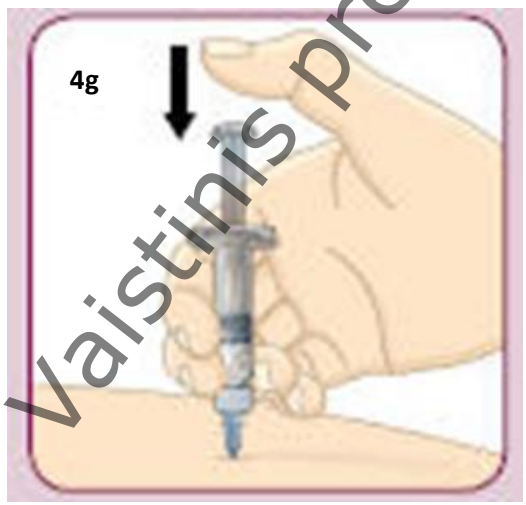
**Paimkite švirkštą šalia juodos brūkšninės dozės linijos.**




**<u>Tiesiai nutraukite adatos dangtelį</u>.**
**Negalima sukti.**

Būkite atsargūs, kad nepaspaustumėte stūmoklio.

Nuimant dangtelį, gali pasirodyti 1 ar 2 skysčio lašai. Tai yra normalu.




Būtinai naudokite suleidimo metodą, kurį rekomendavo Jūsų gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja.
Prisiminkite: turite suleisti Bydureon iš karto, kai tik vaistas sumaišomas.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**Adatą perdurkite odą (po oda). Kad suleistumėte visą dozę, spauskite stūmoklį nykščiu, kol nustos judėti.**

Ištraukite adatą.

Ką daryti, jeigu abejojate, ar buvo suleista visa dozė, žr. pakuotės lapelyje (3 skyriuje).

**4h. Išmeskite švirkštą su pritvirtinta adata kaip nurodė gydytojas arba diabetu sergančių ligonių slaugytoja. NEMĖGINKITE užmauti dangtelio atgal ant adatos arba naudoti adatos dar kartą.**
Nereikia saugoti jokių rinkinio dalių. Kiekviename vienkartinės dozės rinkinyje yra viskas, ko reikia kas savaitę suleidžiant Bydureon dozę.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Kai reikės suleisti kitos savaitės dozę, vėl pradėkite nuo 1 veiksmo.

Dažnai užduodami klausimai ir atsakymai

| *Jeigu Jūsų klausimas yra:* | *Žr. klausimą, kurio Nr.*: |
|---|---|
| **Per kiek laiko po sumaišymo reikia suleisti vaistą** | **1** |
| **Vaisto sumaišymas** | **2** |
| **Oro burbuliukai švirkšte** | **3** |
| **Adatos uždėjimas** | **4** |
| **Adatos dangtelio nuėmimas** | **5** |
| **Stūmoklis nesusilygina su juoda brūkšnine dozės linija** | **6** |
| **Leidžiant vaistą, neįmanoma paspausti stūmoklio** | **7** |

**Dažnai užduodami klausimai ir atsakymai**

**1. Sumaišius vaistą, kiek laiko galiu palaukti prieš suleidžiant injekciją?**

Bydureon reikia suleisti nedelsiant po suspensijos paruošimo. Jeigu Bydureon iš karto nesuleidžiamas, švirkšte atsiranda mažų vaisto gumulėlių Šie gumulėliai gali užkimšti adatą leidžiant vaistą (žr. klausimą Nr. 7).

**2. Kaip aš sužinosiu, kad vaistas gerai sumaišytas?**

Gerai sumaišius vaistą jis atrodo drumstas. Negali būti jokių miltelių ant flakono sienelių ar dugno. Jeigu matote sausų miltelių, stipriai pakratykite visą laiką spausdami stūmoklį nykščiu. (Šis klausimas susijęs su nuo 3a iki 3d skyriuose nurodytais veiksmais).

**3. Aš jau pasiruošęs suleisti vaistą. Ką turėčiau daryti, jeigu matau oro burbuliukų švirkšte?**

Tai yra normalu, kad švirkšte yra oro burbuliukų. Oro burbuliukai nepakenks Jums ir neturės įtakos vaisto dozei. Bydureon leidžiamas į odą (po oda). Oro burbuliukai nekelia problemų leidžiant vaistus tokiu būdu.

**4. Ką turėčiau daryti, jeigu kyla sunkumų uždedant adatą?**

Pirma, įsitikinkite, kad nuėmėte mėlyną dangtelį. Tada pakankamai užsukite adatą ant švirkšto. Kad neišstumtumėte vaisto, nespauskite stūmoklio uždėdami adatą. Daugiau informacijos apie suleidimo metodą klauskite sveikatos priežiūros specialisto.
(Šis klausimas susijęs su 4a veiksmu.)

**5. Ką turėčiau daryti, jeigu kyla sunkumų nuimant adatos dangtelį?**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Viena ranka laikykite švirkštą prie juodos brūkšninės dozės linijos. Kita ranka suimkite adatos dangtelį. Tiesiai nutraukite adatos dangtelį. Nepasukite jo (šis klausimas susijęs su 4f veiksmu).

**6. Aš atlieku 4c veiksmą. Ką daryti, jeigu stūmoklio galas atsidūrė už juodos brūkšninės dozės linijos?**

Juoda brūkšninė dozės linija rodo teisingą dozę. Jeigu stūmoklio galas atsidūrė už linijos, turite atlikti 4d veiksmą ir suleisti injekciją. Prieš leisdami kitą injekciją po 1 savaitės, atidžiai peržiūrėkite instrukcijas nuo 3a iki 4h veiksmo.

**7. Leidžiant vaistą, ką turėčiau daryti, jeigu negaliu įstumti stūmoklio iki galo?**

Tai rodo, kad adata užsikimšo. Nuimkite adatą ir uždėkite atsarginę adatą iš pakuotės. Tada pasirinkite kitą injekcijos vietą ir baikite suleisti injekciją.

Kad pasižiūrėtumėte, kaip:
- nuimti mėlyną dangtelį nuo adatos, žr. 1d veiksmą;
- uždėti adatą, žr. 4a veiksmą;
- nuimti adatos dangtelį ir suleisti injekciją, žr. nuo 4e iki 4g veiksmus.

Jeigu vis tiek negalite įstumti stūmoklio iki galo, ištraukite adatą. Žr. pakuotės lapelyje (3 skyrių), ką daryti, jeigu abejojate, ar suleidote visą dozę.

Kad išvengtumėte adatos užsikimšimo, visada gerai sumaišykite vaistą ir, sumaišę, nedelsdami jį suleiskite.

**Bydureon reikia leisti tik vieną kartą per savaitę.**

Pasižymėkite savo kalendoriuje, kad šiandien suleidote Bydureon ir kada reikia leisti kitą dozę injekciją.

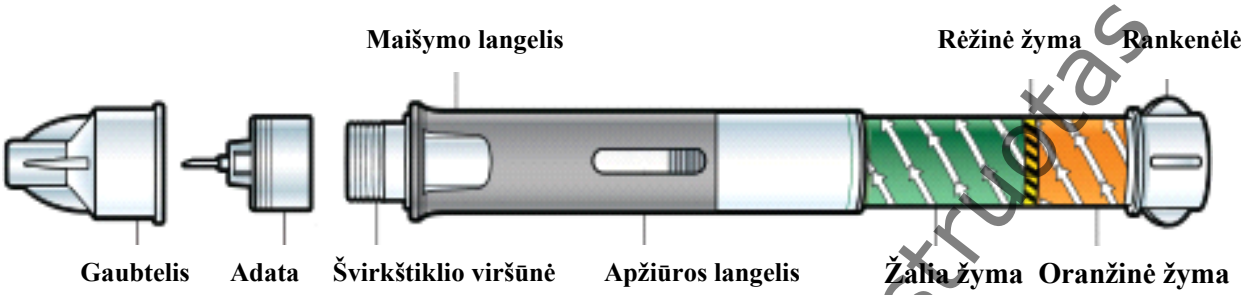
**Jeigu apie Bydureon norite sužinoti daugiau**

- **Kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba diabetu sergančių ligonių slaugytoją.**
- **Atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**NURODYMAI VARTOTOJUI**
**Prieš vartodami atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus.**

**Bydureon 2 mg milteliai ir tirpiklis pailginto atpalaidavimo injekcinei suspensijai užpildytame švirkštiklyje**
**Kaip naudoti Bydureon užpildytą švirkštiklį**




Rekomenduojama, kad prieš Jums pirmą kartą naudojant švirkštiklį, jūs tą daryti tinkamai išmokytų gydytojas arba diabetu sergančių pacientų slaugytoja.

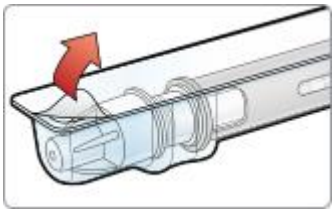
Akliesiems ir silpnaregiams vartoti nerekomenduojama, išskyrus atvejį, kai suleisti šio vaisto gali padėti tinkamai pasirengęs žmogus.

**1. Paruoškite švirkštiklį**

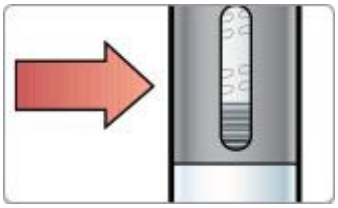
A. **Palaukite, kol švirkštiklis sušils.** Išėmę vieną švirkštiklį iš šaldytuvo, palaikykite jį kambario temperatūroje bent 15 min. **NEGALIMA** naudoti švirkštiklio, kurio tinkamumo laikas pasibaigęs.

**Kol švirkštiklis sušils, nusiplaukite rankas.**

B. **Atidarykite dėklą,** patraukę jo kampą. Po to išimkite švirkštiklį ir adatą. **NEGALIMA** naudoti švirkštiklio ar adatos, jeigu kurios nors dalies nėra arba ji sulūžusi.



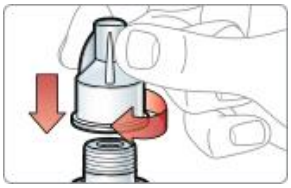
C. **Patikrinkite skystį** apžiūros langelyje. Jis turi būti skaidrus ir be dalelių. Jeigu skystyje matote oro burbuliukų, tai normalu.



D. **Nuplėškite popieriaus sluoksnį** nuo adatos dangalo.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

E. **Pritvirtinkite adatą prie švirkštiklio,** stumdami ir sukdami ją ant švirkštiklio viršūnės.

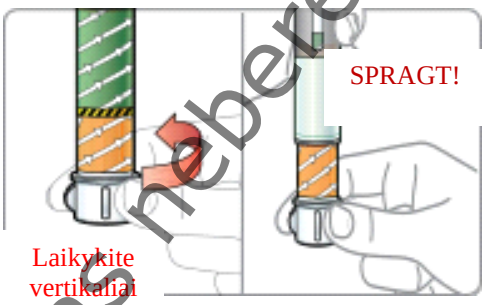


Adatos dangalo **DAR NENUIMKITE**.

**NEATLIKITE TOLESNIŲ VEIKSMŲ, kol adata nepritvirtinta.**

**2. Sumaišykite dozę**

A. **Sumaišykite vaistą.** Laikydami švirkštiklį vertikaliai adatos dangalu į viršų, **lėtai** sukite rankenėlę prieš laikrodžio rodyklę. **SUSTOKITE** išgirdę spragtelėjimą ir išnykus žaliai žymai.



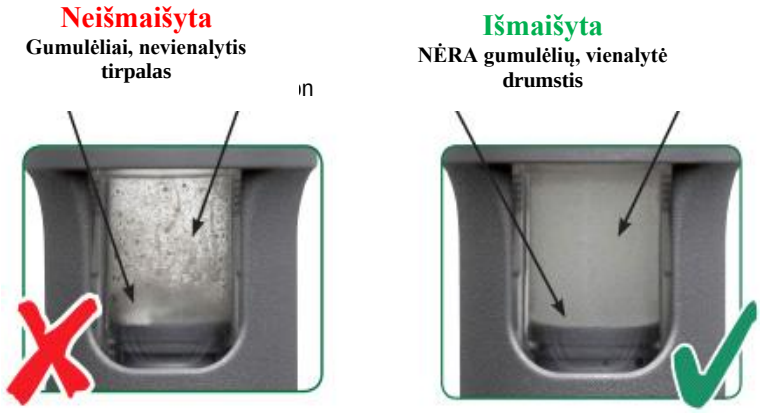

B. **Stipriai pataukšėkite švirkštiklį, kad susimaišytų jo turinys.**

- Laikydami švirkštiklio galą tiesiai oranžine žyma, **stipriai pataukšėkite švirkštiklį delnu.**
- **NESUKDAMI** rankenėlės, **PASUKITE** švirkštiklį kaskart jį sudavę kelis kartus.
- Stipriai taukšėkite užpildytą švirkštiklį, kol susidarys vienalytė drumsta suspensija be gumulėlių.
- Gali tekti suduoti 80 kartų ar net daugiau.

C. **Patikrinkite suspensiją.**

**Laikydami švirkštiklį priešais šviesą, pažiūrėkite per abi maišymo langelio puses.**
Tirpale turi **NEBŪTI GUMULĖLIŲ,** jis turi būti vienalytis ir drumstas.

Vartinis preparatas neberegistruotas



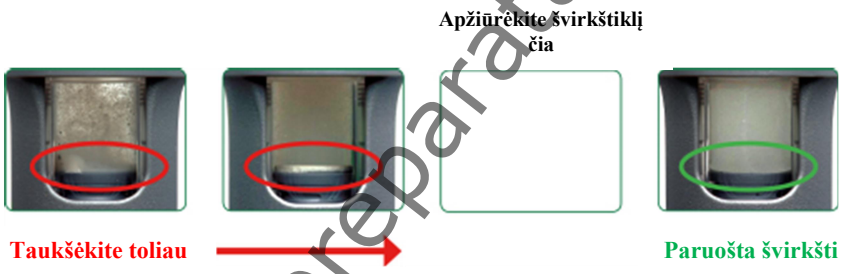

**Kad gautumėte visą dozę, vaistą reikia gerai išmaišyti.**

**Jeigu vaistas gerai neišmaišytas, pataukšėkite jį ilgiau ir stipriau.**

**NEATLIKITE TOLESNIŲ VEIKSMŲ, gerai nesumaišę vaisto.**

Kad būtų sušvirkšta visa dozė, vaistą reikia gerai išmaišyti. Jeigu jis gerai neišmaišytas, pataukšėkite ilgiau ir stipriau. Oro burbuliukai skystyje yra normalu, jie nekenksmingi.

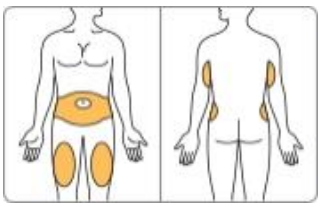
D. **Palyginkite abi maišymo langelio puses su žemiau pateiktomis nuotraukomis,** laikydami švirkštiklį priešais šį puslapį. Atkreikite dėmesį į **dugno paviršių.** Jeigu **nematote gumulėlių,** tai vaistas paruoštas švirkšti.




**3. Susileiskite dozę**

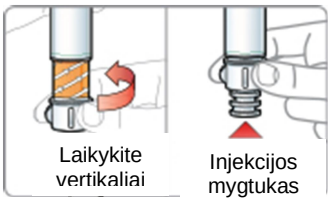
**SVARBU.** Gerai išmaišius vaistą, jo dozę reikia sušvirkšti nedelsiant. Jos negalima palikti vėlesniam vartojimui.

A. **Pasirinkite injekcijos vietą** pilve, šlaunyje arba rankos nugarinėje dalyje. Kiekvieną savaitę galima švirkšti į tą pačią kūno dalį, bet vis į kitą vietą. **Švelniai nuplaukite injekcijos sritį** muilu ir vandeniu arba **nuvalykite** ją alkoholiu suvilgytu tamponu.



Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. **Pasukite rankenėlę, kad atsipalaiduotų injekcinis mygtukas.** Laikydami **švirkštiklį vertikaliai** adatos dangalu į viršų, sukite rankenėlę prieš laikrodžio rodyklę, kol išnyks oranžinė žyma ir atsipalaiduos injekcijos mygtukas. Injekcijos mygtuko **DAR NESPAUSKITE**.




C. **Nuimkite adatos dangalą,** jį traukdami tiesiai. **NESUKITE.** Galite pastebėti kelis skysčio lašus ant adatos arba jos apvalkale.

D. **Sušvirkškite vaistą.** Įdūrę adatą po oda, spauskite injekcijos mygtuką nykščiu, kol išgirsite spragtelėjimą. **Palaikykite 10 sekundžių** jį nuspaustą, kad būtų suleista visa dozė.

E. **Tinkamai išmeskite švirkštiklį** su prie jo pritvirtinta adata į aštrių atliekų dėžutę. **NEMĖGINKITE** vėl uždėti adatos gaubtelio ar naudoti jos dar kartą.

**Dažni klausimai ir atsakymai**

**1. Kaip sužinoti, ar vaistas gerai išmaišytas?**

Vaistas gerai išmaišytas, kai skystis iš abejų langelio pusių atrodo drumstas. Jame turi nesimatyti jokių gumulėlių. Apžiūrėti langelį gali būti patogiau laikant švirkštiklį prieš šviesą. Pastebėję bet kokio dydžio gumulėlių, dar stipriai pataukšėkite švirkštiklį delnu, kol vaistas išsimaišys.

**2. Man neišeina išmaišyti dozės. Ką daryti?**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Neužmirškite, kad prieš ruošiant vaisto dozę, reikia palaikyti švirkštiklį išimtą iš šaldytuvo bent 15 min., kad jis sušiltų iki kambario temperatūros. Kambario temperatūroje išmaišyti vaistą bus lengviau.

Patikrinkite, ar laikote švirkštiklį už to galo, kuriame yra rankenėlė ir oranžinė žyma – tai padės jį tvirčiau paimti ir stipriau pataukšėti delnu.

Taip pat gali būti naudinga delnu iš abejų pusių pataukšėti maišymo langelį. Jeigu pastebėtumėte bent vieną gumulėlį, taukšėkite toliau.

**3. Per kiek laiko reikia suleisti vaistą jį sumaišius?**

Išmaišytą vaistą reikia susileisti iš karto. To nepadarius, švirkštiklyje gali susidaryti smulkių vaisto gumulėlių, todėl galite negauti visos dozės.

**4. Esu pasiruošęs susileisti vaisto. Ką daryti pastebėjus oro burbuliukų švirkštiklyje?**

Oro burbuliukai švirkštiklyje yra normalu. Šio vaisto leidžiama po oda, todėl oro burbuliukai Jums nepakenks ir įtakos dozei neturės.

**5. Ką daryti, jeigu, mėgindamas susileisti vaisto, negaliu nuspausti injekcijos mygtuko iki galo?**

Patikrinkite, ar pilnai užsukote adatą ant švirkštiklio. Taip pat patikrinkite, ar pasukote rankenėlę, kol jis sustos, ar išnyko oranžinė žyma ir pasirodė injekcijos mygtukas.

Jeigu nuspausti mygtuko vis tiek negalite, tai gali būti dėl užsikimšusios adatos. Ištraukite adatą iš odos ir pakeiskite ją atsargine, kurią rasite dėžutėje. Dar kartą perskaitykite kaip pritvirtinti adatą ir susileiskite vaisto į kitą vietą.

Jeigu nuspausti mygtuko ir dabar negalite, ištraukite adatą iš odos ir išmeskite švirkštiklį su pritvirtinta adata į aštrių atliekų dėžutę.

**6. Kaip sužinoti, ar susileidau visą dozę?**

Kad būtų suleista visa dozė, spauskite injekcijos mygtuką nykščiu, kol išgirsite spragtelėjimą. Jį išgirdę, palaikykite adatą įdurtą į odą dar 10 sekundžių. Tai suteiks pakankamai laiko visai dozei iš švirkštiklio patekti po Jūsų oda.

**7. Kaip išmesti Bydureon švirkštiklį?**

Jums reikės aštrių atliekų dėžutės. Ji turi būti pakankamo dydžio, kad tilptų švirkštiklis su pritvirtinta adata. Patikrinkite, ar ji turi dangtį. Galite naudoti pavojingų biologinių atliekų dėžę arba kitokį kietą plastikinį ar metalinį konteinerį. Vaisto dėžutėje atliekų dėžutės nėra.

Kaip saugiai išmesti atliekų dėžutę su panaudotais švirkštikliais ir adatomis, klauskite vaistininko. Neišmeskite jo su buitinėmis šiukšlėmis.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**VARTOJIMO INSTRUKCIJA**
**Prieš vartodami atidžiai perskaitykite šią instrukciją.**
**Be to, perskaitykite pakuotės lapelį, kurį rasite dėžutėje.**

**Bydureon 2 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija užpildytame švirkštiklyje Eksenatidas**

**Vartoti 1 kartą per savaitę.**
**Leisti tik po oda.**
**Vienos dozės užpildytas švirkštiklis.**
**BCise yra užpildyto švirkštiklio (prietaiso, kuriuo suleidžiamas vaistas Bydureon) pavadinimas.**

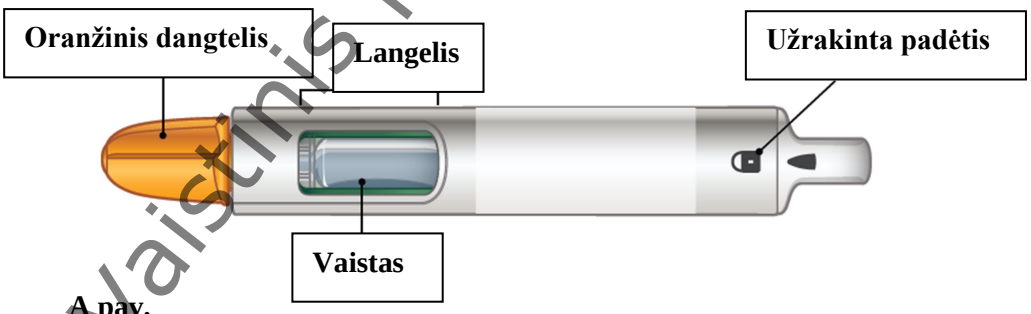
**Prieš pradedant**

Bydureon BCise švirkštiklis:
- Tai vienkartinis fiksuotos dozės švirkštiklis, kuriuo vaistas suleidžiamas automatiškai.
- Prieš vartojant švirkštiklis yra užrakintoje padėtyje. Neatrakinkite švirkštiklio, kol nesate pasiruošę susileisti vaistą.
- Adata yra paslėpta. Jos nematysite nei prieš naudodami švirkštiklį, nei jį naudodami, nei paskui.

- **Nenaudokite** švirkštiklio, jeigu kuri nors jo dalis atrodo sulaužyta arba pažeista.
- Laikykite šaldytuve horizontaliai (2 °C – 8 °C).
- Bydureon BCise švirkštiklis netinka akliems ir prastai matantiems žmonėms, išskyrus kai gali padėti kitas žmogus, mokantis naudoti šį prietaisą.
- Šį švirkštiklį ir visus kitus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

**Prieš vartojant**

Prieš leidžiant pirmą šio vaisto dozę, gydytojas arba diabetu sergančių pacientų slaugytojas turi Jus išmokyti tą daryti.

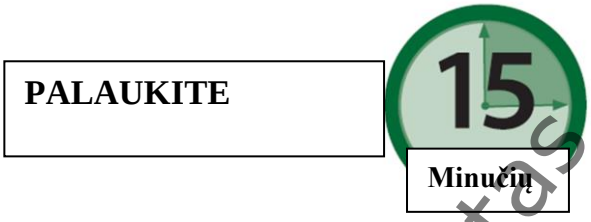



**A pav.**
**Injekcijai reikia**
• Bydureon BCise švirkštiklio, alkoholiu suvilgyto tampono, švaraus horizontalaus paviršiaus ir dūriams atsparios talpyklės (žr. išmetimo nurodymus šios vartojimo instrukcijos pabaigoje).

Vaistinis preparatas nebereregistruotas

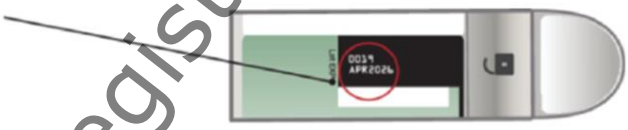
**1 VEIKSMAS. Pasiruoškite injekcijai**

**A. Palaukite, kol švirkštiklis sušils iki kambario temperatūros.** Išėmę vieną švirkštiklį šaldytuvo, palaikykite jį horizontalioje padėtyje 15 min. Bydureon BCise švirkštiklį galima laikyti kambario temperatūroje iki 4 savaičių.




**B pav.**

**B. Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP) švirkštiklio etiketėje.** Nenaudokite švirkštiklio pasibaigus tinkamumo laikui.



**C pav.**

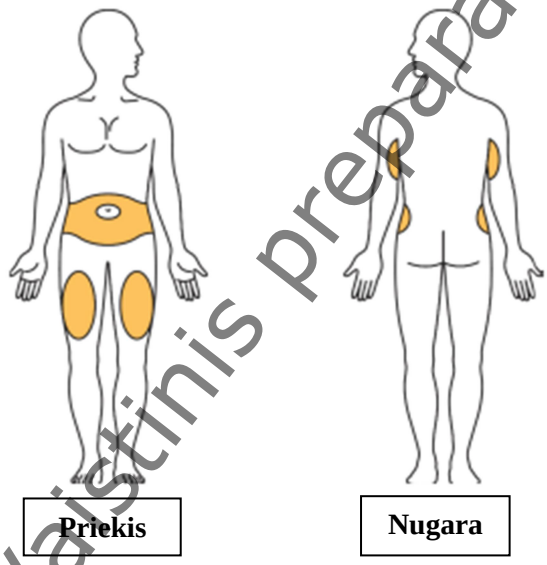
**C. Nusiplaukite rankas.**

**D. Pasirinkite injekcijos vietą.**

Galima švirkšti į pilvą, šlaunį arba nugarinę žasto dalį, žr. D pav.

Kiekvieną savaitę švirkškite į tą pačią kūno sritį, bet vis į kitą vietą.

Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.

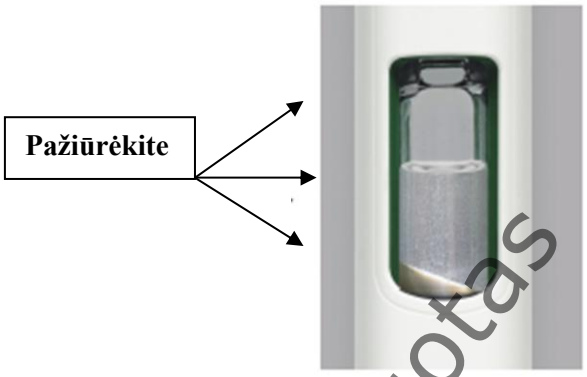



**D pav.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

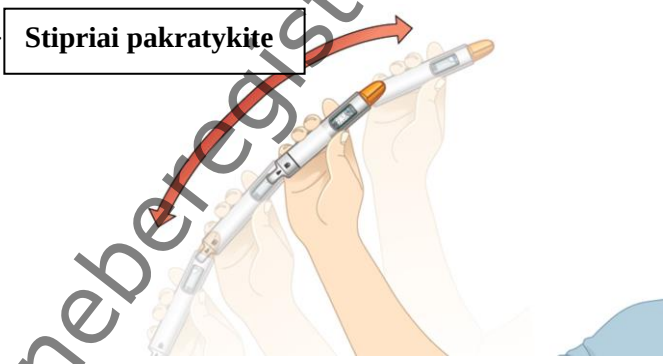
**2 VEIKSMAS. Sumaišykite vaistą.**

**A. Pažiūrėkite pro langelį.**
Galite pastebėti baltą vaistą prie šonų, apačioje arba viršuje. Tai reiškia, kad vaistas neišmaišytas tolygiai.




**E pav.**

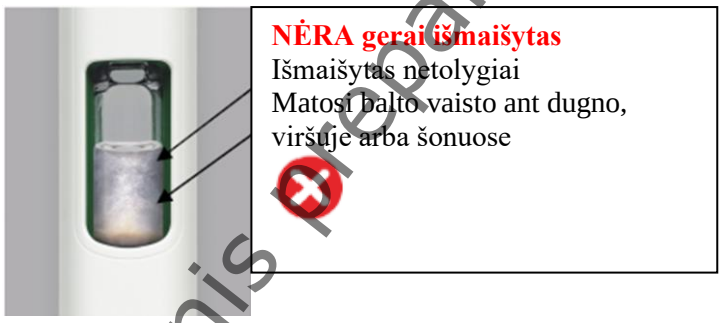
**B. Stipriai kratykite švirkštiklį**
aukštyn ir žemyn, kol vaistas tolygiai išsimaišys ir nebematysite balto vaisto prie kraštų, dugne ir viršuje. Kratykite bent 15 sekundžių.



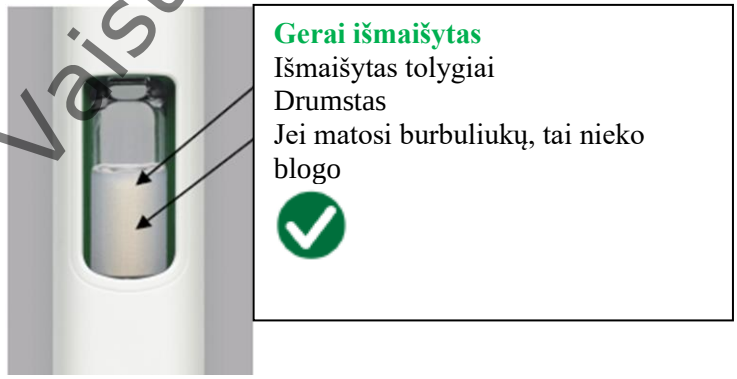

**F pav.**

**C. Patikrinkite kaip išmaišėte.**

Laikydami švirkštiklį prieš šviesą, apžiūrėkite abi jo langelio puses ir dugną. Jei skystis nėra gerai išmaišytas, pakartokite 2 veiksmą ir patikrinkite dar kartą.




**G pav.**




Vaistinis preparatas neberegistruotas

**H pav.**

**Neatlikite** kito veiksmo, kol gerai neišmaišėte vaisto. Kad į Jūsų organizmą pateiktų visa dozė, vaistas turi būti gerai išmaišytas ir atrodyti drumstas.

Jeigu vaistas nėra gerai išmaišytas, jį dar stipriai pakratykite.

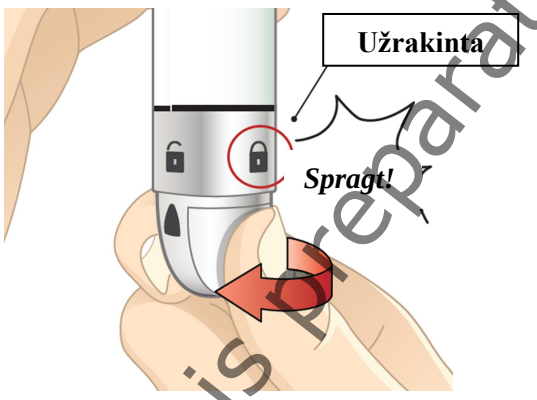
**3 VEIKSMAS. Paruoškite švirkštiklį.**

**Svarbu:** visai išmaišius vaistą, būtina **tuoj** baigti ruošimo veiksmus ir suleisti vaistą, kad visa dozė patektų į organizmą. Nepalikite vaisto vėlesniam laikui.

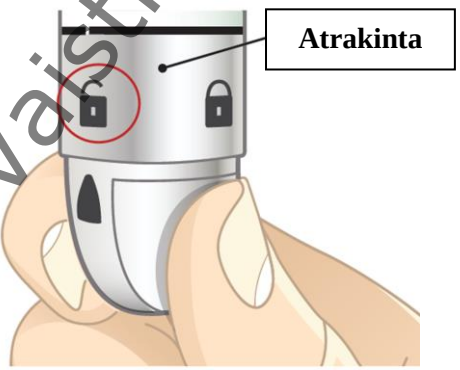
Atrakinkite švirkštiklį tik pasiruošę injekcijai.

**A. Atrakinkite švirkštiklį.**

Laikykite švirkštiklį vertikaliai, nukreipę oranžinį dangtelį į lubas. Sukite mygtuką iš užrakintos padėties į atrakintą, kol išgirsite spragtelėjimą.




**I pav.**




**J pav.**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**B. Toliau laikydami švirkštiklį vertikaliai, tvirtu judesiu atsukite oranžinį dangtelį.**

- Kad dangtelis atsipalaiduotų, jį gali tekti pasukti kelis kartus (jei spragsi, tai sukate ne į tą pusę).
- Toliau laikykite švirkštiklį vertikaliai, kad vaisto netyčia neprasisunktų.
- Nuėmus dangtelį, išlįs žalia makštis. Žalioje makštyje yra adata.

Pastebėti kelis lašus dangtelio viduje yra normalu. **Nedėkite** dangtelio atgal ant švirkštiklio.

Išmeskite dangtelį.

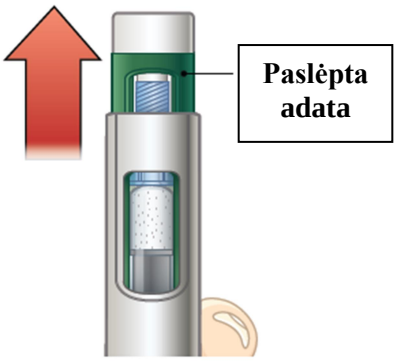
Laikydami **vertikaliai,** atsukite **tvirtu judesiu.**

**K pav.** **L pav.**

**Nuimtas dangtelis**

**M pav.**

**Išlenda** žalia makštis




**N pav.**

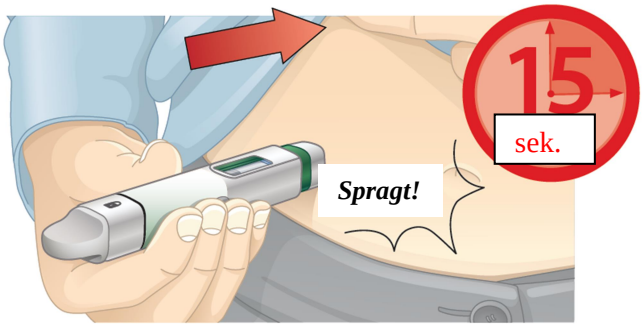
**4 VEIKSMAS. Suleiskite dozę.**

**A. Suleiskite ir laikykite**

- Įdurkite švirkštiklį į odą. Kai prasidės injekcija, išgirsite spragtelėjimą.
- Palaikykite švirkštiklį odoje 15 sekundžių, kad būtų suleista visa dozė.

**SULEISKITE IR PALAIKYKITE**

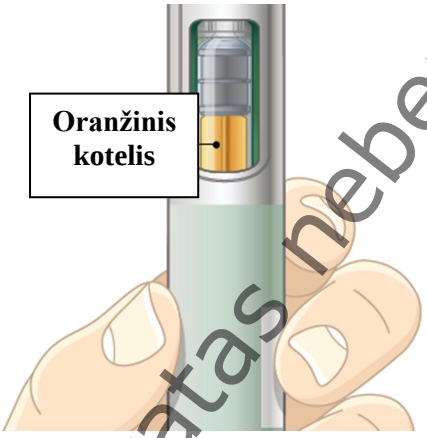
Vaistinis preparatas neberegistruotas




**O pav.**

**B. Įsitikinkite, kad suleidote visą dozę.**

Suleidę vaistą, langelyje pamatysite oranžinį kotelį. Ištraukus švirkštiklį iš odos, vėl išlįs žalia makštis ir užsirakins ant adatos. Ką daryti, jeigu po injekcijos langelyje nematote oranžinio kotelio, žr. Dažnus klausimus ir atsakymus.




**P pav.**

**C. Išmetimas.**
**Išmeskite švirkštiklį iš karto panaudoję** kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba diabetu sergančių pacientų slaugytojas.
Jums reikės dūriams atsparios talpyklės, kuri:

- yra pakankamo dydžio, kad tilptų švirkštiklis,
- turi dangtį,
- yra sandari,
- tinkamai paženklinta įspėjimu apie pavojingas atliekas joje.

Galima naudoti pavojingų biologinių atliekų, kitokią kietą plastikinę arba metalo talpyklę.

**Q pav.**

**Dažni klausimai ir atsakymai**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**1. Kur yra adata?**
Adata yra pritvirtinta prie švirkštiklio ir uždengta oranžiniu dangteliu.
Nusukus oranžinį dangtelį, iki injekcijos adata lieka su žalia makštimi.
Jei norėtumėte sužinoti daugiau, žr. Vartojimo instrukcijos 3B veiksmo N pav.

**2. Kaip sužinoti, kad vaistas pilnai išmaišytas?**
Pakratę švirkštiklį, pažiūrėkite per abi langelio puses. Turėtumėte nematyti balto vaisto ant dugno, viršuje ir šonuose. Jeigu matosi balto vaisto, tai jis nesumaišytas. Norėdami jį sumaišyti, stipriai kratykite švirkštiklį, kol ant dugno, viršuje ir šonuose neliks balto vaisto. Vaistas turi atrodyti vienalytis (žr. 2C veiksmo G ir H pav.).

**3. Kodėl, nuimant oranžinį dangtelį, švirkštiklį reikia laikyti vertikaliai?**
Švirkštiklio laikymas oranžiniu dangteliu į viršų padeda išvengti vaisto prasisunkimo. Pastebėti kelis vaisto lašus nusukto oranžinio dangtelio viduje yra normalu.

**4. Kodėl vaistą reikia suleisti iš karto sumaišius?**
Jei vaisto nesuleisite iš karto išmaišę, tai jis gali atsiskirti nuo skysčio ir į organizmą gali patekti ne visa dozė. Jeigu švirkštiklis yra užrakintoje padėtyje, vaistą galima išmaišyti iš naujo, tačiau švirkštiklį atrakinus būtina iš karto baigti ruošimo veiksmus ir suleisti vaistą, kad į organizmą patektų visa dozė. Vaisto negalima palikti vėlesniam vartojimui.

**5. Kaip sužinoti, kad susileidote visą dozę?**
Kad susileistumėte visą dozę, įdūrę švirkštiklį į odą palaikykite joje.
Pajusite kaip adata praduria Jūsų odą. Palaikykite ją ten 15 sekundžių – tai suteiks pakankamai laiko visam vaistui patekti iš švirkštiklio po Jūsų oda. Ištraukę adatą pažiūrėkite, ar langelyje matosi oranžinis kotelis (jis rodo, kad vaisto dozė suleista). Jeigu oranžinio kotelio nesimato, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą (kontaktiniai duomenys pagal valstybes pateikiami pakuotės lapelio 6 skyriuje).

**6. Kodėl švirkštiklį reikia laikyti šaldytuve horizontaliai?**
Laikius švirkštiklį vertikaliai (adata aukštyn arba žemyn), būna sunkiau išmaišyti vaistą. Vaistą galima visai išmaišyti ir tada, bet reikia daugiau kratyti ir tai ilgiau užtrunka.

**7. Kaip išmesti Bydureon BCise švirkštiklį?**
Švirkštiklio **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis. Tam reikia dūriams atsparios pakankamo visam švirkštikliui dydžio talpyklės. Patikrinkite, ar talpyklė turi dangtį. Galima naudoti pavojingų biologinių atliekų, kitokią kietą plastikinę arba metalo talpyklę. Dėžutėje talpyklės nėra.
Talpyklės su naudotais švirkštikliais negalima atiduoti perdirbimui. Kaip ją saugiai išmesti, klauskite vaistininko. Negalima išmesti talpyklės su buitinėmis atliekomis.

**8. Ką daryti, jeigu prietaisas tinkamai neveikia ir negaliu jo atrakinti?**
Dar kartą perskaitykite Vartojimo instrukcijos 3 veiksmą, kad įsitikintumėte, ar viską padarėte reikiama eile, o paskui kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą (kontaktiniai duomenys pagal valstybes pateikiami pakuotės lapelio 6 skyriuje). Nemėginkite atrakinti labai didele jėga arba įrankiais.

**9. Ką daryti, jeigu prietaisas tinkamai neveikia ir neišeina nuimti oranžinio dangtelio?**
Dar kartą perskaitykite Vartojimo instrukcijos 3 veiksmą, kad įsitikintumėte, ar viską padarėte reikiama eile, patikrinkite, ar mygtukas pilnai yra atrakintoje padėtyje, o paskui kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą (kontaktiniai duomenys pagal valstybes pateikiami pakuotės lapelio 6 skyriuje). Nenaudokite įrankių ir nemėginkite nuimti dangtelio jėga.

**10. Kur sužinoti daugiau apie Bydureon BCise švirkštiklį?**
- **Pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba diabetu sergančių pacientų slaugytoju.**
- **Atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį.**

**Kaip laikyti Bydureon BCise švirkštiklį?**
- Laikykite šaldytuve horizontaliai (2 °C – 8 °C temperatūroje).

Vaistinis preparatas neberegistruotas

- Prireikus kiekvieną švirkštiklį galima laikyti kambario (ne aukštesnėje kaip 30 °C) temperatūroje iki 4 savaičių.
- Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos, kol pasirengsite jį paruošti ir suleisti.
- Nepraleiskite tinkamumo laiko. Jis pažymėtas EXP.
- Laikykite švirkštiklį švariai, toliau nuo vietų, kur jis galėtų būti kuo nors apipiltas ar aptaškytas.

Vaistinis preparatas neberegistruotas